

ANÁLOGOS DE RIFAMICINA EN COMBINACIÓN CON VANCOMICINA Y USOS DE LOS MISMOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

- 5 Esta solicitud reclama la prioridad para la Solicitud de Patente Provisional estadounidense con número de serie 63/166,597, presenta el 26 de marzo de 2021, cuya divulgación se incorpora en la presente como referencia en su totalidad para todos los fines.

CAMPO DE LA DIVULGACIÓN

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

ANTECEDENTES DE LA DIVULGACIÓN

- 15 *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) es una bacteria Gram-positiva, de forma redonda, miembro de Firmicutes, y es un miembro habitual de la microbiota del cuerpo, que se encuentra frecuentemente en el tracto respiratorio superior y en la piel. A menudo es positivo para la reducción de catalasas y nitratos y es un anaerobio facultativo que puede crecer sin necesidad de oxígeno. A pesar de *S. aureus* suele actuar como comensal de la microbiota humana, también puede convertirse en un patógeno oportunista, siendo una causa común de
- 20 infecciones de la piel incluyendo abscesos, infecciones respiratorias como sinusitis e intoxicaciones alimentarias. Las cepas patógenas a menudo promueven infecciones al producir factores de virulencia como potentes toxinas proteicas y la expresión de una proteína de la superficie celular que se une e inactiva los anticuerpos.

- 25 Se estima que entre el 20% y el 30% de la población humana son portadores a largo plazo de *S. aureus*, que se puede encontrar como parte de la flora normal de la piel, en las fosas nasales y como habitante normal del tracto reproductivo inferior de las mujeres. *S. aureus* puede causar una variedad de enfermedades, desde infecciones cutáneas menores, como granos, impétigo, forúnculos, celulitis, foliculitis, ántrax, síndrome de piel escaldada y abscesos, hasta enfermedades potencialmente mortales como neumonía, meningitis,
- 30 osteomielitis, endocarditis síndrome del shock tóxico, bacteriemia y sepsis. Sigue siendo una

de las cinco causas más comunes de infecciones hospitalarias y, a menudo, es la causa de infecciones de heridas después de una cirugía. Cada año, alrededor de 500.000 pacientes en hospitales de Estados Unidos contraen una infección estafilocócica, principalmente por *S. aureus*. Hasta 50.000 muertes cada año en EE.UU. están relacionadas con infecciones por *S. aureus*. Schlecht LM et al., 2015, *Microbiología*, 161, 1, 168–181. A pesar de mucha investigación y desarrollo, no hay vacuna para *S. aureus* aprobado en la actualidad.

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

La aparición de cepas de *S. aureus* resistentes a los antibióticos como los *S. aureus* resistentes a la meticilina (MRSA, por sus siglas en inglés) es un problema mundial en la medicina clínica. Las cepas de MRSA se encuentran con mayor frecuencia asociadas con instituciones como hospitales, pero son cada vez más prevalentes en infecciones adquiridas en la comunidad. MRSA es una de varias cepas muy temidas de *S. aureus* que se han vuelto resistentes a la mayoría de los antibióticos β -lactámicos. Las infecciones por MRSA tanto en el hospital como en la comunidad se tratan comúnmente con antibióticos no β -lactámicos, como clindamicina (una lincosamina) y cotrimoxazol (también conocido comúnmente como trimetoprim/sulfametoxazol). La resistencia a estos antibióticos también ha llevado al uso de nuevos antibióticos antigrampositivos de amplio espectro, como el linezolid, debido a su disponibilidad como fármaco oral. El tratamiento de primera línea para las infecciones invasivas graves debidas a MRSA son actualmente los antibióticos glicopéptidos (vancomicina y teicoplanina). Se producen una serie de problemas con estos antibióticos, como la necesidad de administración intravenosa (no hay ninguna preparación oral disponible), toxicidad y la necesidad de controlar los niveles del fármaco periódicamente mediante análisis de sangre. Además, los antibióticos glicopéptidos no penetran muy bien en los tejidos infectados (esto es especialmente preocupante en las infecciones del cerebro y las meninges y en la endocarditis). Por lo tanto, existe una fuerte necesidad insatisfecha de nuevos tratamientos con antibióticos para *S. aureus* en general, y en el tratamiento intracelular de infecciones por *S. aureus* en particular.

Las rifamicinas, una subclase de la familia de antibióticos ansamicina, son un grupo

de antibióticos que la bacteria *Amycolatopsis rifamicinica* sintetiza de forma natural o artificialmente. Las rifamicinas son particularmente efectivas contra las micobacterias y, por lo tanto, se usan para tratar la tuberculosis, la lepra y las infecciones por el complejo *Mycobacterium avium* (MAC). El grupo de la rifamicina incluye los medicamentos "clásicos" de rifamicina, así como los análogos de rifamicina, rifampicina (o rifampicina), rifabutina, rifapentina, rifalazil y rifaximina. La rifamicina SV, vendida bajo el nombre comercial Aemcolo, está aprobada por la FDA para el tratamiento de la diarrea del viajero en algunas circunstancias.

Los antibióticos del tipo rifamicina inhiben la ARN polimerasa bacteriana (RNAP, por sus siglas en inglés) y tienen una potente actividad contra *S. aureus*. Sin embargo, la monoterapia con esta clase de antibióticos puede conducir a la selección de una población resistente durante el tratamiento. Por lo tanto, los antibióticos con rifamicina se pueden usar en combinación con antibióticos de primera línea para mejorar los resultados, comúnmente en infecciones que involucran prótesis o dispositivos extraños.

La vancomicina es un antibiótico muy importante para el tratamiento de infecciones por grampositivos, incluidas las infecciones por *S. aureus*. Se ha propuesto que la vancomicina actúa uniéndose a los extremos D-ala-D-ala de las moléculas del lípido II y/o al peptidoglicano nascente, impidiendo la maduración de la pared celular. La vancomicina se usa para tratar infecciones resistentes a los antibióticos, incluidas las infecciones por *S. aureus* resistente a los antibióticos. Por lo tanto, a la vancomicina se le ha llamado el "antibiótico de último recurso" porque a menudo es la última opción que queda para el tratamiento de infecciones por grampositivos causadas por cepas que se han vuelto resistentes a todos los demás antibióticos. La resistencia a la vancomicina apareció por primera vez hace unos quince años y la frecuencia de la resistencia está aumentando. Se han realizado numerosos esfuerzos para desarrollar nuevos tratamientos para combatir las cepas emergentes resistentes a la vancomicina.

Por lo tanto, existe una gran necesidad insatisfecha de desarrollar antibióticos eficaces para combatir el creciente problema de las bacterias resistentes a los antibióticos, incluidas las cepas de *S. aureus* resistentes a los antibióticos. También existe la necesidad de mejorar la eficacia de la vancomicina y otros antibióticos existentes.

La discusión anterior se presenta únicamente para proporcionar una mejor comprensión de la naturaleza de los problemas que enfrenta la técnica y no debe interpretarse de ninguna manera como una admisión en cuanto al estado de la técnica ni la cita de cualquier

referencia en este documento debe interpretarse como una admisión de que dicha referencia constituye “técnica anterior” a la presente solicitud.

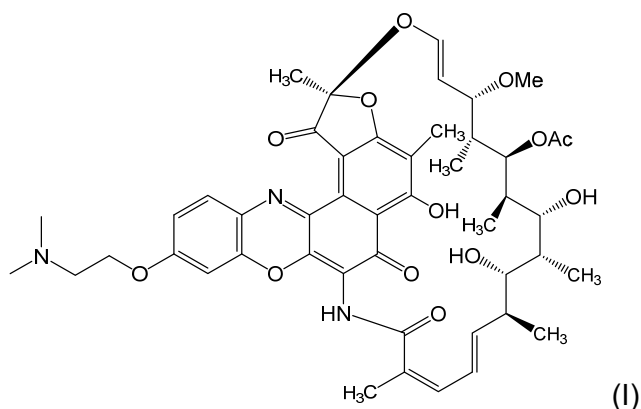
BREVE DESCRIPCIÓN DE LA DIVULGACIÓN

Como se discute en la presente, existe una fuerte necesidad de desarrollar tratamientos eficaces para las infecciones bacterianas en general y para las infecciones por *S. aureus* en particular. La presente divulgación aborda estas y otras necesidades al proporcionar combinaciones de compuestos análogos de rifamicina y vancomicina, así como composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden los mismos, y métodos de tratamiento con base en dichos compuestos y composiciones farmacéuticas.

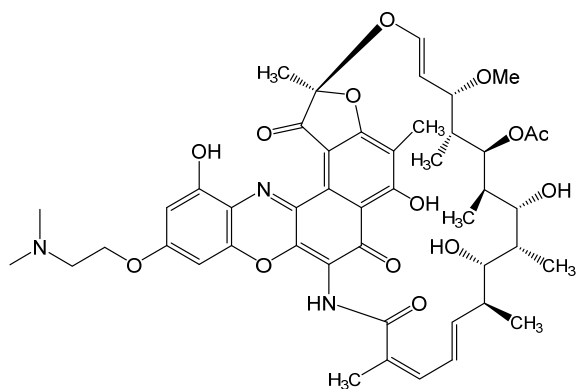
A continuación, se describen diversos aspectos no limitantes y las modalidades.

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

a) un compuesto seleccionado de



y



aceptable del mismo, y

b) vancomicina o un derivado de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

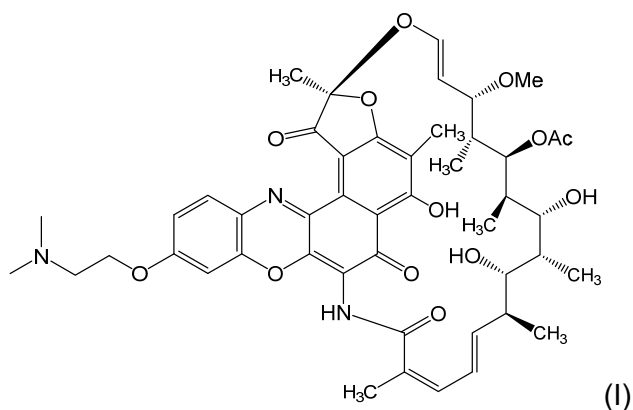
En una modalidad, el compuesto de a) es el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, el compuesto de a) es el compuesto (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, la bacteria es una bacteria grampositiva. En una modalidad, la bacteria es una bacteria resistente a la penicilina, o una bacteria resistente a la metilicina.

