

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 Of 305 P O Box 94948, Santafé de Bogotá, Colombia, S.A.
Tels. (571) 6162051 6162061 6161839 6161869
Fax: (571) 6161889

2388/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E S D

EXPEDIENTE Y DEPENDENCIA
Radicación: 00085195 6161839 Folios: 51
Fecha (R.D.): 2000-11-29 15:42:14
Trámite: C22 PATENTES D 1 REGISTRO 29 C.C.P.C.
Resolución: 2000-11-29-1542-14

Re Expediente No 00085195
Solicitud de Patente en nombre de
NOVARTIS AG

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Santafé de Bogotá, en la Carrera 11 A No 94-76 Of 305, obrando como apoderada de la sociedad NOVARTIS AG, solicitante de la patente de la referencia, anexo al presente memorial el siguiente documento

Copia certificada de la solicitud de Patente Numero 991230954 presentada en Alemania (Oficina de Patentes Europea) el día 22 de noviembre de 1999, con la debida traduccion de lo pertinente, incluyendo el capitulo reivindicatorio

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C C 39 779 452 de usaquén
T P 68228
Cod 5376

45
42

TRADUCCIÓN DEL INGLÉS

(Logotipo) OFICINAS DE PATENTES DE EUROPA

Certificación

Los documentos adjuntos concuerdan con la versión
presentada originalmente de la solicitud de patente Europea
identificada en la siguiente hoja

Solicitud de patente No 99123095 4

**Por el Presidente de la Oficina
de Patentes de Europa**

(Firmado)

I L C HATTEN-HECKMAN

LA HAYA 16 DE OCTUBRE DE 2000

(Logotipo) OFICINA DE PATENTES DE EUROPA

Hoja 2 de la Certificación

Solicitud No 99123095 4

Fecha de depósito 22 de noviembre de 1999

Solicitante Novartis AG
4058 Basilea
SUIZA

Título de invención

**Uso de derivados de pleuromutilina para el tratamiento
transdérmico de enfermedades bacterianas**

Prioridad reclamada

País -

Fecha -

Número de depósito -

Clasificación Internacional de Patentes A61K31/22, A61K9/00

Países contratantes designados durante el depósito

AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE

Observaciones

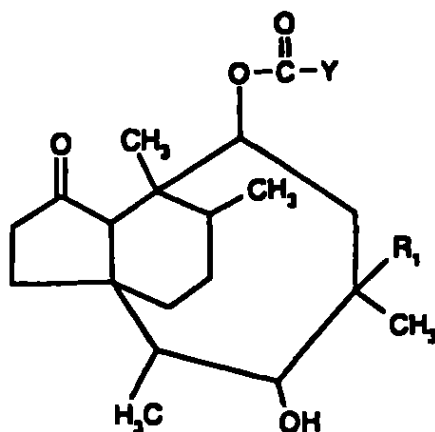
Véase para el título original, la página 1 de la descripción

47
44

Nuevo Uso

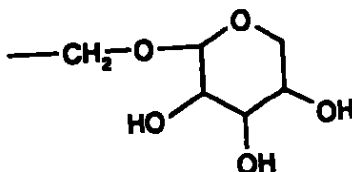
La presente invención se refiere a pleuromutilina y a derivados de valnemulina. Más concretamente se ocupa de la aplicación cutánea de un compuesto de la fórmula I como se define abajo en la profilaxis o la terapia de infecciones bacterianas, de preferencia infecciones en animales ungulados seleccionados entre la dermatitis digital (putrefacción de pata estable), pododermatitis digital (inflamación crónica entre los dedos, putrefacción de la pata, y necrobacilosis digital (flegmon digital, suciedad en la pata, enfermedad clít, etc)

Una modalidad preferida de la presente invención es la aplicación cutánea de un compuesto de la fórmula I para un efecto sistemático o remoto



en donde R_1 es etilo o vinilo,

Y representa un grupo seleccionado a partir de COOH , $-\text{CH}_2-$
 R_2 , y



5

R_2 es H, halógeno, OH, NH_2 , SCN, N_3 , COOH , C(S)S- [alquilo de 1 a
5 átomos de carbono], $-\text{S-piridilo}$, $-\text{S-piridilo}$ sustituido por 1
ó 2 grupos hidroxilo, tioalquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
tioalquilo de 1 a 5 átomos de carbono sustituido por uno o más
10 grupos amino, hidroxilo, o carboxilo, $-\text{O-SO}_2-(4\text{-metilfenilo})$, $-\text{S-}(\text{CH}_2)_n\text{-X}$, $-(\text{CH}_2\text{-Z})_r\text{-(CH}_2)_s\text{-Q}$, ó $-\text{S-C(CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-NH-C(O)-Q}$,
ó $-\text{S-C(CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-NH-C(O)-CH(NH}_2\text{)-CH(CH}_3)_2$,

X es un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros, saturado o
insaturado, que está enlazado con el grupo $-\text{S-}(\text{CH}_2)_n\text{-}$ a través
15 de un átomo de carbono, y que contiene uno o más grupos hetero
seleccionados a partir del grupo que consiste en O, S, N ó
 $-\text{N(R}_1\text{)}$, en donde este anillo heterocíclico está insustituido o
mono- o poli-sustituido por uno o más sustituyentes selecciona-
dos a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo,
20 mercapto, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcanofilo de 1 a
5 átomos de carbono, alquilsulfoxilo de 1 a 5 átomos de carbono,
nitro, formilo, alcóxycarbonilo de 1 a 5 átomos de carbono,

e hidroxialquilo de 1 a 5 átomos de carbono,

R_1 es hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,

Q representa el grupo $-N(R_4)(R_5)$ en donde R_4 y R_5 son cada un
independientemente del otro, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
o forman, junto con el átomo de nitrógeno con el que están
unidos, un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros, saturado o
insaturado, que contiene opcionalmente una segunda fracción hetero
seleccionada a partir del azufre o $=N$ -(alquilo de 1 a 5
átomos de carbono),

Z es O, S, ó $=N$ -(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono),

m es 0, 1, 2, 3, 4, ó 5, r es 0 ó 1, s es 2, 3, 4, ó 5, en
forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable,
en la terapia de enfermedades humanas o veterinarias que
son ocasionadas por infecciones bacterianas

Dentro del alcance de la presente invención, dependiendo
del número de átomos de carbono indicado, se debe entender que
el término "alquilo" significa, por ejemplo, los siguientes
grupos de cadena recta y ramificada metilo, etilo, propilo
normal, isopropilo, butilo normal, butilo secundario, butil
terciario, isobutilo, etcétera

"Halógeno" significa cloro, bromo, flúor, o yodo, de preferencia
cloro, bromo, o flúor, más preferiblemente cloro

Los anillos heterocíclicos preferidos son anillos de 5 y 6
miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados a
partir del nitrógeno y azufre El anillo más preferido contiene

ne cuando menos un átomo de nitrógen

Un grupo de estos anillos heterocíclicos puede contener nitrógeno como el único heteroátomo, en particular 1, 2, ó 3 heteroátomos de nitrógeno. Los anillos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros adecuados que contienen un solo átomo de nitrógeno incluyen piridina, pirrol, y 4,5-dihidro-3H-pirrol. Los anillos de 5 ó 6 miembros adecuados que contienen 2 átomos de nitrógeno incluyen imidazol, piridiazina, pirimidina. Estos anillos se pueden fusionar, por ejemplo, con uno o más anillos de benceno, por ejemplo para formar bencimidazol o pirimidina. Los anillos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros adecuados que contienen 3 átomos de nitrógeno incluyen 1,2,4-triazol.

Otro grupo de anillos heterocíclicos puede contener un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, por ejemplo tiazol, 4,5-dihidrotiazol, y benzotiazol. Otro grupo de anillos heterocíclicos contiene dos átomos de nitrógeno y uno de azufre, por ejemplo 1,3,4-tiadiazol.

Dentro de la presente invención, se prefiere más el uso de compuestos de la fórmula I, en donde R_1 es etilo o vinil, R_1 representa el grupo $-S-C(CH_3)_2-CH_2-NH-C(O)-Q$, en donde Q representa el grupo $-N(R_4)(R_5)$ en donde R_4 y R_5 son cada uno independientemente del otro, alquilo de 1 a 5 átomos de carbon, forman, junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros saturado o insaturado que contiene opcionalmente una segunda fracción hetero

selección a partir de azufre, o =N-(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono), en forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable

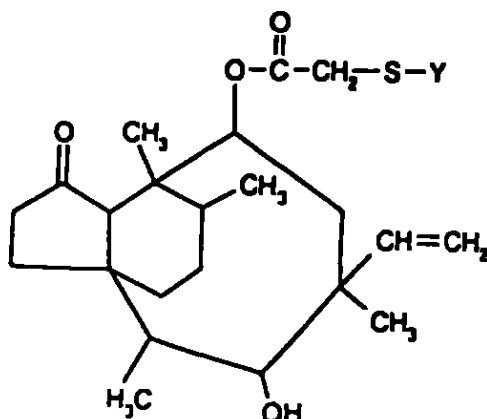
Todavía se prefiere más el uso de compuestos de la fórmula I, en donde R_1 representa el grupo $-S-C(CH_3)_2-CH_2-NH-C(O)-CH(NH_2)-CH(CH_3)_2$, en forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable

También se prefiere el uso de compuestos de la fórmula I, en donde R_1 es etilo o vinilo, e Y representa el grupo $-(CH_2-Z)_r-(CH_2)_s-Q$ en donde Z es azufre, r es 1, s es 2, Q representa el grupo $-N(R_4)(R_5)$ en donde R_4 y R_5 son cada uno independiente del otro, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, o forman, junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros saturado o insaturado que contiene opcionalmente una segunda fracción hetero seleccionada a partir de azufre =N-(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono), en donde R_4 y R_5 son más preferiblemente etilo, en forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable

Los compuestos más preferidos son valnemulina y tiamulina, especialmente valnemulina, en forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable

El antibiótico básico dentro de la fórmula I es pleuromutilina (X es OH y R_1 es vinilo), que fue aislada en 1951 por Kavanagh y colaboradores [Proc Natl Acad Soc 37, 570-574 (1951)] Otro derivado de pleuromutilina de la fórmula (I), en

donde R_1 es vinilo y X representa el grupo β ,D-xilopiranosilo, se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US-4,247,542 Los representantes muy típicos de la fórmula I son valnemulina y tiamulina La valnemulina se conoce bajo el nombre comercial Econor®, y la tiamulina bajo el nombre



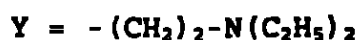
comercial Tiamutin® Tienen las siguientes estructuras químicas

10

valnemulina



tiamulina



15

Valnemulina en forma de base libre o en forma de sal fisiológicamente aceptable, se conoce, por ejemplo, de la Patente Europea Número EP-0,153,277, especialmente como el Ejemplo 12

de la misma, y de la Publicación Internacional Número WO 98/01127 La tiamulina y sus derivados, y otros derivados de pleuromutilina, en forma de base libre o en forma de sal fisiológicamente aceptable, se conocen, por ejemplo, de las

5 Patentes Números US-4,032,530, US-4,148,890, US-5,578,585, US-4,428,953, 4,060,542, WO 98/01127 y EP-0,153,277

El espectro de actividad de valnemulina, tiamulina, y también otros derivados de pleuromutilina, es bien conocido, y se describe en las patentes anteriormente referenciadas, y en

10 muchos documentos científicos

De acuerdo con las referencias citadas, los compuestos de la fórmula I exhiben su actividad antibacteriana después de su administración oral o parenteral El tratamiento oral, que re

presenta la recuperación del ingrediente activo a través de la membrana mucosa del tracto digestivo, abarca la profilaxis y la terapia de infecciones bacterianas. En el campo veterinario, de preferencia se administran a animales domésticos en los materiales alimenticios o en el agua para beber.

