



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PC1
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-73259

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "PIRROLES DE BIS-INDOL UTILES COMO AGENTES ANTIMICROBIANOS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 403/00 A61K31/404

71. SOLICITANTE NEREUS PHARMACEUTICALS, INC. A61K31/401 A61P31/04

DOMICILIO SAN DIEGO, ESTADO DE CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE T.P.53.215

22. BOGOTÁ,D.C. 26 JUL 2006

SS

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-073259-00000-0000
Eje: 2008-07-26 18:51:27 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm: 11 PATENTES
Eje: 378 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 101

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 23-08-06

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: NEREUS PHARMACEUTICALS, INC.

Dirección: 10480 Wateridge Circle, San Diego, CA 92121, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: San Diego, Estado de California, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: California, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 38.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: MITCHELL, Scott, S.; LAM, Kin, S.; POTTS, Barbara, C.; TSUENG, Ginger; GRODBERG, Jennifer; WHITE, Donald, J. y REED, Katherine, Anne.

Dirección: 3963 Eagle Street, No. 9, San Diego, CA 92103; 13944 Kerry Lane, San Diego, CA 92130; 2029 Oro Verde Road, Escondido, CA 92027; 2685 Genesee Avenue, No. 7, San Diego, CA 92111-5666; 3459 Calle del Sur, Carlsbad, CA 92009; 2618 Juan Street, No. 6, San Diego CA 92110; 4833 Lenore Drive, San Diego, CA 92115.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/002039

Fecha: 21/01/05

Publicación Internacional No. WO 2005/070922 A3

Fecha: 04/08/05

⑥

Título (54) "PIRROLES DE BIS-INDOL UTILES COMO AGENTES ANTIMICROBIANOS"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 403/00

A61K31/404/131/401

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US
US

(32) Fecha

23-01-04
12-11-04

(31) Número de Solicitud

60/539,053
60/627,235

⑨

Comprobante de Pago No. 08-51.754

Fecha: 10-07-2008

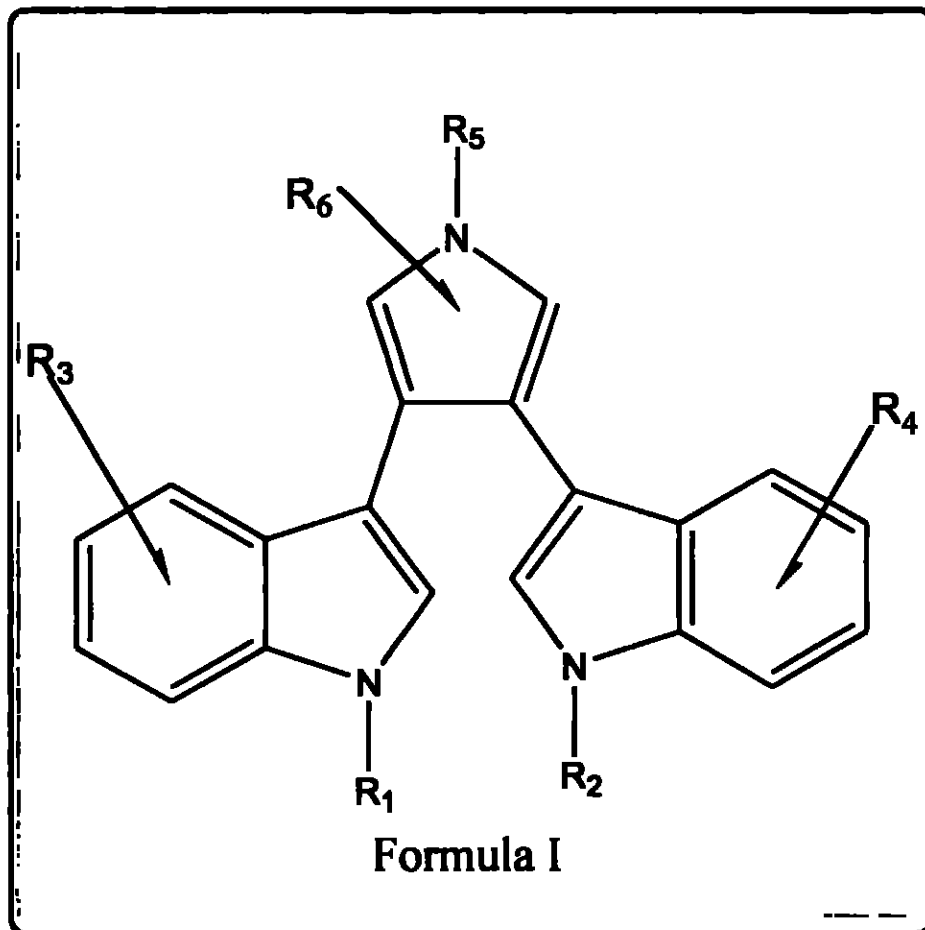
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción y Publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RIT : 000176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-073258-00000-0000
Ecc: 2008-07-28 10:51:27 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tab. 11 PATENTEIVA
Eve: 378 FASENACIONALI
Ad: 411 PRESENTACION Folios: 181