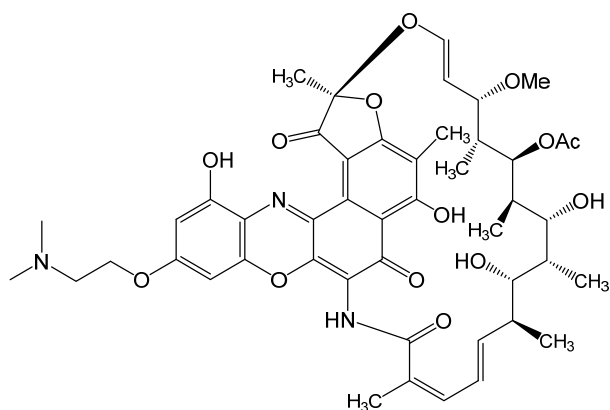
En una modalidad, la bacteria es *Staphylococcus aureus*. En una modalidad, la bacteria se selecciona entre *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (MRSA) y *Staphylococcus aureus* sensibles a la metilicina (MSSA, por sus siglas en inglés). En una modalidad, la bacteria es *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (MRSA).

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

a) un compuesto seleccionado de



y



(II), o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, y

b) vancomicina o un derivado de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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

En una modalidad, la infección bacteriana es causada por una bacteria grampositiva. En una modalidad, la infección bacteriana es causada por una bacteria resistente a la penicilina, o una bacteria resistente a la metilina.

10

En una modalidad, la infección bacteriana es causada por *Staphylococcus aureus*. En una modalidad, la infección bacteriana es causada por una bacteria que se selecciona entre *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA) y *Staphylococcus aureus* sensibles a la metilina (MSSA). En una modalidad, la infección bacteriana es causada por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA).

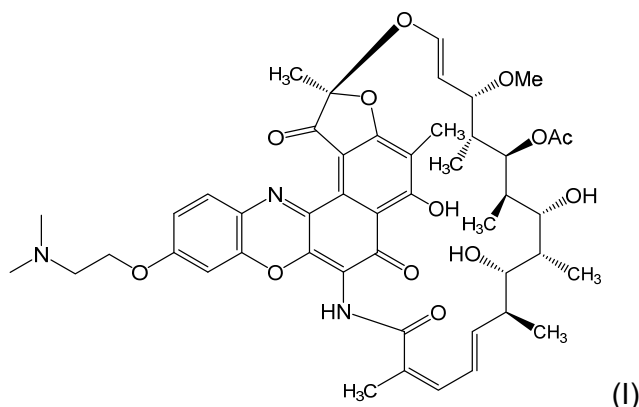
15

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

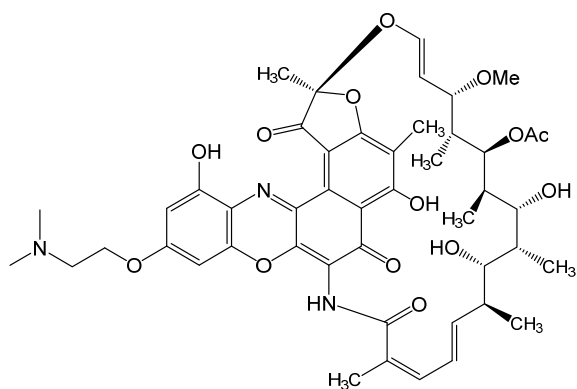
20

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para prevenir o tratar una enfermedad en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto una

cantidad eficaz de a) un compuesto seleccionado de



y



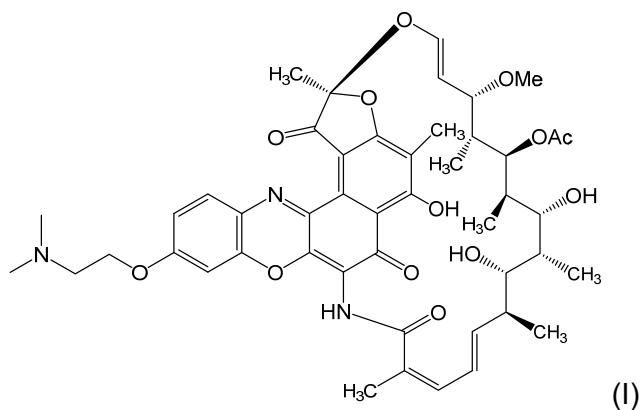
5 aceptable del mismo, y

b) vancomicina o un derivado de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

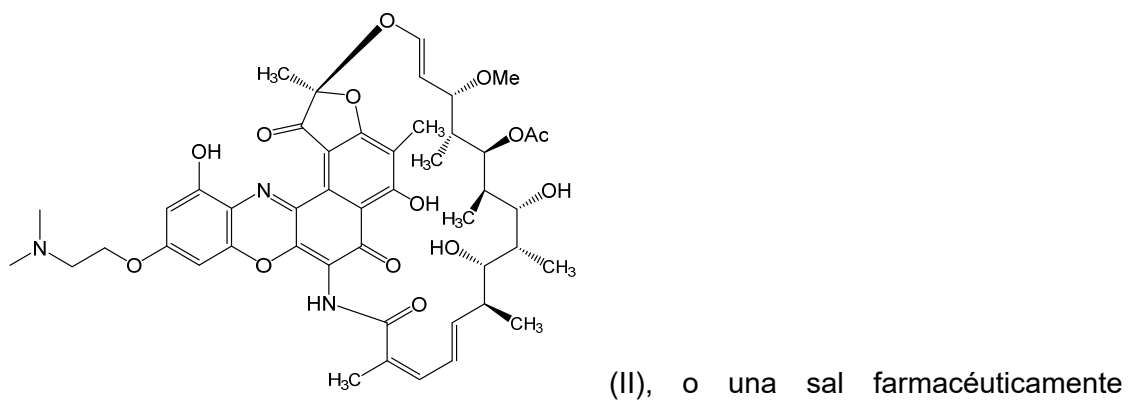
en donde la enfermedad se selecciona entre celulitis, bacteriemia, dermonecrosis, infección de párpados, infección ocular, conjuntivitis neonatal, osteomielitis, impétigo, forúnculos, síndrome de piel escaldada, intoxicación alimentaria, neumonía, infección quirúrgica, infección del tracto urinario,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

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para mejorar la eficacia de vancomicina o un derivado de la misma que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad eficaz de:

a) un compuesto seleccionado de



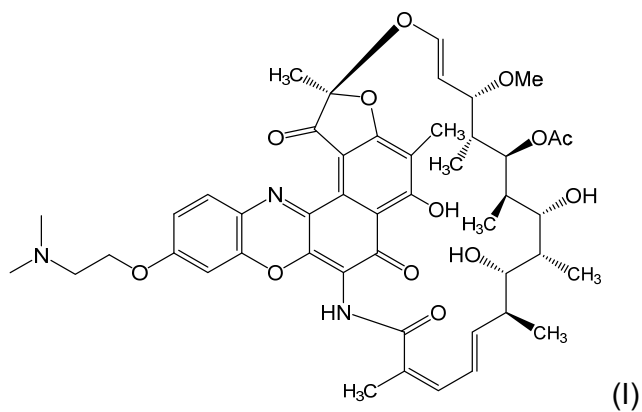
y



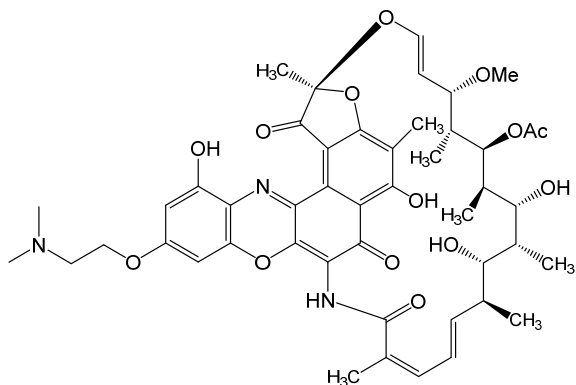
5 aceptable del mismo, en combinación con

b) vancomicina o un derivado de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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



y



(II), o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto (I) o (II) en combinación con vancomicina o un derivado de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una modalidad, el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía oral, subcutánea, o intravenosa. En una modalidad, la vancomicina o un derivado de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra por vía oral, subcutánea, o intravenosa.

En una modalidad, el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la vancomicina o un derivado de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administran en una sola forma de dosificación. En una modalidad, el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la vancomicina o un derivado de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administran en formas de dosificación separadas.

En una modalidad, el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la vancomicina o un derivado de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administran el mismo día. En una modalidad, el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la vancomicina o un derivado de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administran simultáneamente.

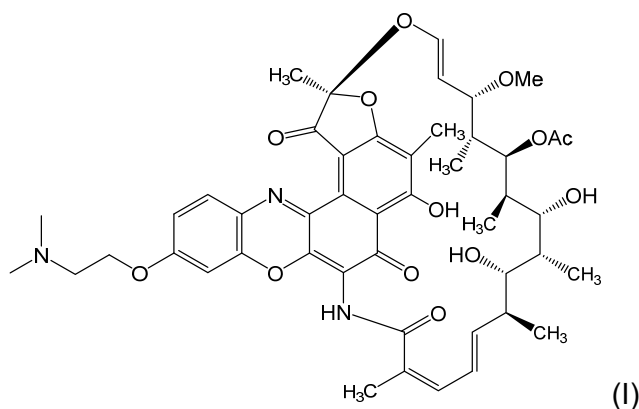
En una modalidad, el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la vancomicina o un derivado de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, no se administran el mismo día. En una modalidad, el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la vancomicina o un derivado de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administran en días consecutivos.

En una modalidad, el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la vancomicina o un derivado de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administran en días separados no consecutivos.

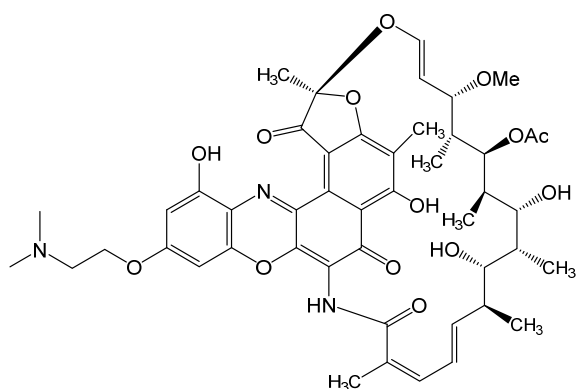
5 En una modalidad, la vancomicina o un derivado de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra dos veces al día. En una modalidad, el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra una vez al día.