De una manera sorprendente, ahora se ha encontrado que los compuestos de la fórmula I son capaces de penetrar a través de la piel, que aquí significa la epidermis, sin ser metabolizados y desactivados. Fue absolutamente impredecible que un antibiótico de una estructura química tan compleja pudiera pasar por la barrera de la piel y penetrar en el tejido, y alcanzar concentraciones en sangre y en plasma que son suficientemente altas para controlar con éxito las infecciones bacterianas. Estas infecciones bacterianas abarcan infecciones sistémicas, en donde las bacterias colonizan las células intestinales, el tejido, o los órganos, e infecciones no sistémicas, en donde las bacterias colonizan una porción más pequeña o más grande de la piel. Este es uno de los casos excepcionales en donde un antibiótico se puede aplicar a la piel en lugar de aplicarse para el tratamiento de infecciones sistémicas por medio de una ruta sistémica convencional, tal como oralmente o percutáneamente. Este uso novedoso no debe confundirse con el uso cutáneo convencional de un antibiótico para desinfectar áreas de la piel que estén infestadas con el patógeno. La sorpresa fue el hecho de que los compuestos de la fórmula I tienen la capacidad para

penetrar a través de la piel y combatir los patógenos adentro del cuerpo del animal y sobre todo el cuerpo

Los animales hospederos de sangre caliente representativos, que pueden ser tratados de acuerdo con el método de la presente invención, incluyen seres humanos, y de preferencia animales domésticos, tales como ganado, caballos, ovejas, cabras, aves de corral, cerdos, perros, gatos, y animales de zoológico

Esto abre una serie de nuevas alternativas para el tratamiento de infecciones bacterianas, y especialmente infecciones bacterianas sistémicas. Estas nuevas alternativas pueden ser más convenientes y menos intensas en mano de obra para los granjeros y veterinarios, que los medicamentos convencionales con tabletas, bolos, o inyecciones

Por consiguiente, la presente invención proporciona una nueva técnica para combatir infecciones bacterianas en un animal, la cual comprende aplicar a la piel del animal una cantidad de un compuesto antibiótico de la fórmula (I), mediante lo cual, el compuesto es absorbido por el animal a través de su piel (epidermis)

La presente técnica de preferencia se aplica a mamíferos, especialmente aquéllos que son animales domésticos o de granja, tales como ovejas, cerdos, becerros o ganado, caballos, cabras, perros, y gatos. También se puede aplicar a seres humanos. También se puede aplicar a animales utilizados en laboratorios,

tales como ratas, ratones, y conejillos de indias El compuesto se puede utilizar para prevenir o inhibir la infección, o para tratar una infección ya presente

En la presente técnica, el animal absorbe el compuesto a través de su piel, el compuesto normalmente se aplica en una composición que contiene un vehículo fisiológicamente aceptable Se pueden emplear un amplio rango de vehículos apropiados La composición puede ser una crema Sin embargo, es particularmente conveniente utilizar una composición líquida, por ejemplo, que facilite la medición de las dosis, y que facilite la absorbencia a través de la piel Por lo tanto, se prefiere una solución o suspensión del compuesto en un vehículo líquido Las soluciones son especialmente buenas para transmitir el compuesto a través de la piel, y por consiguiente, son las más preferidas

Los compuestos de la fórmula I se pueden formular para administración cutánea/tópica, para utilizarse en medicina veterinaria y humana, como ungüentos, cremas, lociones, champúes, polvos, rociados (por ejemplo, mediante un rociado manual o en pistas de rociado), inmersiones (por ejemplo, en una inmersión embolo), aerosoles, gotas (por ejemplo, gotas para los ojos, o para la nariz), vertidos/aplicaciones, o mediante métodos manuales (por ejemplo, revestimiento manual) Para administrarse a animales de granja o mascotas, tales como vacas, caballos, bueyes, camellos, perros, gatos, aves de corral, ovejas, ca-

bras, etcétera, las formulaciones denominadas 'vertidas' 'aplicadas', son especialmente adecuadas, estas formulaciones líquidas o semilíquidas tienen la ventaja de que solamente se tienen que aplicar a una pequeña área del pelo o plumaje, y, gracias a la proporción de aceites extensores u otros aditivos de extensión, se dispersan por sí mismas sobre un área más grande, mejorando de esta manera la absorción a través de la epidermis

Los ungüentos y cremas, por ejemplo, se pueden formular con una base acuosa u oleosa, con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Los ungüentos para administrarse a los ojos se pueden fabricar de una manera estéril utilizando componentes esterilizados. Los vertidos y las aplicaciones, por ejemplo, se pueden formular para uso veterinario en aceites que contengan solventes orgánicos, opcionalmente con auxiliares de formulación, por ejemplo, agentes estabilizantes y solubilizantes. Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa, y en general también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes. Los polvos se pueden formar con la ayuda de cualquier base de polvo adecuada. Las gotas se pueden formular con una base acuosa o no acuosa, comprendiendo también uno o más agentes dispersantes, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes, o agentes de suspensión. También pueden contener un

conservador

Las formulaciones vertidas o aplicadas representan una modalidad preferida de la presente invención. Se caracterizan porque el ingrediente activo se disuelve, se emulsiona, o se suspende en un solvente o mezcla de solventes adecuados que sea tolerable para la piel, opcionalmente con la adición de auxiliares adicionales, y se aplican con la ayuda de un dispositivo adecuado, por ejemplo una copa medidora o un frasco de rociado a la piel del animal que se vaya a tratar.

La tecnología de vertido y aplicaciones bien conocidas en la medicina veterinaria, pero primariamente en el contexto del control de ecto- o endoparásitos.

Para la administración mediante inhalación, se puede entregar la valnemulina de acuerdo con la invención para su uso en la medicina humana o veterinaria en forma de una presentación de rociado del tipo de aerosol o bien con insuflador.

Además del compuesto de la fórmula I, y un vehículo que sea efectivo para pasar el compuesto a través de la piel del animal, la composición puede contener aditivos, por ejemplo para facilitar el uso en el animal. Por ejemplo, la composición puede contener aditivos para facilitar el contacto con la piel del animal, para proteger la piel de cualquier acción indeseable, por ejemplo irritación ocasionada de otra manera por el

vehículo, para mejorar la retención de la composición sobre el animal

La viscosidad de las composiciones líquidas se puede incrementar sobre lo que sería de otra manera, mediante la inclusión de espesantes, los cuales incrementan la viscosidad. Esto puede ser deseable con el objeto de retardar o prevenir que la composición se caiga del animal

Los aditivos pueden incluir, por ejemplo, un agente de actividad superficial, una grasa o cera animal, por ejemplo lanolina, un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida, un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de olivo, aceite de maíz, o aceite de ricino, o un polímero, por ejemplo un polímero de hidrocarburo, tal como poli-isobuteno

Los agentes de actividad superficial pueden comprender compuestos aniónicos, por ejemplo jabones, sulfatoésteres grasos, tales como dodecilsulfato de sodio, sulfonatos grasos aromáticos, tales como alquilbencensulfonatos o butilnaftalensulfonatos, sulfonatos grasos más complejos, tales como el producto de condensación de amida del ácido oleico y N-metiltaurina o el sulfonato sódico del succinato de dioctilo

Comparándose con el tratamiento oral o el tratamiento por inyección, las formulaciones vertidas o aplicadas ofrecen ventajas distintas que son de gran importancia en la práctica veterinaria. Como las ventajas típicas se pueden mencionar

1) mayor facilidad de manejo,

2) todos los animales de una manada se pueden medicar fácilmente,

3) se reduce el peligro de lesionar a los animales y a la persona que dé el tratamiento,

5 4) se reduce considerablemente el peligro de transmisión de enfermedades por inyección,

5) el fenómeno de intolerancia local es sustancialmente menor que en el caso de las inyecciones, y

6) el gasto en aparatos en producción es más bajo

10 La acción de las formulaciones administradas oralmente, o en el caso del tratamiento por inyección, normalmente es más pronunciada que en el caso de la aplicación vertida o aplicada correspondiente Sin embargo, tomando en cuenta las ventajas anteriormente mencionadas, puede uno seguir con esta acción me-
15 nos pronunciada Para alcanzar una eficacia comparable, como el caso del tratamiento oral o percutáneo, se puede incrementar la cantidad total de compuesto activo de la fórmula I sin ocasionar efectos indeseables

Dentro de la presente invención, la tiamulina, y especial-
20 mente la valdemulina, representan los ingredientes activos más preferidos para las formulaciones antibióticas vertidas y aplicadas en la profilaxis o terapia de infecciones bacterianas, y de preferencia infecciones bacterianas sistémicas, en donde el tratamiento comprende la penetración de una cantidad bactericida-
25 damente efectiva de un compuesto de la fórmula I a través de la

piel (epidermis)

Los compuestos de la fórmula I también se pueden administrar en combinación con otros ingredientes farmacéuticamente activos adecuados para ampliar el espectro de actividad. La dosificación total puede variar para el mismo ingrediente activo de una especie de animal a otra, así como dentro de una especie de animal, debido a que depende, entre otras cosas, del peso y la constitución del animal. Las dosificaciones diarias totales de los compuestos de la invención empleados tanto en medicina veterinaria como humana, adecuadamente estarán en la escala de 0.01 a 2,000 miligramos/kilogramo de peso del cuerpo, de preferencia del 0.1 a 1,000 miligramos/kilogramo de peso del cuerpo, más preferiblemente de 1 a 100 miligramos/kilogramo, y se pueden administrar como dosis individuales o divididas. Sin embargo, también se pueden administrar semanalmente, mensualmente, o inclusive a intervalos más largos. En estos casos, la dosificación será mucho más alta que la diaria, y se tiene que adaptar a la forma de administración, al peso corporal, y a la indicación concreta. La dosificación apropiada se puede determinar conduciendo pruebas modelo, de preferencia mediante modelos animales. El intervalo más adecuado para la administración debe ser determinado sobre una base de caso por caso.