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 51.754
FECHA : JULIO 10 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45283971	10/07/2006	4,945.000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud.

En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

4

Traducción Oficial de un documento escrito originalmente en Inglés, el cual para identificación lleva el sello de
Ilbar A. Español Español, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución # 0920, 1996 del Ministerio de
Justicia, República de Colombia.

ESTADO DE CALIFORNIA
SECRETARIO DE ESTADO
APOSTILLE

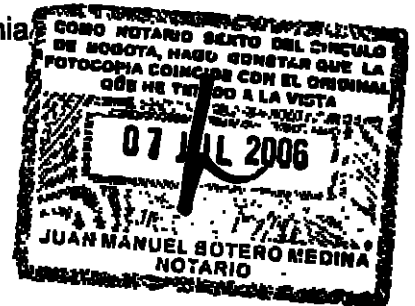
(Convención de la Haya de Octubre 5, 1961)

1. País: *Estados Unidos de América*
2. Este Documento Público ha sido firmado por Linda D. Rodríguez
3. En ejercicio de su investidura de Notario Público, Estado de California
4. Lleva el sello/timbre de Linda D. Rodríguez, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. Certificado en Sacramento, California
6. Fecha: Mayo 31, 2005
7. Por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. N° 241115
9. Sello/ timbre
10. Firma (Ilegible)

Secretario de Estado



N. del T. hay un sello dorado en relieve: "The Great Seal of the State of California".

[Signature]
ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

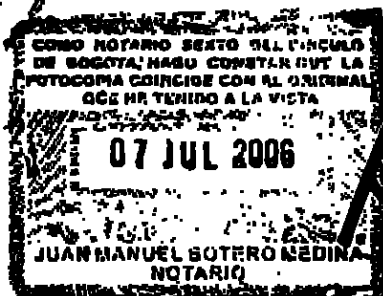
SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 JUN 11 4 10 10

ues
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

Jlbar Espinosa
377077
C.E. MARIA APARICION
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



Estado de California)

Condado de San Diego) ss.

El día 23 de Mayo, año 2005, ante mi, Linda D. Rodríguez, Notario Público, compareció personalmente Kobi M. Sethna, de Nereus Phamaceuticals, Inc., a quien conozco personalmente cómo la persona cuyo nombre suscribe el presente instrumento y quien reconoció en mi presencia haber formalizado el mismo dentro de su investidura, y que mediante su firma en el documento, la persona o entidad en cuyo nombre actuó, formalizó el documento.

En TESTIMONIO firmo y sello

Firma (ilegible)

N. del T: hay un sello de tinta: Linda D. Rodríguez. Comisión N° 1523682, Notario Público, California, Condado de San Diego. La comisión expira: Oct. 31, 2008.