En alguna modalidad, el sujeto es humano.

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



y



(II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

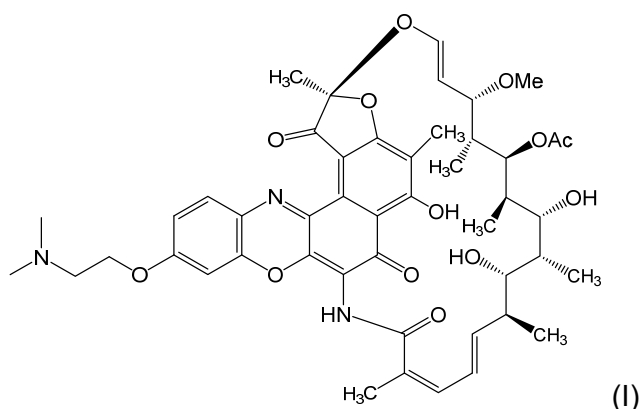
15 b) vancomicina o un derivado de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y

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

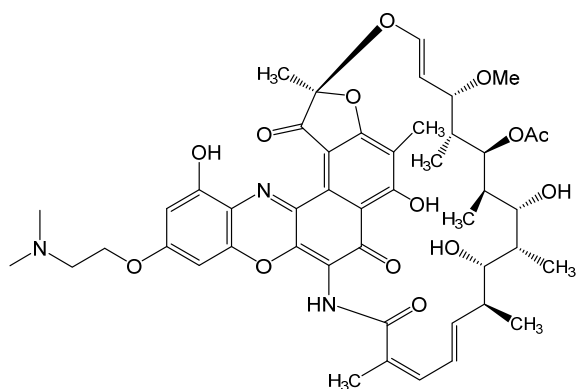
En una modalidad, la forma de dosificación farmacéutica comprende de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 5000 mg de vancomicina o un derivado de la misma. En una modalidad, la forma de dosificación farmacéutica comprende de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 5000 mg del compuesto (I) o (II). En una modalidad, la forma de dosificación farmacéutica comprende de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg del compuesto (I) o (II).

En una modalidad, la forma de dosificación farmacéutica está formulada para una sola administración. En una modalidad, la forma de dosificación farmacéutica se formula para múltiples administraciones.

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



15 y



aceptable del mismo,

b) un segundo recipiente que comprende vancomicina o un derivado de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y

c) instrucciones para la administración del compuesto (I) o (II) y la vancomicina o un derivado de la misma.

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

Estos y otros aspectos de la presente divulgación resultarán evidentes para los expertos en la técnica después de leer la siguiente descripción detallada de la divulgación,
10 incluidas las reivindicaciones adjuntas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIGURA 1 es un gráfico de barras de la mediana de la carga renal por *S. aureus* NRS384 en ratones tratados con rifampicina en combinación con vancomicina.

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

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

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En el presente documento se describen modalidades detalladas de la presente divulgación;
25 sin embargo, debe entenderse que las modalidades divulgadas son meramente ilustrativas de la divulgación que puede realizarse de diversas formas. Además, cada uno de los ejemplos dados en relación con las diversas modalidades de la divulgación pretende ser ilustrativo y no restrictivo. Por lo tanto, los detalles estructurales y funcionales específicos divulgados en el presente documento no deben interpretarse como limitantes, sino simplemente como una

base representativa para enseñar a un experto en la técnica a emplear de diversas formas la presente divulgación.

Definiciones

5 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que entienden comúnmente los expertos en la materia a la cual pertenece esta divulgación.

10 Tal como se utiliza en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contenido indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, una referencia a "un método" incluye uno o más métodos y/o pasos del tipo descrito en el presente documento y/o que resultarán evidentes para los expertos en la técnica al leer esta divulgación.

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

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

30 Como se usa en el presente documento, el término "eficaz" aplicado a dosis o cantidad se refiere a esa cantidad de un compuesto o composición farmacéutica que es suficiente para dar como resultado una actividad deseada tras la administración a un sujeto que la necesita. Tenga en cuenta que cuando se administra una combinación de ingredientes activos, la cantidad eficaz de la combinación puede incluir o no cantidades de cada ingrediente que habrían sido eficaces si se hubieran administrado individualmente. La cantidad exacta

requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad y condición general del sujeto, la gravedad de la condición que se está tratando, el fármaco o fármacos particulares empleados, el modo de administración y similares.

La frase "farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en relación con las composiciones de la divulgación, se refiere a entidades moleculares y otros ingredientes de dichas composiciones que son fisiológicamente tolerables y normalmente no producen reacciones adversas cuando se administran a un mamífero (por ejemplo, un ser humano). Preferiblemente, como se utiliza en la presente, el término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal, o listado en la farmacopea de Estados Unidos de América u otras farmacopeas en general reconocidas para uso en animales, y más en particular en humanos.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una cantidad que produce el efecto deseado para el que se administra. Las cantidades exactas dependerán del propósito del tratamiento, y serán comprobables por un experto en la técnica utilizando técnicas conocidas (véase, por ejemplo, Lloyd (1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding).

Los rangos se pueden expresar en el presente documento desde "aproximadamente" o "aproximadamente" un valor particular y/o hasta "aproximadamente" o "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa dicho rango, otra modalidad incluye desde un valor particular y/o hasta el otro valor particular.

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

Los compuestos de la presente divulgación incluyen los descritos generalmente en el presente documento y se ilustran adicionalmente mediante las clases, subclases y especies divulgadas en el presente documento. Tal como se utilizan en este documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. Para fines de esta divulgación, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University

Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5° Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, cuyo contenido completo se incorpora en la presente como referencia. La química de los grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en Wuts y Greene, *Grupos protectores de Greene en síntesis orgánica*, 4ª edición, John Wiley & Sons: Nueva York, 2006.

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

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

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

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

A menos que se indique lo contrario, todas las formas cristalinas de los compuestos de la divulgación están dentro del alcance de la divulgación. Los compuestos de la divulgación se pueden aislar en diversas formas polimórficas amorfas y cristalinas, incluidas, entre otras, formas polimórficas amorfas y cristalinas que son anhidras, hidratadas, no solvatadas o solvatadas. Los hidratos de ejemplo incluyen hemihidratos, monohidratos, dihidratos y

similares. En algunas modalidades, los compuestos de la divulgación son anhidros y no solvatados. Por "anhidro" se entiende que la forma cristalina del compuesto esencialmente no contiene agua unida en la estructura de la red cristalina, es decir, el compuesto no forma un hidrato cristalino.

5 Tal como se utiliza en el presente documento, "forma cristalina" pretende referirse a una determinada configuración reticular de una sustancia cristalina. Las diferentes formas cristalinas (formas polimórficas) de la misma sustancia suelen tener diferentes redes cristalinas (por ejemplo, celdas unitarias) que se atribuyen a diferentes propiedades físicas que son características de cada una de las formas cristalinas. En algunos casos, diferentes
10 configuraciones de red tienen diferente contenido de agua o disolvente. Las diferentes redes cristalinas pueden identificarse mediante métodos de caracterización del estado sólido, como la difracción de rayos X en polvo (PXRD, por sus siglas en inglés). Otros métodos de caracterización, como la calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés), el análisis termogravimétrico (TGA, por sus siglas en inglés), la sorción dinámica de vapor (DVS,
15 por sus siglas en inglés), la RMN de estado sólido y similares, ayudan aún más a identificar la forma cristalina, así como a determinar la estabilidad y el contenido de disolvente/agua.

Las formas cristalinas de una sustancia incluyen formas solvatadas (por ejemplo, hidratadas) y no solvatadas (por ejemplo, anhidra). Una forma hidratada es una forma cristalina que incluye agua en la red cristalina. Las formas hidratadas pueden ser hidratos
20 estequiométricos, donde el agua está presente en la red en una determinada proporción agua/molécula, como hemihidratos, monohidratos, dihidratos, etc. Las formas hidratadas también pueden ser no estequiométricas, donde el contenido de agua es variable y dependiente de condiciones externas como la humedad.

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

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "antibiótico" (abx o Abx) incluye cualquier molécula que inhiba específicamente el crecimiento o mate microorganismos, tales como bacterias, pero que no sea letal para el huésped en la concentración y el intervalo de dosificación administrados. En un aspecto específico, un

5 antibiótico no es tóxico para el huésped en la concentración administrada y en los intervalos de dosificación. Los antibióticos eficaces contra las bacterias se pueden clasificar en términos generales como bactericidas (es decir, matan directamente) o bacteriostáticos (es decir, previenen la división). Los antibióticos antibactericidas se pueden subclasificar en de espectro reducido o de amplio espectro. Un antibiótico de amplio espectro es eficaz contra una amplia

10 gama de bacterias, incluidas bacterias Gram positivas y Gram negativas, a diferencia de un antibiótico de espectro reducido, que es eficaz contra una gama más pequeña o familias específicas de bacterias. Ejemplos de antibióticos incluyen: aminoglucósidos, por ejemplo, amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomycin, tobramicina, paromicina, ansamicinas, por ejemplo, geldanamicina, herbimicina, carbacefemos, por

15 ejemplo, loracarbef, carbapenémicos, por ejemplo, ertapenem, doripenem, imipenem/cilastatina, meropenem, cefalosporinas (primera generación), por ejemplo, cefadroxilo, cefazolina, cefalotina, cefalexina, cefalosporinas (segunda generación), por ejemplo, cefaclor, cefamandol, cefoxitina, cefprozil, cefuroxima, cefalosporinas (tercera generación), por ejemplo, cefixima, cefdinir, cefditoren , cefoperazona, cefotaxima,

20 cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuten, ceftizoxima, ceftriaxona, cefalosporinas (cuarta generación), por ejemplo, cefepima, cefalosporinas (quinta generación), por ejemplo, ceftobiprol, glicopéptidos, por ejemplo, teicoplanina, vancomicina, macrólidos, por ejemplo, axitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, troleandomicina, telitromicina, espectinomycin, monobactamas, por ejemplo, axtreonam, penicilinas, por

25 ejemplo, amoxicilina, ampicilina, axlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, meticilina, nafcilina , oxacilina, penicilina, peperacilina, ticarcilina , polipéptidos antibióticos, por ejemplo, bacitracina, colistina, polimixina B, quinolonas, por ejemplo, ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lemevloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, sulfonamidas, por ejemplo, mafenida, prontosil,

30 sulfacetamida, sulfametizol, sulfanilamida, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprim, trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), tetraciclinas, por ejemplo, demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina y otras tales como arspenamina, cloranfenicol, clindamicina, lincomicina, etambutol, fosfomicina, ácido fusídico, furazolidona, isoniazida, linezolid, metronidazol, mupirocina, nitrofurantoína, platensimicina, pirazinamida,

35 quinupristina/dalfopristina, rifampicina/rifampicina o timidazol.