En general, estas formulaciones incluirán al compuesto en asociación con un vehículo o diluyente adecuado. Estos vehículos pueden ser líquidos o sólidos, y se diseñan para ayudar a

la aplicación del compuesto, ya sea a manera de su dispersión, en donde se vaya a aplicar, o para proporcionar una formulación, que puede ser hecha por el usuario en una preparación dispersable. Estas formulaciones son bien conocidas en la materia, y se pueden preparar mediante métodos convencionales, tales como, por ejemplo, mediante mezcla y/o molienda de los ingredientes activos junto con el vehículo o diluyente, por ejemplo, el vehículo sólido, el solvente, o el agente de actividad superficial.

Los vehículos sólidos adecuados, para utilizarse en las formulaciones, tales como espolvoreos, granulados, y polvos, se pueden seleccionar, por ejemplo, a partir de rellenos minerales naturales, tales como diatomita, talco, caolinita, montmorillonita, profilita, o atapulgita. Si se desea, se pueden incluir ácido altamente dispersado, o polímeros absorbentes altamente dispersados, en la composición. Los vehículos absorbentes granulados, que se pueden utilizar, pueden ser porosos (tales como piedra pómez, tabique molido, sepiolita, o bentonita) o no porosos (tales como calcita o arena). Los materiales previamente granulados adecuados que se pueden utilizar pueden ser orgánicos o inorgánicos, incluyendo dolomita y residuos de plantas molidas. Los solventes adecuados para utilizarse como vehículos diluyentes incluyen, pero no se limitan a hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos alifáticos, alcoholes y glicoles éteres de los mismos, ésteres, cetonas, amidas de ácido, sol-

ventes fuertemente polares, aceites vegetales opcionalmente epoxidados, y agua. También se pueden utilizar agentes de actividad superficial no iónicos, catiónicos, o aniónicos convencionales, por ejemplo, alquifenoles y alcoholes etoxilados, sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos de los ácidos alquilbencensulfónicos, de los ácidos lignosulfónicos, de los ácidos sulfosuccínicos, o sulfonatos de fenoles poliméricos que tengan buenas propiedades emulsionantes, dispersantes, y/o humectantes, ya sea solos o bien en combinación con las composiciones.

Si se desea, se pueden incluir en las composiciones, estabilizantes, agentes contra la formación de torta, agentes antiespumantes, reguladores de viscosidad, aglutinantes y adhesivos, fotoestabilizantes, así como fertilizantes, estimulantes de la alimentación, u otras sustancias activas. Los compuestos de la invención también se pueden formular mezclados con otros compuestos terapéuticamente activos. En las formulaciones, la concentración del material activo es en general del 0.01 al 99 por ciento, y más preferiblemente entre el 0.01 por ciento y el 40 por ciento en peso. Los productos comerciales en general se proporcionan como composiciones concentradas para diluirse hasta una concentración apropiada, por ejemplo del 0.1 al 0.01 por ciento en peso, para su uso.

De una manera sorprendente, también se ha encontrado que los compuestos de la fórmula I, en forma de base libre o en

forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben una excelente actividad contra (putrefacción de pata estable) dermatitis digital, que es común en los animales de granja, tales como ovejas, cabras, caballos, pero particularmente vacas lecheras, y ganado para carne. También muestran una excelente actividad contra pododermatitis digital, o putrefacción de la pata, principalmente de ovejas, que es en general una inflamación crónica de la piel en el área entre los dedos de los pies (hendidura digital). Esta infección es ocasionada por la bacteria *Dichelobacter nodosus*. La piel en el área de la hendidura digital aparecerá hinchada con una exudación seca que ocasionará que se forme una costra. La condición ocasionalmente puede causar cojera o agrietamiento del talón/erosión del talón, pero en general da como resultado una alteración en el modo de andar del animal. Es usual la infección secundaria con *Fusobacterium necrophorum*, y da como resultado un modo de correr más bajo del ungulado, con una severa cojera resultante.

La necrobacilosis digital (flemón digital, suciedad en la pata, enfermedad-clit, etcétera) es una enfermedad infecciosa aguda de los animales ungulados, especialmente del ganado. Esta enfermedad se caracteriza por hinchamiento y cojera en una o más patas. Puede llegar a ser crónica si no se proporciona el tratamiento o si éste se demora. Es ocasionada por la bacteria *Fusobacterium necrophorum*. Pueden estar involucrados otros organismos, tales como *Bacteroides melaninogenicus*. Ambos orga-

nismos son bacterias gram-negativas no motiles, anaeróbicas, que se cultivan rutinariamente a partir de las lesiones Sin embargo, *Fusobacterium necrophorum* es capaz de ocasionar putrefacción de la pata por sí misma cuando se inyecta experimentalmente en la piel del espacio digital *Bacteroides nodosus*, el agente que ocasiona putrefacción de la pata de los ovinos, también puede estar involucrado La necrobacilosis digital se caracteriza por un establecimiento repentino de cojera ligera a severa, con hinchamiento de la corona del casco y del espacio digital El espacio digital con frecuencia es necrótico y con fisuras, con un olor contaminado característico, pero poco exudado Con frecuencia se eleva la temperatura corporal, se reduce el apetito, y se pierde la condición corporal Los animales afectados con frecuencia están inapetentes, y se reduce la mirada en los animales de pastura Los toros de reproducción se incapacitan, especialmente si está involucrada una pata trasera

La dermatitis digital, principalmente del ganado lechero, es una enfermedad que ha sido reconocida recientemente Su etiología es incierta, pero se piensa que está involucrada causalmente una espiroqueta, tal vez en asociación con otras bacterias Se caracteriza por inflamación superficial de la piel digital, especialmente en el talón, y da como resultado cojera y producción reducida de leche

Estas enfermedades infecciosas de los ungulados son comu-

nes en la mayoría de los países, y son las causas más comunes de cojera. La morbilidad varía de uno o dos animales en una manada o corral, hasta brotes explosivos con una morbilidad muy alta. Las enfermedades se ven todo el año. Todas las edades son susceptibles, pero las enfermedades se ven más comúnmente en los animales en edad de destete y más viejos. Los mismos animales pueden ser afectados repetidamente.

De una manera sorprendente, ahora se ha encontrado que la administración de un compuesto de la fórmula I en forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, conduce a una respuesta rápida al tratamiento, y a un sanado rápido, y no ocasiona ningún problema con respecto a la leche. En los casos tempranos, un tratamiento es suficiente. En los casos severamente avanzados, donde el organismo penetra hasta las vainas de los tendones adyacentes, las cápsulas de las articulaciones, y/o el hueso, puede ser necesario un tratamiento repetido. Se pueden manejar fácilmente las medidas preventivas mediante la utilización de baños de patas que contengan uno o más de los compuestos de la fórmula I en forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

Por consiguiente, un objetivo adicional de la presente invención

ción es proporcionar una composición antibacteriana para la prevención o el tratamiento de enfermedades infecciosas de la pata, de preferencia aquéllas que son ocasionadas por una o más bacterias seleccionadas a partir del grupo que consiste *Dichelobacter nodosus*, *Fusobacterium necrophorum*, *Bacteroides nodosus* y *Bacteroides melaninogenicus*, cuya composición comprende, como ingrediente activo, un compuesto de la fórmula I en forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y un vehículo fisiológicamente aceptable. La composición y el método de la presente invención son efectivos bajo una amplia variedad de condiciones y diluciones. La composición de la presente invención también puede comprender otros aditivos, que pueden ser cualquier sustancia que potencie la composición con respecto a una mejor solubilidad o dispersión de otros componentes, mejor adhesión de la composición al área afectada del ungulado, control de las características de humectación, y mejor estabilidad, que pueden estar relacionados con propiedades tales como la tensión superficial y viscosidad, entre otras propiedades. La composición de la presente invención también puede comprender colorantes, para proporcionar una composición que sea visible cuando se aplique, con el fin de asegurar una aplicación apropiada y completa.