PODER DE REPRESENTACION LEGAL

Documento escrito en Inglés y Español.

DE: NEREUS PHARMACEUTICALS, INC., con domicilio en 1080 Wateridge
Circle, San Diego, CA 92121, U.S.A.

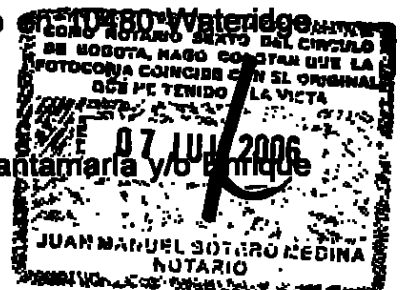
PARA: Alicia Lloreda y/o Gustavo Tamayo y/o Ignacio Santamaría y/o Enrique
Alvarez de Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el día 23 de Mayo, año 2005.

(firma ilegible)

Kobi M. Sethna, Presidente y Gerente General (CEO)

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretador Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjuración No. 0920
Ago 10 de 1996



(Handwritten signature)

Traducción Oficial de un documento escrito originalmente en Inglés, el cual para identificación lleva el sello de Ilbar A. Español Español, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución # 0920, 1996 del Ministerio de Justicia, República de Colombia.

CERTIFICADO DEL REPRESENTANTE CORPORATIVO

Por el presente declaro que Nereus Pharmaceuticals Inc., es una corporación debidamente organizada y existente bajo las leyes de California, U.S.A., con su sede comercial principal en 10480 Wateridge Circle, San Diego, CA 92121 U.S.A. y que yo Kobi M. Sethna soy el Presidente y Gerente General de dicha corporación y estoy debidamente autorizado cómo representante legal para formalizar ciertos documentos relacionados con patentes, modelos de utilidad, diseños y marcas registradas, en nombre y beneficio de la corporación.

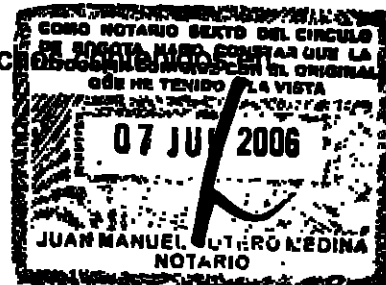
Por el presente testifico que Nereus Pharmaceuticals Inc., está constituida legalmente por un periodo de duración aún no vencido, la cual ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de California, U.S.A. Yo he visto el Acta Constitutiva de dicha corporación, formalizada en San Diego, California, en la fecha de Mayo 23, 2005, y por el presente doy fe que los hechos contenidos en el presente son ciertos.

Fecha: Mayo 23, 2005

En nombre de Nereus Pharmaceuticals, Inc

Por: (firma ilegible)

Kobi M. Sethna. Presidente & Gerente General




ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

7

ESTADO DE CALIFORNIA
SECRETARIO DE ESTADO
APOSTILLE

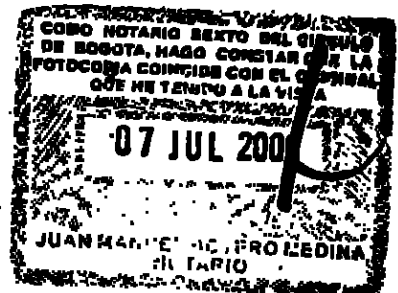
(Convención de la Haya de Octubre 5, 1961)

1. País: *Estados Unidos de América*
2. Este Documento Público ha sido firmado por Linda D. Rodríguez
3. En ejercicio de su investidura de Notario Público, Estado de California
4. Lleva el sello/timbre de Linda D. Rodríguez, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. Certificado en Sacramento, California
6. Fecha: Mayo 31, 2005
7. Por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. N° 241116
9. Sello/ timbre
10. Firma (Ilegible)

Secretario de Estado



N. del T. hay un sello dorado en relieve: "The Great Seal of the State of California".

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

8

Estado de California)
Condado de San Diego) ss.