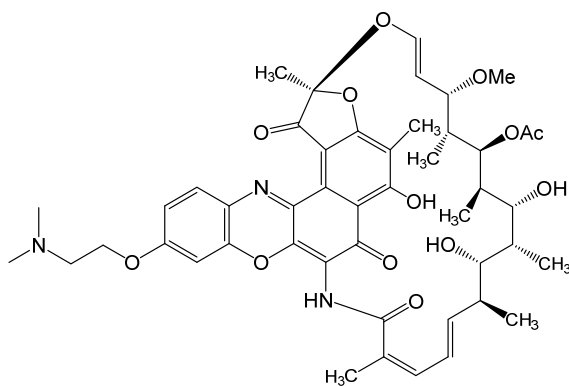
El término "*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina" (MRSA), también conocido como *Staphylococcus aureus* resistente a múltiples fármacos o *Staphylococcus aureus* resistente a la oxacilina (ORSA, por sus siglas en inglés), se refiere a cualquier cepa de *Staphylococcus aureus* que es resistente a los antibióticos betalactámicos, que incluyen las penicilinas (por ejemplo, meticilina, dicloxacilina, nafcilina, oxacilina, etc.) y las cefalosporinas. "*Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina" (MSSA) se refiere a cualquier cepa de *Staphylococcus aureus* que sea sensible a los antibióticos betalactámicos.

El término "derivado de vancomicina" como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que tiene una estructura derivada de vancomicina, que exhibe actividad biológica y propiedades fisicoquímicas iguales o sustancialmente similares a las de la vancomicina. Los ejemplos incluyen, entre otros, sales, ésteres, amidas, sales de ésteres o amidas y N-óxidos de vancomicina. En el contexto de las divulgaciones del presente documento, la referencia a la actividad biológica de la vancomicina es una referencia a su actividad inhibidora o biocida sobre el crecimiento de bacterias Gram positivas.

Compuestos de la divulgación

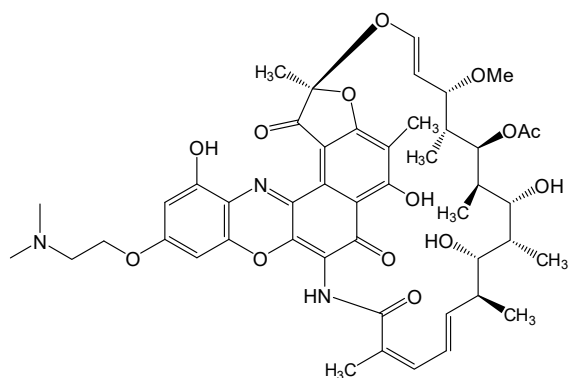
De conformidad con el objetivo anterior y otros, la presente divulgación proporciona compuestos análogos de rifamicina en combinación con vancomicina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden los mismos y métodos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

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



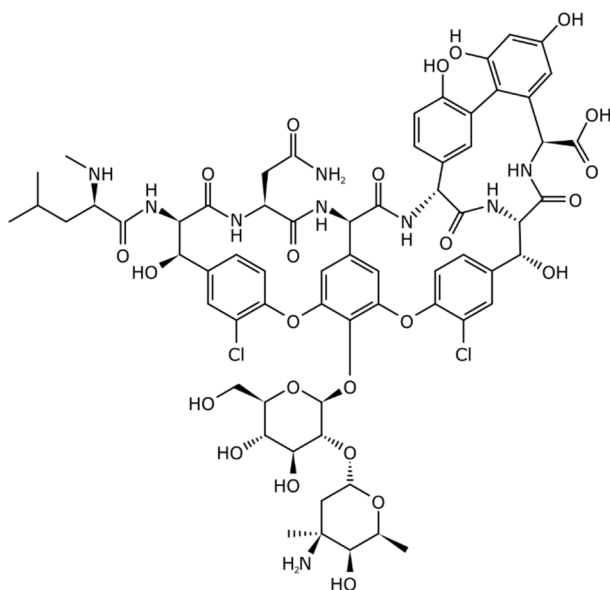
(I)

y



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

La vancomicina es un antibiótico que se utiliza para tratar una serie de infecciones bacterianas, por ejemplo, como tratamiento para infecciones complicadas de la piel, infecciones del torrente sanguíneo, endocarditis, infecciones de huesos y articulaciones y meningitis causadas por *S. aureus*, por ejemplo, MRSA. La vancomicina tiene la siguiente estructura química:



En una modalidad, un análogo de rifamicina se utiliza en combinación con vancomicina. En otra modalidad, un análogo de rifamicina se utiliza en combinación con un derivado de vancomicina. En una modalidad, el derivado de vancomicina aquí utilizado tiene una estructura derivada de la vancomicina, que presenta la misma o sustancialmente similar actividad biológica y propiedades fisicoquímicas que la vancomicina. Los ejemplos incluyen, entre otros, sales, ésteres, amidas, sales de ésteres o amidas y N-óxidos de vancomicina. En

el contexto de las divulgaciones del presente documento, la referencia a la actividad biológica de la vancomicina es una referencia a su actividad inhibidora o biocida sobre el crecimiento de bacterias Gram positivas.

5 En una modalidad, el análogo de rifamicina usado en combinación con vancomicina o un derivado de la misma es el análogo de rifamicina (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad, el análogo de rifamicina usado en combinación con vancomicina es el análogo de rifamicina (II), o sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 En un aspecto, el análogo de rifamicina (I) o (II) se utiliza en combinación con daptomicina.

En un aspecto, el análogo de rifamicina (I) o (II) se usa en combinación con un antibiótico β -lactámico. Los ejemplos no limitantes incluyen penicilina y derivados de la misma (penams), cefalosporina y derivados de la misma (cefemas), monobactamas, carbapenemes y carbacefemas.

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

En una modalidad, el tercer antibiótico es efectivo contra *Staphylococcus aureus*.

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

La presente divulgación también incluye sales de los compuestos descritos en el presente documento. Como se usa en el presente documento, "sales" se refiere a derivados de los compuestos descritos en donde el compuesto original se modifica convirtiendo un resto
25 ácido o básico existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales incluyen, entre otros, ácidos minerales (tales como HCl, HBr, H₂SO₄) o sales de ácidos orgánicos (tales como ácido acético, ácido benzoico, ácido trifluoroacético de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas (tales como Li, Na, K, Mg, Ca) u orgánicas (tales como trialkilamonio) de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos y similares. Las sales de la presente solicitud pueden
30 sintetizarse a partir del compuesto original que contiene una fracción básica o ácida por

métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas libres del ácido o la base de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En algunas modalidades, se pueden usar medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo (ACN).

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

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

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

Las formas cristalinas de los compuestos de la divulgación están dentro del alcance

de la divulgación. Los compuestos de la divulgación se pueden aislar en diversas formas polimórficas amorfas y cristalinas, incluidas, entre otras, formas polimórficas amorfas y cristalinas que son anhidras, hidratadas, no solvatadas o solvatadas. Los hidratos de ejemplo incluyen hemihidratos, monohidratos, dihidratos y similares. En algunas modalidades, los compuestos de la divulgación son anhidros y no solvatados. Por "anhidro" se entiende que la forma cristalina del compuesto esencialmente no contiene agua unida en la estructura de la red cristalina, es decir, el compuesto no forma un hidrato cristalino.

Composiciones farmacéuticas y formas de dosificación

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

Las composiciones farmacéuticas que contienen análogos de rifamicina y vancomicina se pueden preparar en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Al elaborar las composiciones de la divulgación, el ingrediente activo normalmente se mezcla con un excipiente, se diluye con un excipiente o se incluye dentro de dicho vehículo en forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, transportador o medio para el ingrediente activo. Así, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, bolsitas, sobres, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un medio sólido o líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta un 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina

blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

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

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

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

En algunas modalidades, una composición o forma de dosificación unitaria descrita en el presente documento se administra como una emulsión, una solución, una suspensión, un jarabe, una suspensión espesa, una dispersión, un coloide, una tableta para disolver, una

olea para disolver, una cápsula, una cápsula de gel, un gel semisólido, sólido, una matriz de gel, una crema, una pasta, una tableta, un gránulo, una bolsita, un polvo o similares.

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

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

En ciertos aspectos, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 10000 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5000 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2000 mg, de

aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 750 mg, o de aproximadamente 100 mg, o de aproximadamente 200 mg, o de aproximadamente 250 mg, o de aproximadamente 300 mg, o de aproximadamente 400 mg, o de aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 600 mg, o de aproximadamente 700 mg, o de aproximadamente 750 mg o de aproximadamente 1000 mg, o de aproximadamente 1500 mg, o de aproximadamente 2000 mg de vancomicina o un derivado de la misma, por día o por dosis se administra a un individuo.

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

Al preparar una formulación, el compuesto activo se puede moler para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, se puede moler hasta un tamaño de partícula inferior a malla 200. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se puede ajustar mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente de malla 40. Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y suspensores; agentes conservantes tales como hidroxibenzoatos de metilo y propilo; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones de la divulgación se pueden formular para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de

la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea del análogo de rifamicina y vancomicina. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, cada ingrediente activo normalmente se dispersa uniformemente en toda la composición de modo que la composición se pueda subdividir fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente efectivas, tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide luego en formas farmacéuticas unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen desde, por ejemplo, 0,001 hasta aproximadamente 5000 mg de cada ingrediente activo de la presente solicitud.