Los compuestos de la fórmula I, en forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, se pueden administrar mediante diferentes vías, por ejemplo, cutáneamente o sis-

témicamente La administración cutánea es la más preferida
En consecuencia, la presente invención abarca un método para la
prevención o el tratamiento de enfermedades infecciosas de la
pezuña en animales, el cual comprende administrar cutáneamente
5 la composición antibacteriana de la presente invención, de pre-
ferencia en o cerca del área infectada De una manera más pre-
ferible, la composición se utiliza para tratar la putrefacción
de la pata La composición se puede aplicar mediante vertid ,
exprimido, inundación, aplicación con esponja, o rociado sobre
10 o cerca del área infectada, o incorporándose en una venda para
la pata En una modalidad preferida, las composiciones de la
presente invención se aplican mediante rociado De una manera
alternativa, la pezuña del animal se puede remojar, sumergir, o
introducir en las composiciones reivindicadas para efectuar el
15 tratamiento

A partir de la descripción anterior, un experto en la ma-
teria puede aseverar fácilmente las características esenciales
de presente invención, y sin apartarse del espíritu y alcance
de la misma, puede hacer diferentes cambios y modificaciones de
20 la invención para adaptarla a diferentes utilidades y condicio-
nes Por consiguiente, otras modalidades también están dentr
de las reivindicaciones

Sin mayor elaboración, se cree que un experto en la mate-
ria, basándose en la descripción de la presente, puede utilizar
25 la presente invención hasta su grado más complet Por consi-

guiente, el siguiente ejemplo específico debe interpretarse meramente como ilustrativo, y no debe limitar el resto de la divulgación de ninguna manera Las publicaciones mencionadas en la presente se incorporan a la presente como referencia

Los siguientes ejemplos de preparación y aplicación sirven para explicar la invención sin limitarla a los aspectos individuales de estos ejemplos

Ejemplos de Formulación

Polvos secos

Valnemulina	del 0.1 al 10 por ciento, de preferencia del 0.1 al 1 por ciento
Vehículo sólido	del 99.9 al 90 por ciento, de preferencia del 99.9 al 99 por ciento

Concentrados en suspensión

Valnemulina	del 5 al 75 por ciento, de preferencia del 10 al 50 por ciento
Agua	del 94 al 24 por ciento, de preferencia del 88 al 30 por ciento
Tensoactivo	del 1 al 40 por ciento, de preferencia del 2 al 30 por ciento

Formulación de Liberación Lenta

- Valnemulina del 0 1 a 1 0 gramos
- Aceite de cacahuete hasta 100 mililitros
- o
- Valnemulina de 0 1 a 1 0 gramos
- 5 Aceite de ajonjolí hasta 100 mililitros

10 Preparación el ingrediente activo se disuelve en parte del aceite con agitación, y donde sea apropiado, calentamiento ligero, luego se rellena hasta el volumen deseado, y se filtra estéril a través de un filtro de membrana adecuado con un tamaño de poros de 0 22 micras

Soluciones

- 15 15 por ciento de valnemulina en 2,2-dimetil-4-hidroximetil-1,1,3-dioxolano
- 10 por ciento de valnemulina en monoetiléter de dietilenglicol
- 10 por ciento de valnemulina en polietilenglicol (peso molecular de 300)
- 20 5 por ciento de valnemulina en glicerol

<u>Vertido/Aplicado:</u>	(i)	(ii)	(iii)	(iv)
valnemulina	10 65 g	10 65 g	10 65 g	21 00 g
Parafina líquida				
<u>25</u> de alta viscosidad	--	10 00 g	--	--

	Aceite vegetal	--	--	--	30 ml
	Miristato de iso-				
	propilo	--	--	10 00 g	--
	Trimetilbencenos	--	--	--	10 00 g
5	Isopropanol	hasta 100ml	hasta 100ml	hasta 100ml	hasta 100 ml

Ejemplos Biológicos

1. Prueba Preliminar: Estudio transdérmico en cerdos

Animales de prueba cerdos (animal No 1 y animal No 2)

10 Formulación de prueba para el animal No 1 Solución en agua que contiene el 10 por ciento de valdemulina

Formulación de prueba para el animal No 2 solución al 40 por ciento de etanol/agua que contiene el 10 por ciento de valdemulina

15 Dosificación de Prueba 2x25 miligramos/kilogramo de peso corporal

La solución de prueba se administra cutáneamente a la piel del animal, y se determinan las concentraciones en hígado, pulmón, piel, bilis, y plasma Los resultados se presentan en la

20 Tabla 1

Tabla 1	Animal N 1	Animal No 2
hígado	0 175	0 132
pulmón	0 916	0 353
piel	39 056	6 965
bilis	0 155	>límite de detección
plasma 3 horas después de la 1ª aplicación	>límite de detección	>límite de detección
plasma 6 horas después de la 1ª aplicación	>límite de detección	0 07

Para determinar las concentraciones (microgramos/mililitro de plasma o gramos de tejido), se utiliza una curva de calibración de valdemulina en plasma. Esto no significa que estas investigaciones determinen los valores exactos, sino que proporcionan solamente una respuesta de sí o no. Demuestran el potencial transdérmico del producto probado.

2. Evaluación de la absorción sistémica del tipo de valdemulina de los compuestos después de la administración cutánea en ganado

Enfermedad. Putrefacción de la pata

Tipo de la administración. Baño de pata o directamente como rociado

Protocolo de Prueba. Se reclutan para el estudio 4 vacas adultas lactando con signos clínicos de Dermatitis Digital Bovina. Se toman muestras de sangre y de leche antes, y a intervalos después de la aplicación de una solución de agua/etanol conteniendo valdemulina al 10 por ciento, ya sea como un baño de patas, o directamente rociando las patas.

Formulación de Prueba. Solución en agua/etanol que contiene valnemulina al 10 por ciento

	Valnemulina	10 65 gramos*
10	propiléster del ácido p-hidroxibenzoico	0 02 gramos
	metiléster del ácido p-hidroxibenzoico	0 18 gramos
	Etanol	5 00 gramos
15	Agua (purificada) agregada para hacer	100 mililitros

* Peso inicial basado en un contenido del 93.9 por ciento de valnemulina (base)

Se preparan soluciones de baño para patas frescas cada día del tratamiento. Se agrega una cantidad calculada del producto de prueba a un volumen estimado de agua, que se coloca en el baño de patas de antemano.

Las vacas se conducen individualmente al baño de patas, y se hacen pararse ahí con las patas cubiertas por la solución del baño de patas durante 2 minutos.

El rociado de patas involucra el uso de un dispositivo rociador manualmente operado, en donde se colocan 100 mililitros del producto de prueba. Estos 100 mililitros se distribuyen entre las patas de cada vaca, y se aplican directamente a las áreas de la pata inferior, y alrededor y debajo de cada pata.

El contenido de valdemulina de las muestras se determina mediante un método de Cromatografía del Líquido de Alto Rendimiento (HPLC) validado. Día 1, se toman en la mañana muestras de ordeña (50 mililitros/muestra) antes del primer tratamiento, sirviendo de esta manera como mediciones de control. Se toman muestras de sangre (20 mililitros/muestra) a partir de la vena coccígea de cada vaca en 11 ocasiones durante el ensayo.

Programa de tratamientos (D = Día) (a m = mañana, p m = tarde)

Día (D) 1 Tratamiento individual parado en un baño de pies de 150-200 litros que contiene valdemulina como una solución al 10 por ciento, en una concentración de 3 litros por 100 litros de agua.

Día (D) 3 Tratamiento individual parado en un baño de pies de 150-200 litros que contiene valdemulina como una solución al 10 por ciento, en una concentración de 3 litros por 100 litros de agua.

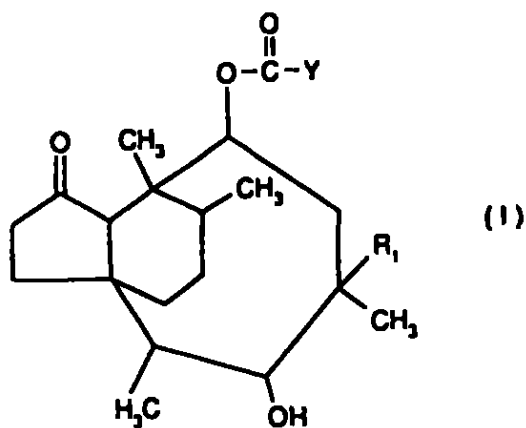
Día (D) 5 Las patas afectadas y sanas se rociaron con 25 mililitros de una solución en agua que contenía valnemulina al 10 por ciento.

Se toman muestras de sangre antes del primer tratamiento y en las horas mencionadas después de los siguientes tratamientos. Se toman muestras de leche en el momento del tratamiento, y en las ordeñas subsecuentes.

5 De una manera sorprendente, se encuentran concentraciones de valnemulina en la mayoría de las muestras de leche y de sangre. El compuesto obviamente tiene la capacidad para penetrar a través de la piel. No hay correlación alguna entre la severidad de las lesiones y las concentraciones en 10 sangre o en leche. Después de una semana, ninguna de las vacas tratadas muestra síntomas de putrefacción de las patas.

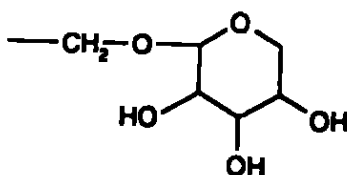
REIVINDICACIONES

1 El uso de un compuesto de la fórmula I



en donde R_1 es etilo o vinilo,

Y representa un grupo seleccionado a partir de COOH , $-\text{CH}_2-$, R_2 , y



10

R_2 es H, halógeno, OH, NH_2 , SCN, N_3 , COOH , C(S)S-[alquilo de 1 a 5 átomos de carbono], -S-piridilo, -S-piridilo sustituido por 1 ó 2 grupos hidroxilo, tioalquilo de 1 a 5 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 5 átomos de carbono sustituido por uno o más grupos amino, hidroxilo, o carboxilo, $-\text{O}-\text{SO}_2-(4\text{-metilfenilo})$, -

15

27
24

$S-(CH_2)_m-X$, $-(CH_2-Z)_r-(CH_2)_s-Q$, ó $-S-C-(CH_3)_2-CH_2-NH-C(O)-Q$, ó $-S-C-(CH_3)_2-CH_2-NH-C(O)-CH(NH_2)-CH(CH_3)_2$,

5 X es un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros, saturado o insaturado, que está enlazado con el grupo $-S-(CH_2)_m$ a través de un átomo de carbono, y que contiene uno o más grupos hetero seleccionados a partir del grupo que consiste en O, S, N ó $-N(R_3)$, en donde este anillo heterocíclico está insustituido o mono- o poli-sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en 10 halógeno, hidróxilo, mercapto, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alcanofilo de 1 a 5 átomos de carbono, alquilsulfoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, e hidroxialquilo de 1 a 5 átomos de carbono,

R_3 es hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, 15 Q representa el grupo $-N(R_4)(R_5)$ en donde R_4 y R_5 son cada uno independientemente del otro, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, o forman, junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, un anillo heterocíclico de 5 a 6 m miembros, saturado o insaturado, que contiene opcionalmente una segunda 20 fracción hetero seleccionada a partir del azufre ó $-N$ -(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono),

Z es O, S, ó $-N$ (alquilo de 1 a 5 átomos de carbono),
m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, r es 0 ó 1, s es 2, 3, 4 ó 5,
en forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente 25 aceptable, para el uso en el tratamiento profiláctico o

terapéutico de enfermedades bacterianas en seres humanos o animales en que el tratamiento comprende la penetración de una cantidad bactericidamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I a través de la piel