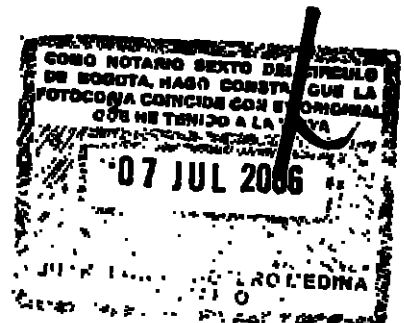
El día 23 de Mayo, año 2005, ante mi, Linda D. Rodríguez, Notario Público, compareció personalmente Kobi M. Sethna, de Nereus Pharmaceuticals, Inc., a quien conozco personalmente cómo la persona cuyo nombre suscribe el presente instrumento y quien reconoció en mi presencia haber formalizado el mismo dentro de su investidura, y que mediante su firma en el documento, la persona o entidad en cuyo nombre actuó, formalizó el documento

En TESTIMONIO firmo y sello

Firma (ilegible)

N. del T: hay un sello de tinta: Linda D. Rodríguez. Comisión N° 1523682, Notario Público, California, Condado de San Diego. La comisión expira: Oct. 31, 2008.

ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interpretre Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996



**MINISTERIO DE
AGRICULTURA**

11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-100-101-102-103-104-105-106-107-108-109-110-111-112-113-114-115-116-117-118-119-120-121-122-123-124-125-126-127-128-129-130-131-132-133-134-135-136-137-138-139-140-141-142-143-144-145-146-147-148-149-150-151-152-153-154-155-156-157-158-159-160-161-162-163-164-165-166-167-168-169-170-171-172-173-174-175-176-177-178-179-180-181-182-183-184-185-186-187-188-189-190-191-192-193-194-195-196-197-198-199-200-201-202-203-204-205-206-207-208-209-210-211-212-213-214-215-216-217-218-219-220-221-222-223-224-225-226-227-228-229-230-231-232-233-234-235-236-237-238-239-240-241-242-243-244-245-246-247-248-249-250-251-252-253-254-255-256-257-258-259-260-261-262-263-264-265-266-267-268-269-270-271-272-273-274-275-276-277-278-279-280-281-282-283-284-285-286-287-288-289-290-291-292-293-294-295-296-297-298-299-300-301-302-303-304-305-306-307-308-309-310-311-312-313-314-315-316-317-318-319-320-321-322-323-324-325-326-327-328-329-330-331-332-333-334-335-336-337-338-339-340-341-342-343-344-345-346-347-348-349-350-351-352-353-354-355-356-357-358-359-360-361-362-363-364-365-366-367-368-369-370-371-372-373-374-375-376-377-378-379-380-381-382-383-384-385-386-387-388-389-390-391-392-393-394-395-396-397-398-399-400-401-402-403-404-405-406-407-408-409-410-411-412-413-414-415-416-417-418-419-420-421-422-423-424-425-426-427-428-429-430-431-432-433-434-435-436-437-438-439-440-441-442-443-444-445-446-447-448-449-450-451-452-453-454-455-456-457-458-459-460-461-462-463-464-465-466-467-468-469-470-471-472-473-474-475-476-477-478-479-480-481-482-483-484-485-486-487-488-489-490-491-492-493-494-495-496-497-498-499-500-501-502-503-504-505-506-507-508-509-510-511-512-513-514-515-516-517-518-519-520-521-522-523-524-525-526-527-528-529-530-531-532-533-534-535-536-537-538-539-540-541-542-543-544-545-546-547-548-549-550-551-552-553-554-555-556-557-558-559-560-561-562-563-564-565-566-567-568-569-570-571-572-573-574-575-576-577-578-579-580-581-582-583-584-585-586-587-588-589-590-591-592-593-594-595-596-597-598-599-600-601-602-603-604-605-606-607-608-609-610-611-612-613-614-615-616-617-618-619-620-621-622-623-624-625-626-627-628-629-630-631-632-633-634-635-636-637-638-639-640-641-642-643-644-645-646-647-648-649-650-651-652-653-654-655-656-657-658-659-660-661-662-663-664-665-666-667-668-669-670-671-672-673-674-675-676-677-678-679-680-681-682-683-684-685-686-687-688-689-690-691-692-693-694-695-696-697-698-699-700-701-702-703-704-705-706-707-708-709-710-711-712-713-714-715-716-717-718-719-720-721-722-723-724-725-726-727-728-729-730-731-732-733-734-735-736-737-738-739-740-741-742-743-744-745-746-747-748-749-750-751-752-753-754-755-756-757-758-759-760-761-762-763-764-765-766-767-768-769-770-771-772-773-774-775-776-777-778-779-780-781-782-783-784-785-786-787-788-789-790-791-792-793-794-795-796-797-798-799-800-801-802-803-804-805-806-807-808-809-810-811-812-813-814-815-816-817-818-819-820-821-822-823-824-825-826-827-828-829-830-831-832-833-834-835-836-837-838-839-840-841-842-843-844-845-846-847-848-849-850-851-852-853-854-855-856-857-858-859-860-861-862-863-864-865-866-867-868-869-870-871-872-873-874-875-876-877-878-879-880-881-882-883-884-885-886-887-888-889-890-891-892-893-894-895-896-897-898-899-900-901-902-903-904-905-906-907-908-909-910-911-912-913-914-915-916-917-918-919-920-921-922-923-924-925-926-927-928-929-930-931-932-933-934-935-936-937-938-939-940-941-942-943-944-945-946-947-948-949-950-951-952-953-954-955-956-957-958-959-960-961-962-963-964-965-966-967-968-969-970-971-972-973-974-975-976-977-978-979-980-981-982-983-984-985-986-987-988-989-990-991-992-993-994-995-996-997-998-999-1000-1001-1002-1003-1004-1005-1006-1007-1008-1009-1010-1011-1012-1013-1014-1015-1016-1017-1018-1019-1020-1021-1022-1023-1024-1025-1026-1027-1028-1029-1030-1031-1032-1033-1034-1035-1036-1037-1038-1039-1040-1041-1042-1043-1044-10