Los comprimidos o píldoras que contienen el análogo de rifamicina y vancomicina pueden recubrirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, teniendo este último la forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Se puede usar una variedad de materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, incluyendo dichos materiales varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en donde se pueden incorporar el análogo de rifamicina y la vancomicina y las composiciones que comprenden el análogo de rifamicina y la vancomicina de la presente solicitud para administración oral o mediante inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas o oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de maní, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describe anteriormente. En algunas modalidades, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto

local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden respirar directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador se puede conectar a una tienda de campaña con mascarillas o a un respirador de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo se pueden administrar por vía oral o nasal desde dispositivos que administran la formulación de una manera apropiada.

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

La dosis terapéutica de los compuestos de la divulgación, es decir, análogos de rifamicina y vancomicina, puede variar según, por ejemplo, el uso particular para el cual se realiza el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y condición del paciente, y el criterio del médico prescriptor. La proporción o concentración de los compuestos de la divulgación en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de una serie de factores que incluyen dosis, características químicas (*por ejemplo*, hidrofobicidad) y la vía de administración. Es probable que la dosis dependa de variables tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis efectivas se pueden extrapolar a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba *in vitro* o de modelos animales.

Kits

La presente solicitud también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento de infecciones bacterianas (por ejemplo, infecciones por *S. aureus*), que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo de rifamicina y vancomicina. Dichos kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de diversos componentes de kits farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como será fácilmente evidente

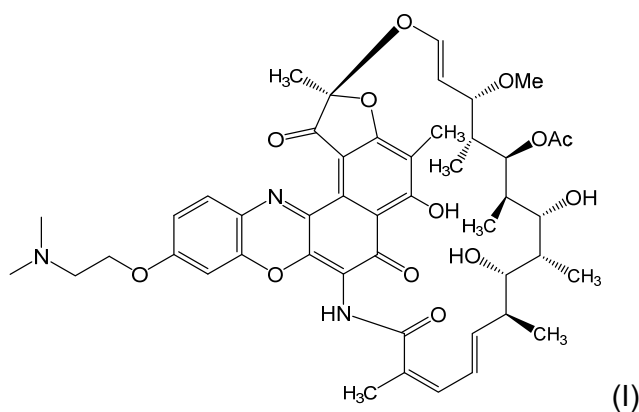
para los expertos en la materia. También se pueden incluir en el kit instrucciones, ya sea como inserciones o como etiquetas, que indiquen las cantidades de los componentes a administrar, pautas para la administración y/o pautas para mezclar los componentes.

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

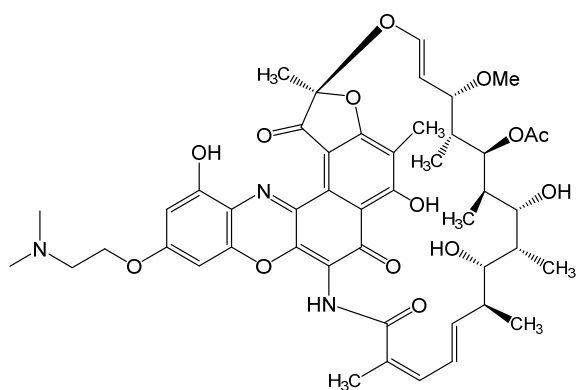
En otra modalidad, un kit puede comprender el compuesto análogo de rifamicina y la vancomicina en recipientes separados.

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

10



y



aceptable del mismo,

15 b) un segundo recipiente que comprende vancomicina o un derivado de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y

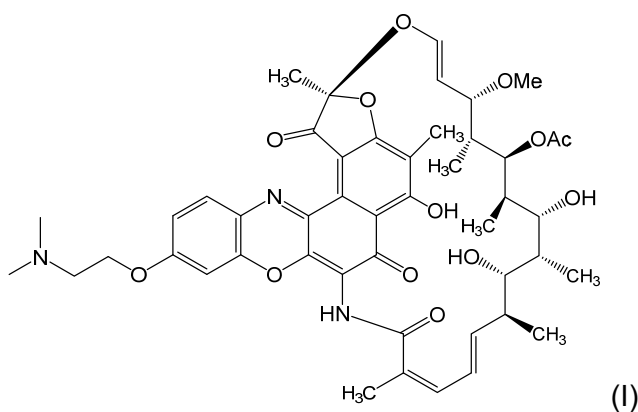
c) instrucciones para la administración del compuesto (I) o (II) y la vancomicina.

Los dispositivos de administración son importantes no sólo para administrar los compuestos de la divulgación, sino también para proporcionar un entorno apropiado para el almacenamiento. Esto incluiría protección contra la contaminación microbiana y la degradación química. El dispositivo y la formulación deben ser compatibles para evitar posibles lixiviaciones o adsorciones. El dispositivo de administración (o su embalaje) puede estar provisto opcionalmente de una etiqueta y/o de instrucciones de uso que indiquen cómo se deben utilizar las composiciones.

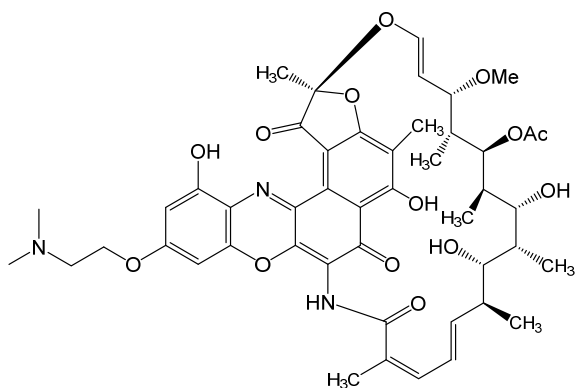
Métodos de uso

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

a) un compuesto seleccionado de



y



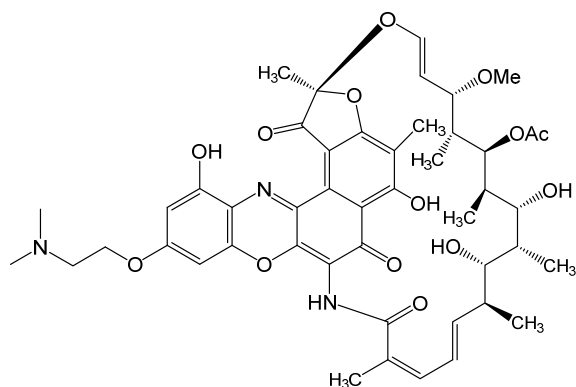
(II), o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, y

b) vancomicina o un derivado de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de

la misma.

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

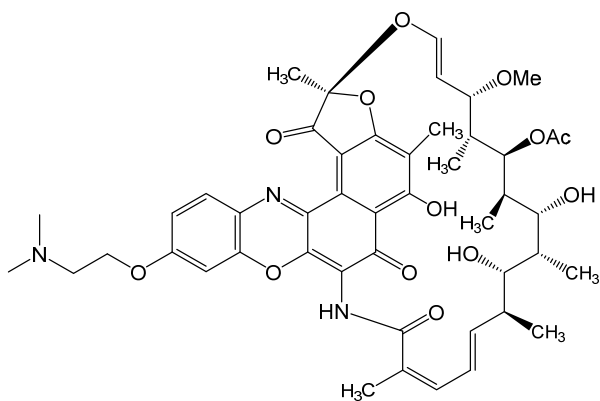


a) (I), o una sal farmacéuticamente

5 aceptable del mismo, y

b) vancomicina o un derivado de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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



a) (II), o una sal farmacéuticamente

10 aceptable del mismo, y

b) vancomicina o un derivado de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una modalidad, la presente divulgación proporciona un método para prevenir o inhibir el crecimiento de una bacteria que comprende administrar una cantidad eficaz de a) un compuesto (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y b) vancomicina o un

15

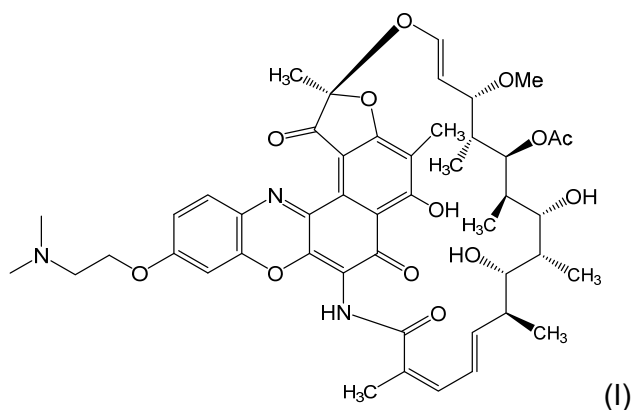
derivado de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la bacteria es una bacteria Gram-positiva.

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

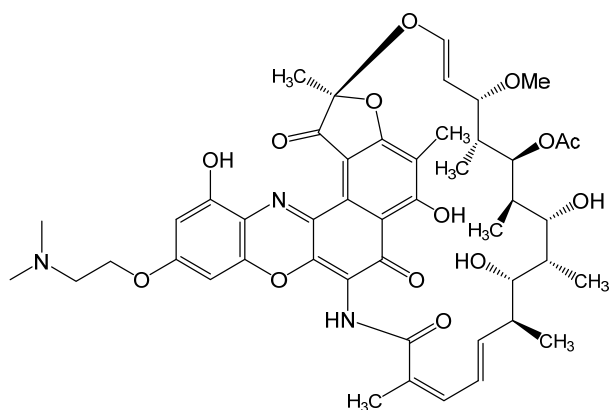
En una modalidad, la presente divulgación proporciona un método para prevenir o inhibir el crecimiento de una bacteria que comprende administrar una cantidad eficaz de a) un compuesto (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y b) vancomicina o un derivado de la misma, o una sal farmacéuticamente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

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

a) un compuesto seleccionado de



y

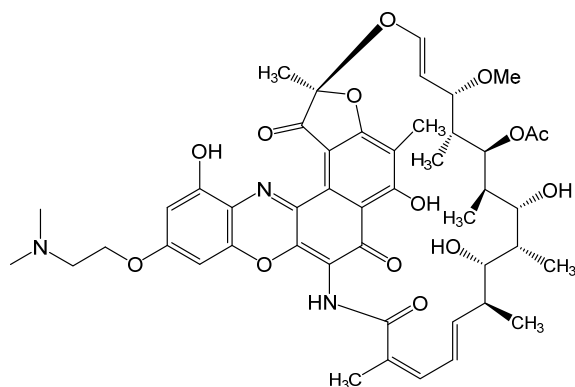


(II), o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, y

b) vancomicina o un derivado de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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



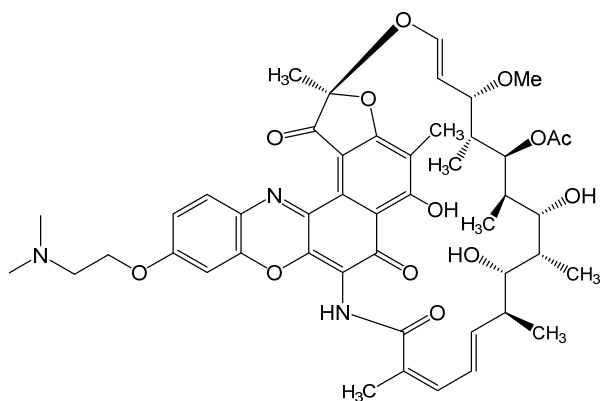
a)

(I), o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, y

- 10 b) vancomicina o un derivado de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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



a) (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

b) vancomicina o un derivado de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 En una modalidad, la presente divulgación proporciona un método para tratar una infección bacteriana en un sujeto que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de a) un compuesto (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y b) vancomicina o un derivado del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la bacteria es una bacteria Gram-positiva.