5 2 Un compuesto según la reivindicación 1 para el uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades bacterianas en seres humanos o animales en que R_1 es etil o vinilo, R_1 representa el grupo $-S-C(CH_3)_2-CH_2-NH-C(O)-Q$, en donde Q representa el grupo $-N(R_4)(R_5)$ en donde R_4 y R_5
10 son cada uno independientemente del otro, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, o forman, junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros saturado o insaturado que contiene opcionalmente una
15 segunda fracción hetero seleccionada a partir de azufre, o $-N-$ (alquilo de 1 a 5 átomos de carbono), en forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable

 3 Un compuesto según la reivindicación 1, para el uso en el tratamiento profiláctico terapéutico de enfermedades bacterianas en seres humanos o animales en que R_2 representa el
20 grupo $-S-C(CH_3)_2-CH_2-NH-C(O)-CH(NH_2)-CH(CH_3)_2$, en forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable

 4 Un compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento profiláctico terapéutico de enfermedades bacterianas en seres humanos o animales en que R_1 es etilo o
25 vinilo, e Y representa el grupo $-(CH_2-Z)_x-(CH_2)_y-Q$ en donde Z

es azufre, r es 1, s es 2, Q representa el grupo -N(R₄) (R₅) en donde R₄ y R₅ son cada uno independientemente del otro, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, o forman, junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros saturado o insaturado que contiene opcionalmente una segunda fracción hetero seleccionada a partir de azufre =N- (alquilo de 1 a 5 átomos de carbono), en forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable

5 Un compuesto según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento profiláctico terapéutico de enfermedades bacterianas en seres humanos o animales, que está constituido por valnemulina o tiamulina en forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable

6 Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para el uso en el tratamiento profiláctico terapéutico de enfermedades bacterianas en seres humanos o animales, caracterizado porque está formulado como una formulación de vertido, aplicado, sumergido o de rociad

7 Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades infecciosas de la pata de un animal ungulado

8 Un compuesto de la Fórmula I según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en la terapia de infecciosas bacterianas en seres humanos o animales

que comprende su administración cutánea y la penetración del compuesto a través de la piel

5 9 Una composición para la administración cutánea a seres humanos o animales que es capaz de penetrar a través de la piel para llegar con efectividad bactericida al tejido, a la sangre y a concentraciones de plasma, la cual comprende un portador fisiológicamente aceptable y como ingrediente activo a un compuesto de la Fórmula I

10 10 Un compuesto de la Fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento profiláctico terapéutico de una enfermedad infecciosa de la pata de un animal ungulado que es causada por una o varias bacterias seleccionadas del grupo integrado por *Dichelobacter nodosus*, *Fusobacterium necrophorum*, *Bacteriodes*
15 *nodosus* y *Bacteroides melaninogenicus*

 11 Un compuesto según la reivindicación 10 en que la enfermedad del animal ungulado es la dermatitis interdigital, pododermatitis interdigital o necrobacilosis interdigital

20 12 El tratamiento transdérmico de infecciosas bacterianas en seres humanos y en animales que comprende la penetración transdérmica de un compuesto de la Fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 después de haberse administrado a la piel o al cuero

25 13 El uso de un compuesto de la Fórmula I como se

define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de una composición farmacéutica para el uso cutáneo del tratamiento o la profilaxis de infecciones bacterianas en un animal huésped o un paciente

- 5 14 El uso según la reivindicación 10 en que la infección bacteriana de un animal es una infección seleccionada del grupo compuesto por dermatitis interdigital, pododermatitis interdigital y necrobacilosis interdigital

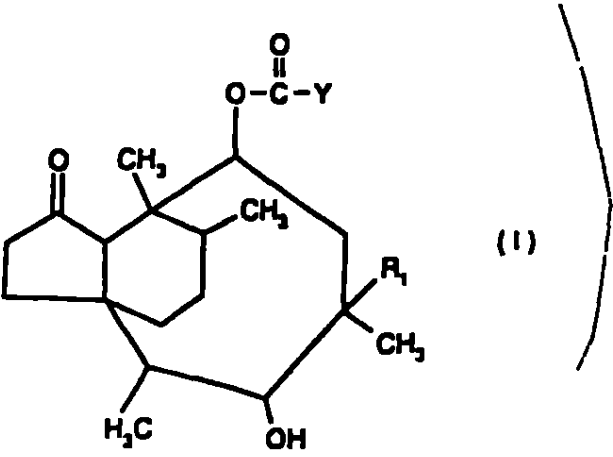
87
79

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se describe un nuevo método para tratar enfermedades bacterianas en seres humanos y animales que está basado en la penetración transdérmica de un compuesto de la Fórmula (I)

5

10



15

en que los substituyentes tienen los significados presentados en la reivindicación 1

El suscrito, WILLY I. DE WINTER
GALLEGOS, Av. Horacio 528-404, 11570
México, D. F., perito traductor
autorizado para los idiomas Inglés-
Español, certifica que la anterior
es una traducción fiel y correcta
del documento adjunto.

México, D. F. 13 NOV. 2000
WILLY I. DE WINTER GALLEGOS



80



**Europäisches
Patentamt**

**European
Patent Office**

**Office européen
des brevets**

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung überein

The attached documents
are exact copies of the
European patent application
described on the following
page, as originally filed

Les documents fixés à
cette attestation sont
conformes à la version
initialement déposée de
la demande de brevet
européen spécifiée à la
page suivante.

Patentanmeldung Nr

Patent application No

Demande de brevet n°

99123095 4

Der Präsident des Europäischen Patentamts,
im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o

I.L.C. HATTEN-HECKMAN

**DEN HAAG, DEN
THE HAGUE, 16/10/00
LA HAYE, LE**

EPA/EPO/OEB Form 1014 02.91

84
81



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

**Blatt 2 der Bescheinigung
Sheet 2 of the certificate
Page 2 de l'attestation**

Anmeldung Nr.
Application no.
Demande n. **99123095 4**

Anmeldetag
Date of filing
Date de dépôt **22/11/99**

Anmelder
Applicant(s)
Demandeur(s)
**Novartis AG
4058 Basel
SWITZERLAND**

Bezeichnung der Erfindung
Title of the invention
Titre de l'invention

Use of pleuromutilin derivatives for transdermal treatment of bacterial diseases

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)

Staat
State
Pays.

Tag
Date
Date:

Aktenzeichen
File no.
Numéro de dépôt

Internationale Patentklassifikation
International Patent classification
Classification internationale des brevets.

A61K31/22 A61K9/00

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten
Contracting states designated at date of filing: AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LU/LU/MC/NL/PT/SE
Etats contractants désignés lors du dépôt.

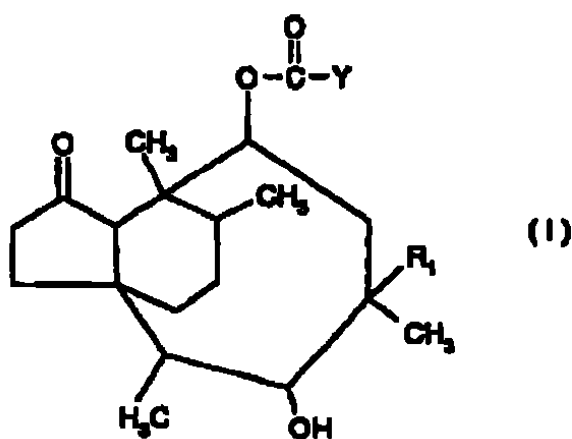
Bemerkungen
Remarks
Remarques.

See for original title page 1 of the description

New Use

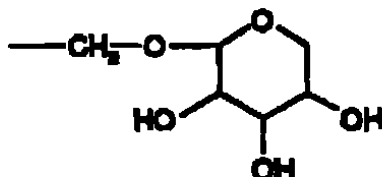
The present invention relates to pleuromutilin and valnemulin derivatives. More concretely, it concerns the cutaneous application of a compound of the formula I as defined below in the prophylaxis or therapy of bacterial infections, preferably infections in hoofed animals selected from interdigital dermatitis (stable footrot), interdigital pododermatitis (chronic inflammation between the toes, footrot), and interdigital necrobacillosis (interdigital phlegmon, foul-in-the-foot, cleft etc.)

One preferred embodiment of the present invention is the cutaneous application of a compound of the formula I for systemic or remote effect



wherein R_1 ethyl or vinyl,

Y represents one group selected from COOH , $-\text{CH}_2\text{R}_2$, and



R_2 is H, halogen, OH, NH_2 , SCN , N_3 , COOH , $\text{C(S)S-[C}_{1-6}\text{alkyl}]$, -S-pyridyl, -S-pyridyl substituted by one or two hydroxyl groups, $\text{C}_{1-6}\text{alkylthio}$, $\text{C}_{1-6}\text{alkylthio}$ substituted by one or more amino, hydroxyl or carboxyl groups, $-\text{O-SO}_2\text{(4-methylphenyl)}$, $-\text{S-(CH}_2\text{)}_m\text{-X}$, $-(\text{CH}_2\text{-Z})_r\text{-(CH}_2\text{)}_s\text{-Q}$, or $-\text{S-C(CH}_3\text{)}_2\text{-CH}_2\text{-NH-C(O)-Q}$; or $-\text{S-C(CH}_3\text{)}_2\text{-CH}_2\text{-NH-C(O)-CH(NH}_2\text{)-CH(CH}_3\text{)}_2$.

X is a saturated or unsaturated 5 to 6-membered heterocyclic ring which is bound to the $-\text{S-(CH}_2\text{)}_m\text{-}$ group through a carbon atom and which contains one or more hetero groups selected from the group consisting of O, S, N or $-\text{N(R}_3\text{)}$, whereby said heterocyclic ring is

- 2 -

unsubstituted or mono- or poly-substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogen, hydroxy, mercapto, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkylsulfoxyl, nitro, formyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl and C₁₋₆hydroxyalkyl,

R₃ is hydrogen or C₁₋₆alkyl,

Q represents the group -N(R₄)(R₅) wherein R₄ and R₅ are each independent of each other C₁₋₆alkyl or form together with the nitrogen atom to which they are attached a saturated or unsaturated 5- to 6-membered heterocyclic ring optionally containing a second hetero moiety selected from sulfur or =N-(C₁₋₆alkyl),

Z is O, S or =N-(C₁₋₆alkyl),

m is 0, 1, 2, 3, 4 or 5, r is 0 or 1, s is 2, 3, 4 or 5, in free base or in pharmaceutically acceptable salt form in the therapy of human or veterinary diseases which are caused by bacterial infections.

Within the scope of the present invention, depending on the number of carbon atoms indicated, the term "alkyl" is to be understood as meaning, for example, the following straight-chained and branched groups: methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, isobutyl, etc.

"Halogen" signifies chlorine, bromine, fluorine or iodine, preferably chlorine, bromine or fluorine, more preferably chlorine.

The preferred heterocyclic rings are 5- and 6-membered rings that contain one or more hetero atoms selected from nitrogen and sulphur. The more preferred ring contains at least one nitrogen atom.

One group of such hetero rings may contain nitrogen as the sole hetero atom, in particular 1, 2 or 3 nitrogen hetero atoms. Suitable 5- or 6-membered hetero rings containing a single nitrogen atom include pyridine, pyrrole and 4,5-dihydro-3H-pyrrole. Suitable 5- or 6-membered rings containing 2 nitrogen atoms include imidazole, pyridazine, pyrimidine. Such rings may be fused to, e.g. one or more benzene rings, e.g. to form benzimidazole or perimidine. Suitable 5- or 6-membered hetero rings containing 3 nitrogen atoms include 1,2,4-triazole.

Another group of hetero rings may contain 1 nitrogen atom and 1 sulphur atom, e.g. thiazole, 4,5-dihydrothiazole and benzothiazole. Another group of hetero rings contain 2 nitrogen and 1 sulphur atom, e.g. 1,3,4-thiadiazole.

More preferred within the present invention is the use of compounds of the formula I wherein R_1 is ethyl or vinyl; R_2 represents the group $-S-C(CH_3)_2-CH_2-NH-C(O)-Q$, in which Q represents the group $-N(R_4)(R_5)$ wherein R_4 and R_5 are each independent of each other C_{1-6} alkyl or form together with the nitrogen atom to which they are attached a saturated or unsaturated 5- to 6-membered heterocyclic ring optionally containing a second hetero moiety selected from sulfur or $=N-(C_{1-6}alkyl)$, in free base or in pharmaceutically acceptable salt form.

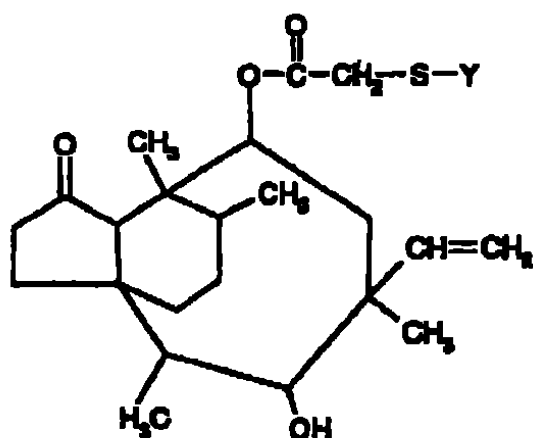
Even more preferred is the use of compounds of the formula I wherein R_2 represents the group $-S-C(CH_3)_2-CH_2-NH-C(O)-CH(NH_2)-CH(CH_3)_2$, in free base or in pharmaceutically acceptable salt form.

Preferred is also the use of compounds of the formula I wherein R_1 is ethyl or vinyl, and Y represents the group $-(CH_2-Z)_r-(CH_2)_s-Q$ wherein Z is sulfur, r is 1, s is 2. Q represents the group $-N(R_4)(R_5)$ wherein R_4 and R_5 are each independent of each other C_{1-6} alkyl or form together with the nitrogen atom to which they are attached a saturated or unsaturated 5- to 6-membered heterocyclic ring optionally containing a second hetero moiety selected from sulfur or $=N-(C_{1-6}alkyl)$, wherein R_4 and R_5 are most preferably ethyl, in free base or in pharmaceutically acceptable salt form.

The most preferred compounds are valnemulin and tiamulin, especially valnemulin, in free base or in pharmaceutically acceptable salt form.

The basic antibiotic within the formula I is pleuromutilin (X is OH and R_1 is vinyl) which was isolated in 1951 by Kavanagh et al [Proc. Natl Acad Soc 37, 570-574 (1951)]. Another pleuromutilin derivative of the formula (I), wherein R_1 is vinyl and X represents the β ,D-xylopranooyl group is described in US-4'247'542. Very typical representatives of the formula I are valnemulin and tiamulin. valnemulin is known under the trade name Econor®, and tiamulin under the trade name Tiamutin®. They have the following chemical structures

- 4 -



valnemulin



tiamulin



Valnemulin in free base form or in physiologically acceptable salt forms is known from e.g. EP-0'153'277, specifically as Example 12 therein, and WO 98/01127. Tiamulin and derivatives thereof and other pleuromutilin derivatives in free base form or in physiologically acceptable salt forms are known from e.g. US-4'032'530, US-4,148,890, US-5'578'585, US-4,428,853, 4,060,542, WO 98/01127, and EP-0,153,277.

The activity spectrum of both valnemulin, tiamulin and also other pleuromutilin derivatives is well known and described in the above referenced patents and many scientific papers.

According to the cited references, the compounds of formula I exhibit their antibacterial activity after oral or parenteral administration. The oral treatment embraces the prophylaxis and the therapy of bacterial infections. In the veterinary field they are preferably administered to domestic animals in foodstuffs or in drinking water.

It has now been found, surprisingly, that the compounds of the formula I are able to penetrate through the skin without being metabolized and deactivated. It was absolutely unpredictable that an antibiotic of such a complex chemical structure could pass the skin-barrier and reach tissue, blood and plasma concentrations that are high enough to control successfully bacterial infections. This is one of the exceptional cases where an antibiotic can be applied to the skin instead of being applied via a conventional systemic route such as orally or percutaneously. This novel use should not be confused with the conventional cutaneous use of an antibiotic for disinfecting areas of the skin that are infested with pathogens. The surprise was the fact that the compounds of the formula I have the ability to

The compounds of the formula I may be formulated for cutaneous administration, for use in veterinary and human medicine, as ointments, creams, lotions, shampoos, powders, sprays (e.g. by a hand spray or in spray races), dips (e.g. in a plunge dip), aerosols, drops (for example, eye or nose drops), pour-ons / spot-ons or by manual methods (e.g. hand-

- 6 -

dressing) For administration to farm animals or pets, such as cows, horses, asses, camels, dogs, cats, poultry, sheep, goats, etc., the so-called 'pour-on' or 'spot-on' formulations are especially suitable, these liquid or semi-liquid formulations have the advantage that they only have to be applied to a small area of the pelt or plumage, and, thanks to the proportion of spreading oils or other spreading additives, they disperse by themselves over a larger area, thereby enhancing absorption

Ointments and creams may, for example, be formulated with an aqueous or oily base with the addition of suitable thickening and/or gelling agents. Ointments for administration to the eye may be manufactured in a sterile manner using sterilized components. Pour-ons and spot-ons may, for example, be formulated for veterinary use in oils containing organic solvents, optionally with formulation additives for example, stabilizing and solubilizing agents. Lotions may be formulated with an aqueous or oily base and will in general also contain one or more emulsifying agents, stabilizing agents, dispersing agents, suspending agents, thickening agents, or coloring agents. Powders may be formed with the aid of any suitable powder base. Drops may be formulated with an aqueous or non aqueous base also comprising one or more dispersing agents, stabilizing agents, solubilizing agents or suspending agents. They may also contain a preservative.

Pour-on and spot-on formulations represent a preferred embodiment of the present invention. They are characterized in that the active ingredient is dissolved, emulsified or suspended in a suitable solvent or solvent mixture which is tolerable by the skin, optionally with addition of further auxiliaries, and applied with the aid of a suitable device, e.g. measuring cup or spray bottle to the skin of the animal to be treated.

Pour-on and spot-on technology is well known in the veterinary medicine but primarily in context with the control of ecto- or endoparasites.

For administration by inhalation valnemulin according to the invention may be delivered for use in human or veterinary medicine in the form of an aerosol spray presentation or an insufflator.

Besides the compound of the formula I and a carrier which is effective for passing the compound through the skin of the animal, the composition may contain additives e.g. to facilitate use on the animal. For example, the composition may contain additives to facilitate

- 7 -

contact with the skin of the animal, to protect the skin from any undesirable action e.g. irritation otherwise caused by the carrier, or to improve retention of the composition on the animal.

The viscosity of liquid compositions may be increased over what it would otherwise be, by including thickeners, which increase the viscosity. This may be desirable in order to retard or prevent the composition from running off the animal.

The additives may include for example a surface active agent, an animal fat or wax, e.g. lanolin, a mineral oil, e.g. liquid paraffin, a vegetable oil, e.g. peanut oil, olive oil, corn oil or castor oil, or a polymer, e.g. a hydrocarbon polymer such as polyisobutene.

The surface active agents may comprise anionic compounds for example soaps, fatty sulphate esters such as dodecyl sodium sulphate, fatty aromatic sulphonates such as alkylbenzene sulphonates or butyl-naphthalene sulphonates, more complex fatty sulphonates such as the amide condensation product of oleic acid and N-methyl taunne or the sodium sulphonate of dioctyl succinate.

Compared with oral treatment or injection treatment, pour-on and spot-on formulations offer distinct advantages which are of great importance in veterinary practice. As typical advantages may be mentioned:

- 1) greater ease of handling,
- 2) all animals of a herd can easily be medicated,
- 3) the danger of injury to animals and the person giving the treatment is reduced;
- 4) the danger of transmission of infection diseases is considerably reduced,
- 5) the local intolerance phenomena are substantially less than in case of injections, and
- 6) the expenditure on apparatus in production is lower.

The action of formulations administered orally or in case of injection treatment is usually more pronounced than in case of the corresponding pour-on or spot-on application. However, taking into account the above listed advantages one can put up with this less pronounced action. To reach a comparable efficacy as in the case of oral or percutaneous

- 8 -

treatment the total amount of active compound of the formula I can be increased without causing undesirable effects.

Within the present invention tiamulin and especially valnemulin represent the most preferred active ingredients for antibiotic pour-on and spot-on formulations in the prophylaxis or therapy of bacterial infections, wherein the treatment comprises the penetration of a bactericidally effective amount of a compound of the formula I through the skin.