10 En una modalidad, la presente divulgación proporciona un método para tratar una infección bacteriana en un sujeto que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de a) un compuesto (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y b) vancomicina o un derivado del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la bacteria es una bacteria resistente a la penicilina, o una
15 bacteria resistente a la meticilina.

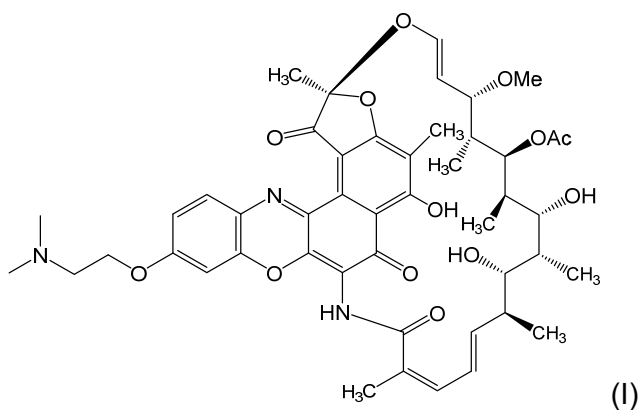
En una modalidad, la presente divulgación proporciona un método para tratar una infección bacteriana en un sujeto que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de a) un compuesto (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y b) vancomicina o un derivado del mismo, o una sal farmacéuticamente
20 aceptable del mismo, en donde la bacteria es *Staphylococcus aureus*, por ejemplo, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) y *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina (MSSA).

En una modalidad, la presente divulgación proporciona un método para tratar una infección bacteriana en un sujeto que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar
25 al sujeto una cantidad eficaz de a) un compuesto (I) o (II) o una sal farmacéuticamente

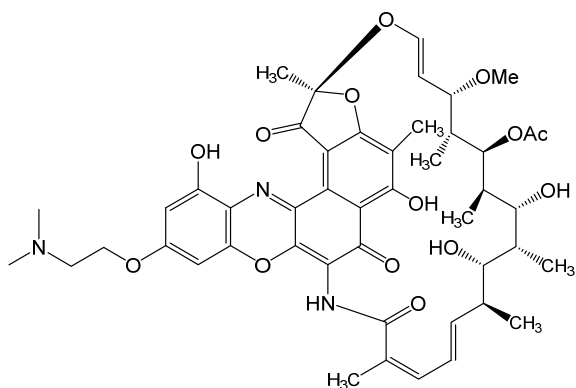
en donde la enfermedad se selecciona entre celulitis, bacteriemia, dermonecrosis, infección de párpados, infección ocular, conjuntivitis neonatal, osteomielitis, impétigo, forúnculos, síndrome de piel escaldada, intoxicación alimentaria, neumonía, infección quirúrgica, infección del tracto urinario,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

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para mejorar la eficacia de vancomicina o un derivado de la misma que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad eficaz de:

10 a) un compuesto seleccionado de



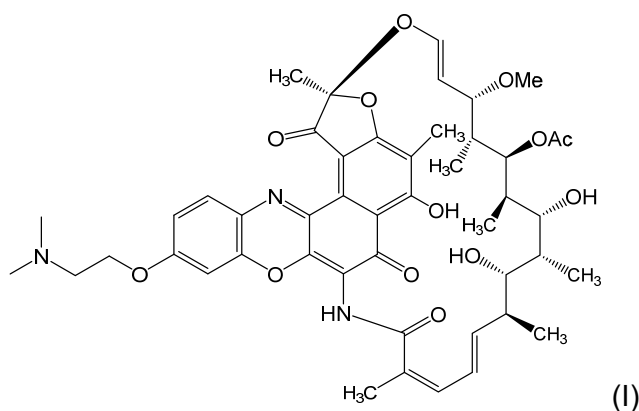
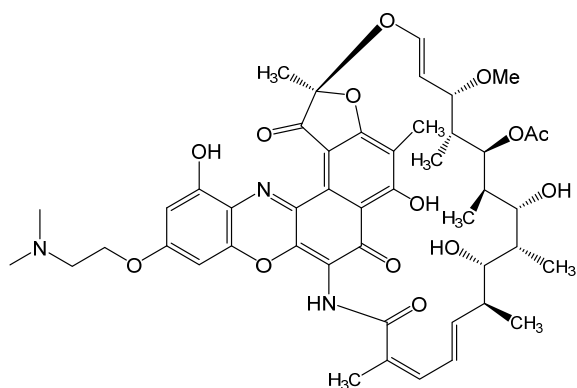
y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con

15 b) vancomicina o un derivado de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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

 y 

5

(II), o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto (I) o (II) en combinación con vancomicina o un derivado de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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

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

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

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

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

En una modalidad de cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, uno o ambos compuestos se administran por vía intranasal.

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

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

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

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

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

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

En una modalidad de cualquiera de los métodos anteriores, el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la vancomicina o un derivado de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administran en una sola forma de dosificación. Esta forma de dosificación puede ser una forma de dosificación sólida o líquida que comprende ambos agentes activos.

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

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

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

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

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

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

Las formas de dosificación separadas se pueden administrar simultáneamente. En algunas modalidades, las formas de dosificación separadas se pueden administrar simultáneamente el mismo día, o con una diferencia de 30 minutos entre sí, o con una diferencia de 1 hora entre sí.

Las formas de dosificación separadas pueden administrarse en diferentes momentos. Cuando las formas de dosificación separadas se administran en momentos diferentes, se pueden administrar el mismo día o en días separados, por ejemplo, días consecutivos o días no consecutivos. En algunas modalidades, las formas de dosificación separadas se pueden administrar en momentos separados el mismo día. En algunas modalidades, las formas de

dosificación separadas se pueden administrar con al menos 1 día de diferencia, o al menos con 2 días de diferencia, o al menos con 3 días de diferencia, o al menos con 4 días de diferencia.

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

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

En otra modalidad de cualquiera de los métodos anteriores, el compuesto (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la vancomicina o un derivado de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, no se administran el mismo día.
20

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

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

En otra modalidad de cualquiera de los métodos anteriores, la vancomicina o un derivado de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra dos
30 veces al día.

En otra modalidad de cualquiera de los métodos anteriores, el compuesto (I) o (II), o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra una vez al día.

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

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

En ciertos aspectos de cualquiera de los métodos anteriores, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 10000 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5000 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 10

mg a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 750 mg, o de aproximadamente 100 mg, o de aproximadamente 200 mg, o de aproximadamente 250 mg, o de aproximadamente 300 mg, o de aproximadamente 400 mg, o de aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 600 mg, o de aproximadamente 700 mg, o de aproximadamente 750 mg o de aproximadamente 1000 mg, o de aproximadamente 1500 mg, o de aproximadamente 2000 mg de vancomicina o un derivado de la misma, por día o por dosis se administra a un individuo.

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

EJEMPLOS

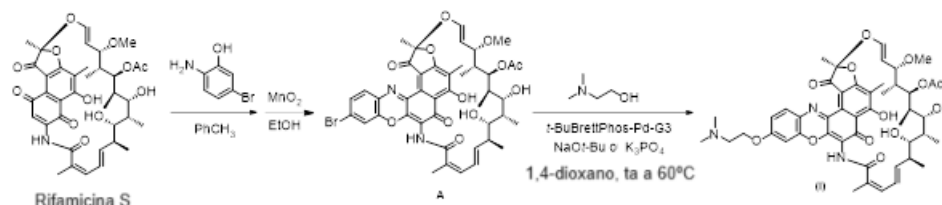
Los siguientes ejemplos ilustran aspectos específicos de la presente descripción. Los ejemplos no deben interpretarse como limitantes, ya que los ejemplos simplemente proporcionan comprensión y práctica específicas de las modalidades y sus diversos aspectos.

Tal como se utilizan en el presente documento, los símbolos y convenciones utilizados en los procesos y ejemplos del presente documento son consistentes con los utilizados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, el Journal of the American Chemical Society o el Journal of Biological Chemistry, a menos que se especifique lo contrario para el contrario.

Ejemplo 1: Síntesis del análogo de rifamicina (I)

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

Esquema 1



Síntesis del Intermedio A.

A una solución agitada en atmósfera de argón de rifamicina S (2,0 g, 2,87 mmol) en 80 ml de tolueno a temperatura ambiente se le añadió 2-amino-5-bromofenol (0,54 g, 2,87 mmol). La solución se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Luego se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad y el residuo oscuro se disolvió en 20 ml de etanol y 300 mg de óxido de manganeso (MnO_2) se añadió en una porción a la solución de etanol. La mezcla lenta se agitó en una atmósfera de argón durante 15 h a temperatura ambiente. Después de la filtración de materiales insolubles usando una almohadilla de Celite, el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo oscuro se purificó en una columna HP Gold RediSep de gel de sílice de 120 g. a través de ISCO (elución en gradiente: 5 $\rightarrow$ 95% EA en hexanos). Las fracciones puras se evaporaron y secaron. al vacío dando el título Intermedio A como un sólido rojizo oscuro (1,6 g, 65%). MS (ESI, pos.): calculado para $\text{C}_{43}\text{H}_{47}\text{BrN}_2\text{O}_{13}$, 862,23; encontrada 863,1 y 865,1 ($\text{M}+\text{H}$), 885,1 y 888,0 ($\text{M}+\text{Na}$). ^1H RMN (500 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,49 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,92 (ddd, $J = 3,6, 2,9, 1,8$ Hz, 1H), 7,86 - 7,85 (m, 1H), 7,75 - 7,74 (m, 1H), 6,06 - 6,05 (m, 1H), 5,84 (dt, $J = 2,6, 1,4$ Hz, 2H), 5,25 - 5,23 (m, 2H), 4,80 (dt, $J = 2,5, 1,0$ Hz, 1H), 4,23 (td, $J = 2,4, 1,0$ Hz, 1H), 3,49 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 3,10 - 3,09 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,79 (s, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,01 (s, 4H), 1,96 (s, 4H), 1,81 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,60 (dq, $J = 2,8, 0,9$ Hz, 1H), 1,48 (t, $J = 1,4$ Hz, 1H), 0,90 (dt, $J = 2,1, 1,1$ Hz, 2H), 0,84 (d, $J = 7,1$ Hz, 4H), 0,69 (dd, $J = 2,2, 1,2$ Hz, 5H).