The compounds of the formula I may be also administered in combination with other pharmaceutically active ingredients to broaden the spectrum of activity. The total dose may vary for the same active ingredient from one species of animal to another as well as within a species of animal, since it depends inter alia on the weight and the constitution of the animal. The total daily dosages of the compounds of the invention employed in both veterinary and human medicine will suitably be in the range 0,01-2000 mg/kg body-weight, preferably from 0,1-1000 mg/kg body-weight, preferably from 1-100 mg/kg and these may be administered as single or divided doses. However, they can also be administered weekly, monthly or at even longer intervals. In such cases the dosage will be much higher than the daily one and has to be adapted to the administration form, the body weight and the concrete indication. The appropriate dosage can be determined by conducting model tests, preferably via animal models. The most suitable interval for administration must be determined on a case-by-case basis.

Generally such formulations will include the compound in association with a suitable carrier or diluent. Such carriers may be liquid or solid and designed to aid the application of the compound either by way of dispersing it where it is to be applied or to provide a formulation which can be made by the user into a dispersible preparation. Such formulations are well known in the art and may be prepared by conventional methods such as, for example, by blending and/or grinding of the active ingredient(s) together with the carrier or diluent, for example, solid carrier, solvent or surface active agent.

Suitable solid carriers, for use in formulations such as dusts, granulates and powders may be selected from, for example, natural mineral fillers, such as diatomite, talc, kaolinite, montmorillonite,rophyllite or attapulgite. Highly dispersed acid or highly dispersed

84
86

absorbent polymers may, if desired, be included in the composition. Granulated adsorptive carriers which may be used may be porous (such as pumice, ground brick, sepiolite or bentonite) or non-porous (such as calcite or sand). Suitable pregranulated materials which may be used may be organic or inorganic including dolomite and ground plant residues. Suitable solvents for use as carriers or diluents include but are not limited to, aromatic hydrocarbons, aliphatic hydrocarbons, alcohols and glycols or ethers thereof, esters, ketones, acid amides, strongly polar solvents, optionally epoxidized vegetable oils and water. Conventional non-ionic, cationic or anionic surface-active agents, for example, ethoxylated alkyl phenols and alcohols, alkali metal or alkaline earth metal salts of alkyl benzene sulphonic acids, lignosulphonic acids or sulphosuccinic acids or sulphonates of polymeric phenols which have good emulsifying, dispersing and/or wetting properties may also be used either alone or in combination in the compositions.

Stabilizers, anti-caking agents, anti-foaming agents, viscosity regulators, binders and adhesives, photostabilizers, as well as fertilizers, feeding stimulants or other active substances may, if desired, be included in the compositions. The compounds of the invention may also be formulated in admixture with other therapeutically active compounds. In the formulations, the concentration of active material is generally from 0.01 to 99% and more preferably between 0.01% and 40% by weight. Commercial products are generally provided as concentrated compositions to be diluted to an appropriate concentration, for example from 0.1 to 0.01% by weight, for use.

It has also surprisingly been found that the compounds of the formula I in free base or in pharmaceutically acceptable salt form exhibit an excellent activity against (stable footrot) interdigital dermatitis which is common in farm animals such as sheep, goats, horses, but particularly dairy cows, and beef cattle. They also show an excellent activity against interdigital pododermatitis, or footrot, principally of sheep, which is generally a chronic inflammation of the skin in the area between the toes of the feet (interdigital cleft). This infection is caused by the bacterium *Dichelobacter nodosus*. The skin in the area of the interdigital cleft will appear puffy with a dry exudation which will cause a crust to form. The condition may occasionally cause lameness or heel crack/heel erosion but generally results in an alteration in the animal's gait. Secondary infection with *Fusobacterium necrophorum* is usual and results in under-running of the hoof, with resulting severe lameness.

Chemical Abstracts

- 10 -

Interdigital necrobacillosis (interdigital phlegmon, foul-in-the-foot, cilt-ll etc.) is an acute infectious disease of hoofed animals, especially cattle. This disease is characterized by swelling and lameness in one or more feet. It can become chronic if treatment is not provided or is delayed. It is caused by the bacterium *Fusobacterium necrophorum*. Other organisms such *Bacteriodes melaninogenicus* may be involved. Both organisms are nonmotile, anaerobic, gram negative bacteria that are routinely cultured from lesions. However, *Fusobacterium necrophorum* is capable of causing footrot by itself when experimentally injected into the skin of the interdigital space. *Bacteriodes nodosus*, the agent causing ovine footrot, may also be involved. Interdigital necrobacillosis is characterized by a sudden onset of mild to severe lameness with swelling of the coronet and interdigital space. The interdigital space is often necrotic and fissured, with a characteristic foul odor but little exudate. Body temperature is often elevated, appetite reduced, and body condition lost. Affected animals are often inappetent, and grazing is reduced in pastured animals. Breeding bulls are incapacitated, especially if a hind foot is involved.

Interdigital dermatitis, principally of dairy cattle, is a disease which has been recently recognised. Its aetiology is uncertain but a spirochaete, perhaps in association with other bacteria, is thought to be causally involved. It is characterised by superficial inflammation of the interdigital skin, especially at the heel, and results in lameness and reduced milk yield. Said infectious diseases of the hoof are common in most countries and are the most common causes of lameness. Morbidity varies from one or two animals in a herd or pen to explosive outbreaks with very high morbidity. The diseases are seen year round. All ages are susceptible, but the diseases are most commonly seen in animals of weaning age and older. The same animals may be affected repeatedly.

It has now surprisingly been found that the administration of a compound of the formula I in free base or in pharmaceutically acceptable salt form leads to a fast response to the treatment and in rapid healing and do not cause any problem with regard to the milk. In early cases one treatment is sufficient. In severely advanced cases, where the organism penetrates to adjacent tendon sheaths, joint capsules, and/or bone a repeated treatment can be necessary. Preventive measures can easily be managed by using footbaths containing one or more of the compounds of the formula I in free base or in pharmaceutically acceptable salt form.

70
87

- 11 -

Thus, a further objective of the present invention is to provide an antibacterial composition for the prevention or treatment of infectious diseases of the foot, preferably those that are caused by one or more bacteria selected from the group consisting of *Dichelobacter nodosus*, *Fusobacterium necrophorum*, *Bacteriodes nodosus* and *Bacteriodes melaninogenicus*, which composition comprises as active ingredient a compound of the formula I in free base or in pharmaceutically acceptable salt and a physiologically acceptable carrier. The composition and method of the present invention are effective under a wide variety of conditions and dilutions. The composition of the present invention may also comprise other additives, which may be any substance that enhances the composition with regard to improved solubility or dispersion of other components, improved adhesion of the composition to the affected hoof area, control of wetting characteristics, and improved stability, which may be related to such properties as surface tension and viscosity, among other properties. The composition of the present invention may also comprise colorants, to provide a composition that is visible when applied, to ensure proper and complete application.

The compounds of the formula I in free base or in pharmaceutically acceptable salt form can be administered via different routes, for example, cutaneously or systemically. The cutaneous administration is mostly preferred. Consequently, the present invention encompasses a method for the prevention or treatment of infectious diseases of the hoof in animals, comprising cutaneously administering the antibacterial composition of the present invention preferably at or near the infected area. More preferably, the composition is used to treat footrot. The composition may be applied by pouring, squirting, flushing, sponging, or spraying it on or near the infected area, or by incorporating in a footwrap. In a preferred embodiment, the composition of the present invention is applied by spraying. Alternatively, the animal's hoof may be soaked, submerged, or immersed in the claimed compositions to effect treatment.

From the above description, one skilled in the art can easily ascertain the essential characteristics of the present invention, and without departing from the spirit and scope thereof, can make various changes and modifications of the invention to adapt it to various utilities and conditions. Thus other embodiments are also within the claims.

- 12 -

Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art can, based on the description herein, utilize the present invention to its fullest extent. The following specific example is, therefore, to be construed merely as illustrative, and does not limit the remainder of the disclosure in any way whatsoever. Publications mentioned herein are hereby incorporated by reference.

The following examples of preparation and application serve to explain the invention without limiting it to the individual aspects of these examples

Formulation Examples

Dusts:

Valnemulin	0.1 to 10 %, preferably 0.1 to 1 %
Solid carrier	99.9 to 90 %, preferably 99.9 to 99 %

Suspension concentrates:

Valnemulin	5 to 75 %, preferably 10 to 60 %
Water	94 to 24 %, preferably 88 to 30 %
Surfactant	1 to 40 %, preferably 2 to 30 %

Slow Release Formulation.

Valnemulin	0.1-1.0 g
Groundnut oil	ad 100 ml
or	
Valnemulin	0.1-1.0 g
Sesame oil	ad 100 ml

Preparation. The active ingredient is dissolved in part of the oil with stirring and where appropriate gentle heating, then made up to the desired volume and sterile-filtered through a suitable membrane filter with a pore size of 0.22 µm

Solutions:

15% valnemulin in 2,2-dimethyl-4-hydroxy methyl-1,3-dioxolane
 10% valnemulin in diethylene glycol monethyl ether
 10% valnemulin in polyethylene glycol (mol. wt. 300)

5% valnemulin in glycerol

38

- 13 -

Pour-on / Spot-on

	(i)	(ii)	(iii)	(iv)
valnemulin	10.65g	10.65g	10.65g	21.00g
Liquid paraffin of high viscosity	-	10.00g	-	-
Vegetable oil	-	-	-	30ml
Isopropyl myristate	-	-	10.00g	-
Trimethyl benzenes	-	-	-	10.00g
Isopropanol	add 100ml	add 100ml	add 100ml	add 100ml

Biological Examples

1. Preliminary Test: Transdermal study in pigs

Test animals: pigs (animal no 1 & animal No 2)
 Test formulation for animal no 1: water solution containing 10% valnemulin
 Test formulation for animal no 2: 40% ethanol/water solution containing 10% valnemulin
 Test dosage: 2x25 mg/kg of body weight

The test solution is administered cutaneously to the skin of the animal and the liver, lung, skin, bile and plasma concentrations are determined. The results are presented in Table 1

Table 1	Animal No 1	Animal No 2
liver	0.175	0.132
lung	0.916	0.353
skin	39.058	8.985
bile	0.155	< limit of detection
plasma 3 hours after 1 st application	< limit of detection	< limit of detection
plasma 6 hours after 1 st application	< limit of detection	0.07

For determining the concentrations (µg/ml of plasma or g of tissue) a calibration curve of valnemulin in plasma is used. These investigations are not meant to determine the exact values but to provide only a yes or no answer. They demonstrate the transdermal potential of the tested product.