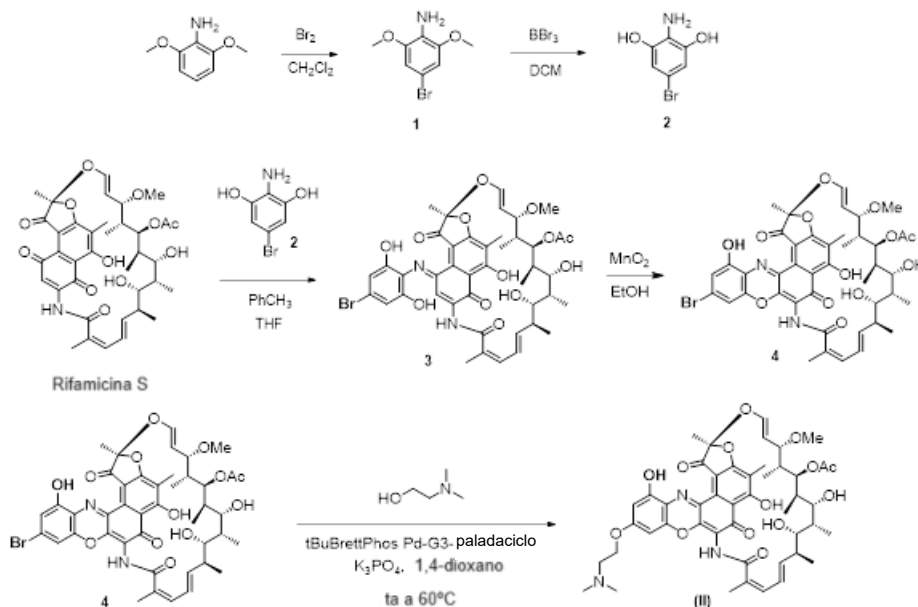
Síntesis del análogo de rifamicina (I).

Usando un método similar reportado por Buchwald SL *et al.* (*Org. Lett.* 2018, 20, 1580), se empleó un acoplamiento de CO catalizado por paladio de alcoholes primarios con el Intermedio A para el análogo de rifamicina (I) del título. En un tubo de ensayo secado en horno con tapa de rosca de 2 dram, equipado con una barra agitadora y sellado con un tapón de rosca, se cargó el Intermedio A (40 mg, 0,0463 mmol, 1,00 eq.), 2-(dimetilamino)etanol (42 mg, 0,462 mmol, 10 eq.), tBuBrettPhos Pd G3-palladaciclo (11,8 mg, 30 mol%) y NaOMe-Bu (5 mg, 0,051 mmol, 1,1 eq.). El tubo de reacción se volvió a tapar con un tapón y se perforó con una aguja adjunta para evacuar y se relleno

con argón (este proceso se repitió dos veces) seguido de la adición de 1,4-dioxano (2,0 ml) mediante una jeringa. La reacción se calentó a $55^{\circ}\text{C} \pm 5$ en un baño de aceite bajo presión de argón durante 15 h, se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente antes de filtrar a través de una capa de Celite® y se enjuagó con EtOAc. El material bruto se concentró al vacío y se purificó en una columna C18 Aq Gold de 15,5 g (elución en gradiente: 10 – 95 % de MeCN en agua, 0,05 % de ácido acético en ambos). Las fracciones del producto se combinaron, se congelaron en hielo seco y se liofilizaron dando el análogo de rifamicina (I) del título como un sólido rojizo oscuro (12,5 mg, 32%). MS: calculado para $\text{C}_{47}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_{13}$, 871,39; encontrada 872,3 (M+H), 870,2 (M-H). ^1H RMN (300 MHz; DMSO-d_6) δ 9,40 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,23—7,16 (m, 2H), 6,83 (dt, $J = 2,3, 1,1$ Hz, 1H), 6,23 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 6,06 (dd, $J = 5,9, 1,1$ Hz, 1H), 5,82 (dd, $J = 2,3, 1,5$ Hz, 2H), 5,24 (dt, $J = 1,4, 0,7$ Hz, 1H), 4,83—4,75 (m, 1H), 4,24 (d, $J = 29,9$ Hz, 3H), 3,80 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 3,03 (t, $J = 0,5$ Hz, 3H), 2,88 (s, 1H), 2,78 (t, $J = 0,9$ Hz, 2H), 2,67 (s, 2H), 2,22 (d, $J = 3,7$ Hz, 4H), 2,15 (s, 2H), 2,02 (s, 2H), 1,96 (d, $J = 1,2$ Hz, 2H), 1,90 (s, 1H), 1,68 (s, 2H), 0,85 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,69 (t, $J = 1,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 2: Síntesis del análogo de rifamicina (II)

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



Síntesis del Compuesto 1. A una solución agitada de 2,6-dimetoxianilina (9,0 g, 58,7 mmol, 1,0 eq) en 350 ml de DCM anhidro se le añadió gota a gota durante 30 min una solución

de Br₂ en 50 ml de DCM anhidro a 4° C. Se agregaron 200 ml adicionales a la suspensión para lograr una solución semihomogénea. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de color marrón oscuro se enfrió a 4° C y basificado mediante la adición de una solución de NaOH 1,0 M (Ca. 100 ml) hasta pH = 10-11. La mezcla se diluyó con 200 ml de DCM y se separaron las capas. La capa acuosa se sometió a extracción con DCM (200 mL total). Las capas de DCM combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la concentración *al vacío*, el producto bruto se obtuvo como un sólido ligeramente rojizo. El residuo se disolvió en DCM (8 ml) y se cargó en una columna HP Gold RediSep de gel de sílice de 220 g y se purificó *a través de* ISCO (elución en gradiente: 5 - 95 % de EA en hexanos), se combinaron las fracciones puras y se evaporó el disolvente *al vacío*. El sólido se trituró con DCM y hexanos y se filtró. El sólido apagado se secó *al vacío* dando el compuesto 1 del título como un sólido blanquecino (9,4 g, 70%). MS (ESI, pos.): calculado para C₈H₁₀BrNO₂, 230,99; encontrada 231,9 y 234,0 (M+H). ¹H RMN (500 MHz; CDCl₃) δ 6,66 (s, 2H), 3,84 (s, 6H).

Síntesis del Compuesto 2. Se disolvió el compuesto 1 (2,2 g, 9,47 mmol, 1,0 eq) en 10 ml de DCM anhidro y un BBr₃ La solución se añadió gota a gota durante 10 min (10 ml, solución 1,0 M en DCM) a 4°C. La reacción fue exotérmica y produjo un precipitado. Una cantidad adicional de BBr₃ (9 ml, 94,7 mmol, 10 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión rojiza se comprobó mediante LC/MS para confirmar el producto deseado. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de 250 ml y se enfrió a 4° C. La mezcla se inactivó cuidadosamente con agua seguido de tratamiento con una solución acuosa de NaHCO₃ saturada para dar un pH = 7-8. La mezcla se extrajo con DCM y la capa acuosa se enfrió a 4° C para producir un precipitado de color marrón oscuro. La mezcla se filtró y el sólido marrón se disolvió en 10 ml de metanol y se secó sobre Na₂SO₄ para proporcionar el producto deseado 2 (1,9 g, 100%). MS (ESI, pos.): calculado para C₆H₆BrNO₂, 202,96; encontrada 204,0 y 206,1 (M+H). ¹H RMN (500 MHz; CD₃OD) δ 6,45 (s, 2H), 4,87 (s, 2H).

Síntesis del Compuesto 4. A una solución agitada del compuesto 2 (0,146 g, 0,72 mmol) en una mezcla de tolueno (20 ml) y THF (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió rifamicina S (0,5 g, 0,72 mmol). La solución se agitó durante 3 días a temperatura ambiente para proporcionar el producto deseado 3. Se eliminaron los disolventes *al vacío*, el residuo oscuro se disolvió en 10 ml de etanol seguido de 100 mg de dióxido de manganeso (MnO₂). La mezcla lenta se agitó en una atmósfera de argón durante 5 h a temperatura ambiente. Después de la filtración de materiales insolubles usando una almohadilla de Celite, el filtrado

se evaporó *al vacío*. El residuo oscuro se purificó en una columna HP Gold RediSep de gel de sílice de 120 g. a través de ISCO (elución en gradiente: 5- 95% EA en hexanos). Las fracciones puras se combinaron y evaporaron *al vacío* dando el título del compuesto 4 como un sólido rojizo oscuro (270 mg, 43%). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{43}H_{47}BrN_2O_{13}$, 878,23; encontrada 879,2 y 880,2 (M+H), 878,1 y 879,1 (M-1). ^1H RMN (500 MHz; DMSO- d_6) δ 10,22 (br. s., 1H), 9,52 (br. s., 1H), 7,43 (br. s., 1H), 7,35 (br. s., 1H), 6,04 (br. s., 1H), 5,83 (br. s., 2H), 5,21 (d, J = 6,35 Hz, 2H), 4,89 (t, J = 10,50 Hz, 1H), 4,16 (br. s., 1H), 3,51 (br. s., 1H), 3,15 (br. s., 2H), 3,02 (br. s., 4H), 2,80 (t, J = 8,55 Hz, 1H), 2,21 (br. s., 3H), 2,08 (br. s., 1H), 1,96 (s, 4H), 1,99 (s, 4H), 1,78 (br. s., 1H), 1,71 (br. s., 3H), 1,60 (br. s., 1H), 1,47 (br. s., 1H), 0,84 (d, J = 6,84 Hz, 6H), 0,69 (br. s., 6H).

Síntesis del análogo de rifamicina (II). En un tubo de ensayo secado en horno con tapa de rosca de 8 mL, equipado con una barra agitadora se cargó el compuesto 4 (60 mg, 0,069 mmol, 1,00 eq.), 2-(dimetilamino)etano-1-ol (61 mg, 0,69 mmol, 10 eq.), tBuBrettPhos Pd G3-palladaciclo (31 mg, 0,0345 mmol, 0,5 eq) y K_3PO_4 (30 mg, 0,141 mmol, 2,0 eq.). El vial de reacción se tapó con un tapón de goma. El tapón se perforó con una aguja adjunta para evacuar y se rellenó con argón (este proceso se repitió dos veces) seguido de la adición de 1,4-dioxano (1,5 ml). La reacción se calentó a 60°C bajo presión de argón durante 15 h, se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente, se filtró a través de una capa de Celite® y se enjuagó con MeOH. El material bruto se concentró al vacío y se purificó en una columna C18 Aq de 50 g (elución en gradiente: 10- 95 % de MeCN en agua, 0,05 % de ácido acético en ambos). Las fracciones del producto se combinaron y se liofilizaron dando el análogo de rifamicina (II) como un sólido rojizo oscuro (21 mg, 35%). MS (ESI, pos.): calculado para $C_{47}H_{57}N_3O_{14}$, 887,38; encontrada 888,3 (M+H). ^1H RMN (500 MHz; DMSO- d_6) δ 10,12 (br. s., 1H), 9,39 (br. s., 1H), 6,75 (br. s., 1H), 6,70 (br. s., 1H), 6,03 (br. s., 1H), 5,77 (d, J = 15,14 Hz, 1H), 5,21 (br. s., 1H), 4,83 - 4,90 (m, 1H), 4,15 - 4,30 (m, 2H), 4,08 (br. s., 1H), 3,53 (br. s., 1H), 3,29 (s, 1H), 3,16 (br. s., 1H), 3,03 (br. s., 3H), 2,87 (br. s., 1H), 2,79 (br. s., 1H), 2,62 - 2,71 (m, 2H), 2,36 (s, 1H), 2,23 (s, 6H), 2,19 (br. s., 3H), 1,93 - 2,11 (m, 7H), 1,91 (s, 1H), 1,76 (br. s., 1H), 1,69 (br. s., 3H), 1,53 - 1,65 (m, 1H), 1,50 (br. s., 1H), 1,32 - 1,45 (m, 1H), 0,76 - 0,94 (m, 6H), 0,68 (br. s., 5H).

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

Para probar la eficacia de los análogos de rifamicina (I) y (II) según la divulgación en terapia combinada con vancomicina. *in vivo*, se utilizó un modelo de infección diseminada intravenosa de 4 días. La cepa *S. aureus* MSRA NRS384 o N315, cuando se indicó, se cultivó

durante la noche en caldo de soja triptico (TSB) y se subcultivó hasta la fase logarítmica media. Luego, las bacterias se lavaron dos veces con PBS y se resuspendieron en PBS a una concentración de $1,5 \times 10^8$ ufc/ml de NRS384 o $6,0 \times 10^8$ N315. Luego se infectaron ratones Balb/c de seis semanas de edad por vía intravenosa a través de la vena de la cola con 100 μ l de la suspensión bacteriana, para una dosis infecciosa final de $1,5 \times 10^7$ ufc/ratón NRS384 o $6,0 \times 10^7$ N315. De uno a tres días después de la infección, los ratones indicados fueron tratados con 110 mg/kg de vancomicina por vía subcutánea dos veces al día cuando estuviera indicado. Los análogos de rifamicina (I) o (II) se administraron por vía subcutánea a la dosis indicada dos días después de la infección. Los ratones fueron monitoreados para determinar la pérdida de peso y la puntuación de acondicionamiento corporal durante toda la infección. Cuatro días después de la infección, los ratones fueron sacrificados y los *S. aureus* La carga renal se cuantificó mediante homogeneización de tejidos seguida de enumeración de unidades formadoras de colonias mediante dilución en serie en PBS y siembra en placas de agar tripticasa de soja. Los puntos de datos representan la carga renal de los ratones individuales analizados.

Ejemplo 3A: Mediana de la carga renal por S. aureus NRS384 en ratones tratados con rifampicina en combinación con vancomicina

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

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

Tabla 1: Mediana de la carga renal por *S. aureus* NRS384 en ratones tratados con rifampicina en combinación con vancomicina

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Tratamiento con vancomicina	Mediana de ufc/par de riñón	Desviación estándar
Control no infectado		-	2,50E+02	0,00E+

				00
Control de infectados		-	4,25E+08	1,25E+08
Control de vancomicina	110 mg/kg dos veces al día	+	1,30E+06	1,43E+06
Rifampicina	25	+	2,50E+02	0,00E+00
	0,25	+	2,50E+02	8,94E+05
	0,05	+	2,75E+06	3,10E+06
	0,01	+	3,00E+06	1,95E+06
	0,002	+	3,38E+06	2,46E+06

No hay mortalidad en el estudio

Límite de detección = 250

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

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

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

- 10 Como se muestra en la FIGURA 2 y la Tabla 2, la infección intravenosa con la cepa *S. aureus* MRSA NRS384 produce una alta carga bacteriana en los riñones. El tratamiento con vancomicina por sí solo produce una reducción de ~2-3 log en la carga renal de *S. aureus*. El tratamiento combinado de análogos de rifamicina (I) y (II) con vancomicina redujo aún más la carga renal.

Tabla 2: Mediana de la carga renal por *S. aureus* NRS384 en ratones tratados con análogos de rifamicina (I) o (II) en combinación con vancomicina

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Tratamiento con vancomicina	Mediana de ufc/par de riñón	Desviación estándar
Control no infectado		-	2,50E+02	0,00E+00
Control de infectados		-	8,88E+08	5,14E+08
Control de vancomicina	110 mg/kg dos veces al día	+	3,50E+06	2,55E+06
Análogo de rifamicina (II)	0,25	+	3,38E+05	2,51E+05
	0,05	+	2,50E+02	2,24E+02
	0,01	+	2,50E+02	1,33E+05
Análogo de rifamicina (I)	0,25	+	2,50E+02	0,00E+00
	0,05	+	5,75E+03	3,86E+05
	0,01	+	5,88E+04	2,05E+04

No hay mortalidad en el estudio

Límite de detección = 250

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

5 Ejemplo 3C: Mediana de la carga renal por *S. aureus* NRS384 en ratones tratados con rifamicina o análogo de rifamicina (II) con o sin combinación con vancomicina

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

10 Como se muestra en la FIGURA 3 y la Tabla 3, la infección intravenosa con la cepa *S. aureus* MRSA NRS384 produce una alta carga bacteriana en los riñones. El tratamiento con vancomicina por sí solo produce una reducción de ~2-3 log en la carga renal de *S. aureus*. La rifampicina redujo la carga renal a 25 mg/kg cuando se combinó con vancomicina, pero fue ineficaz como monoterapia. El análogo de rifamicina (II) redujo la carga renal de *S. aureus* en
15 ~3 logs con 0,25 mg/kg cuando se administró como monoterapia.

Tabla 3: Mediana de la carga renal por *S. aureus* NRS384 en ratones tratados con rifamicina o análogo de rifamicina (II) con o sin combinación con vancomicina

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Tratamiento con vancomicina	Mediana de ufc/par de riñón	Desviación estándar
Control no infectado		-	2,50E+02	0,00E+00
Control de infectados		-	3,88E+07	1,10E+08
Rifampicina	25*	-	7,07E+08	3,83E+08
Análogo de rifamicina (II)	0,25	-	2,13E+04	1,50E+05
	0,05*	-	1,52E+08	4,91E+07
	0,01	-	5,13E+06	4,13E+08
	0,002	-	2,75E+07	1,27E+08
Control de vancomicina	110 mg/kg dos veces al día	+	1,13E+06	7,88E+05
Rifampicina	25	+	2,50E+02	0,00E+00
Análogo de rifamicina (II)	0,25	+	3,75E+02	1,96E+05
	0,05	+	2,50E+02	1,68E+02
	0,01	+	2,50E+02	5,59E+01
	0,002	+	2,50E+02	2,34E+05

*Mortalidad en 1/5 ratones

Límite de detección = 250

Como se muestra en la Tabla 3 y la FIGURA 3, el análogo de rifamicina (II) es muy eficaz en dosis bajas, incluidas 0,05 y 0,002 mg/kg, lo que reduce la carga bacteriana por debajo del límite de detección cuando se administra en combinación con vancomicina. El análogo de rifamicina (II) en combinación con vancomicina es más eficaz que cualquiera de las dos monoterapias, es decir, que el análogo de rifamicina (II) solo o la vancomicina sola, para reducir la carga bacteriana.

Como se muestra en la Tabla 3 y la FIGURA 3, la eficacia del análogo de rifamicina (II) aumenta con su uso en combinación con vancomicina. La eficacia de la vancomicina

aumenta con su uso en combinación con el análogo de rifamicina (II).

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

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

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

Tabla 4: Mediana de la carga renal por *S. aureus* N315 en ratones tratados con rifamicina o análogos de rifamicina (I) o (II) en combinación con vancomicina

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Tratamiento con vancomicina	Mediana de ufc/par de riñones	Desviación estándar
Control no infectado		-	250	no calculado
Control de infectados		-	7,50E+07	1,15E+08
Control de vancomicina	110 mg/kg dos veces al día	+	3,88E+04	1,71E+05
Rifampicina	25	+	2,50E+02	0,00E+00
Análogo de rifamicina (II)	0,25	+	2,50E+02	1,12E+02
	0,05	+	6,25E+02	2,27E+04
	0,01	+	2,50E+02	1,34E+05

			2	
	0,002	+	$2,50E+02$	$1,68E+05$
Análogo de rifamicina (I)	0,75	+	$2,50E+02$	$5,59E+01$
	0,25	+	$2,50E+02$	$1,68E+02$
	0,05	+	$2,50E+02$	$1,12E+02$
	0,01	+	$2,50E+02$	$2,80E+02$
No hay mortalidad en el estudio			Límite de detección = 250	

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