- 14 -

2. Assessment of the systemic absorption of valnemulin-type of compounds after cutaneous administration in cattle

Disease.

Footrot

Type of administration.

Footbath or directly as spray

Test Protocol Four lactating adult cows with clinical signs of Bovine Interdigital Dermatitis are recruited to the study. Blood and milk samples are taken before, and at intervals after application of a water/ethanol solution containing 10% valnemulin either as a footbath, or directly by spraying the feet.

Test Formulation: Water/ethanol solution containing 10% valnemulin

valnemulin	10.85g*
p-hydroxybenzoicacid propylester	0.02g
p-hydroxybenzoicacid methylester	0.18g
Ethanol	5.00g
Water (purified) added to make	100ml
* Initial weight based on a content of 93.9% valnemulin (base)	

Footbath solutions are prepared fresh each treatment day. A calculated quantity of test product is added to an estimated volume of water which is placed in the footbath beforehand.

The cows are driven individually into the footbath and made to stand there with their feet covered by footbath solution for 2 minutes.

Foot spraying involves the use of a hand operated spraying device into which 100 ml of the test product are placed. Said 100ml are distributed between the feet of each cow and applied directly to the lower leg areas and around and underneath each foot.

Valnemulin content of samples is determined by a validated High Performance Liquid Chromatography (HPLC) method. Day 1, a.m. milking samples (50ml/sample) are taken before the first treatment, thus serving as control measurements. Blood samples

- 15 -

(20ml/sample) are taken from the coccygeal vein of each cow on eleven occasions during trial.

Schedule of Treatments (D = Day) (a m. = morning; p m. = afternoon)

- Day (D) 1 Individual treatment by standing in a 150-200L footbath containing valnemulin as a 10% solution at a rate of 3 litres per 100 litres water
- Day (D) 3 Individual treatment by standing in a 150-200L footbath containing valnemulin as a 10% solution at a rate of 3 litres per 100 litres water
- Day (D) 5 Affected and healthy feet were sprayed with 25ml of a water solution containing 10% valnemulin

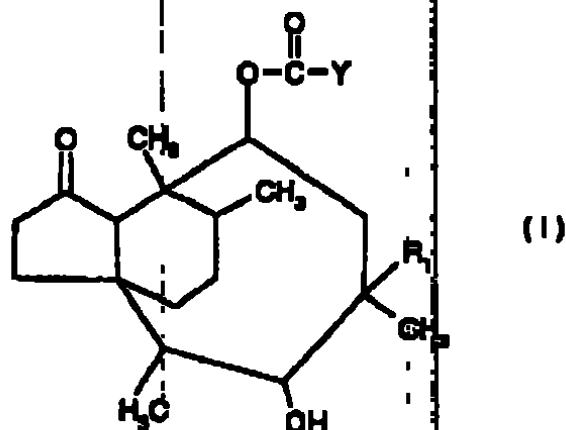
Blood samples are taken before the first treatment and at the stated hours after subsequent treatments. Milk samples are taken at the time of treatment and at subsequent milkings.

Valnemulin concentrations are surprisingly found in most milk and blood samples. The compound has obviously the ability to penetrate through the skin. There is no correlation between severity of lesions and blood or milk concentrations. After one week none of the treated cows shows any symptoms of footrot.

- 16 -

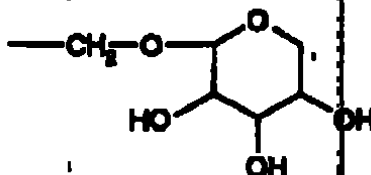
CLAIMS

1 A compound of the formula I



wherein R_1 ethyl or vinyl,

Y represents one group selected from COOH , $-\text{CH}_2\text{R}_2$, and



R_2 is H, halogen, OH, NH_2 , SCN, N_3 , COOH , $\text{C}(\text{S})\text{S}[\text{C}_{1-6}\text{alkyl}]$, -S-pyridyl, -S-pyridyl substituted by one or two hydroxyl groups, $\text{C}_{1-6}\text{alkylthio}$, $\text{C}_{1-6}\text{alkylthio}$ substituted by one or more amino, hydroxyl or carboxyl groups, $-\text{O}-\text{SO}_2-(4\text{-methylphenyl})$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m\text{-X}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n\text{-Q}$, or $-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-NH-C(O)-Q}$, or $-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-NH-C(O)-CH}(\text{NH}_2)\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$

X is a saturated or unsaturated 5- to 6-membered heterocyclic ring which is bound to the $-\text{S}-(\text{CH}_2)_m\text{-}$ group through a carbon atom and which contains one or more hetero groups selected from the group consisting of O, S, N or $-\text{N}(\text{R}_3)$; whereby said heterocyclic ring is unsubstituted or mono- or poly-substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogen, hydroxy, mercapto, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{alkanoyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl-sulfoxyl}$, nitro, formyl, $\text{C}_{1-6}\text{alkoxycarbonyl}$ and $\text{C}_{1-6}\text{hydroxyalkyl}$,

R_3 is hydrogen or $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$,

Q represents the group $-\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ wherein R_4 and R_5 are each independent of each other $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ or form together with the nitrogen atom to which they are attached a saturated or unsaturated 5- to 6-membered heterocyclic ring optionally containing a second hetero moiety selected from sulfur or $=\text{N}-(\text{C}_{1-6}\text{alkyl})$.

- 17 -

23
90

Z is O, S or $=N(C_{1-6}alkyl)$,

m is 0, 1, 2, 3, 4 or 5, r is 0 or 1, s is 2, 3, 4 or 5, is free base or in pharmaceutically acceptable salt form for the use in the prophylactic or therapeutic treatment of bacterial diseases in humans or animals wherein the treatment comprises the penetration of a bactericidally effective amount of a compound of the formula I through the skin

2 A compound according to claim 1 for the use in the prophylactic or therapeutic treatment of bacterial diseases in humans or animals, wherein R_1 is ethyl or vinyl, R_1 represents the group $-S-C(CH_3)_2-CH_2-NH-C(O)-Q$, in which Q represents the group $-N(R_4)(R_5)$ wherein R_4 and R_5 are each independent of each other $C_{1-6}alkyl$ or form together with the nitrogen atom to which they are attached a saturated or unsaturated 5- to 6-membered heterocyclic ring optionally containing a second hetero moiety selected from sulfur or $=N-(C_{1-6}alkyl)$, in free base or in pharmaceutically acceptable salt form.

3 A compound according to claim 1 for the use in the prophylactic or therapeutic treatment of bacterial diseases in humans or animals wherein R_2 represents the group $-S-C(CH_3)_2-CH_2-NH-C(O)-CH(NH_2)-CH(CH_3)_2$, in free base or in pharmaceutically acceptable salt form

4. A compound according to claim 1 for the use in the prophylactic or therapeutic treatment of bacterial diseases in humans or animals, wherein R_3 is ethyl or vinyl, and Y represents the group $-(CH_2-Z)_r-(CH_2)_s-Q$ wherein Z is sulfur, r is 1, s is 2; Q represents the group $-N(R_4)(R_5)$ wherein R_4 and R_5 are each independent of each other $C_{1-6}alkyl$ or form together with the nitrogen atom to which they are attached a saturated or unsaturated 5- to 6-membered heterocyclic ring optionally containing a second hetero moiety selected from sulfur or $=N-(C_{1-6}alkyl)$, in free base or in pharmaceutically acceptable salt form

5. A compound according to claim 1 for the use in the prophylactic or therapeutic treatment of bacterial diseases in humans or animals being valnemulin or tiamulin in free base or in pharmaceutically acceptable salt form

6 A compound according to any one of claims 1 to 5 for the use in the prophylactic or therapeutic treatment of bacterial diseases in humans or animals characterized in that is formulated a pour-on, spot-on, dip or spray formulation

- 18 -

7 A compound according to any one of claims 1 to 6 for the use in the prevention or treatment of infectious diseases of the foot of a hoofed animal.

8 A compound of the formula I as defined in any one of claims 1 to 5 for the use in the therapy of bacterial infections in humans or animals comprising their cutaneous administration and the penetration of the compound through the skin

9 Composition for cutaneous administration to humans or animals which is able to penetrate through the skin and reach bactericidally effective tissue, blood and plasma concentrations, comprising a physiologically acceptable carrier and as active ingredient a compound of the formula I

10 A compound of the formula I as defined in any one of claims 1 to 5 for the use in the prophylactic or therapeutic treatment of an infectious disease of the foot of a hoofed animal which is caused by one or more bacteria selected from the group consisting of *Dichelobacter nodosus*, *Fusobacterium necrophorum*, *Bacteriodes nodosus* and *Bacteriodes melaninogenicus*.

11 A compound according to claim 10 wherein the disease of the hoofed animal is interdigital dermatitis, interdigital pododermatitis, or interdigital necrobacillosis.

12 Transdermal treatment of bacterial infections in humans and animals comprising the transdermal penetration of a compound of the formula I as defined in any one of claims 1 to 5 after being administered to the skin or fur

13 The use of a compound of the formula I as defined in any one of claims 1 to 5 for the preparation of a pharmaceutical composition for cutaneous use in the treatment or prophylaxis of bacterial infections in a host animal or a patient

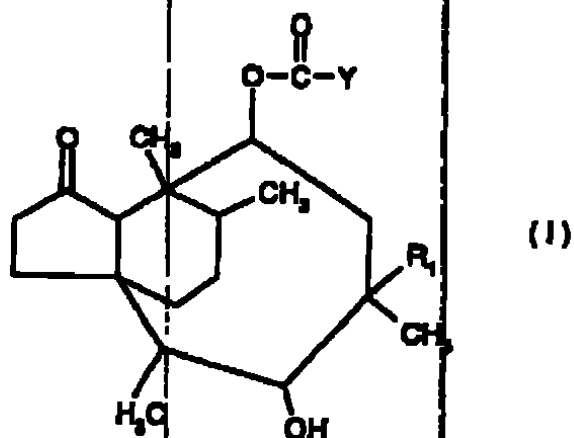
14 The use according to claim 10 wherein the bacterial infection of an animal is an infection selected from the group consisting of interdigital dermatitis, interdigital pododermatitis, and interdigital necrobacillosis

97
91

- 19 -

ABSTRACT

Described is a new method for treating bacterial diseases in humans and animals which is based on the transdermal penetration of a compound of the formula (I)



wherein the substituents have the meanings given in claim 1