1403
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

COMO EL AÑO SEPTIMO DE LOS
DE NOBUTS, HAY CONFIANZA QUE LA
FOTOCOPIA CONTIENE CO EL ORIGINAL
07 JUL 2006
JUAN MAN. EL BOFERO LEONA
MILITARIO

State of California



SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

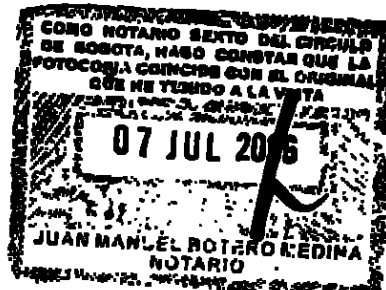
1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by Linda D. Rodriguez
3. acting in the capacity of Notary Public, State of California
4. bears the seal/stamp of Linda D. Rodriguez, Notary Public,
State of California

CERTIFIED

5. At Sacramento, California
6. the 31st day of May 2005
7. by Deputy Secretary of State, State of California
8. No. 241115
9. Seal/Stamp:



10. Signature



[Signature]

Secretary of State

STATE OF California

) ss.

COUNTY OF San Diego

On 05/23/05, before me, Linda D. Rodriguez, Notary Public personally appeared Kobi M. Sethna, of Nereus Pharmaceuticals, Inc., personally known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person(s) whose name(s) ~~is/are~~ subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that ~~he/she/they~~ executed the same in ~~his/her/their~~ authorized capacity(ies), and that by ~~his/her/their~~ signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

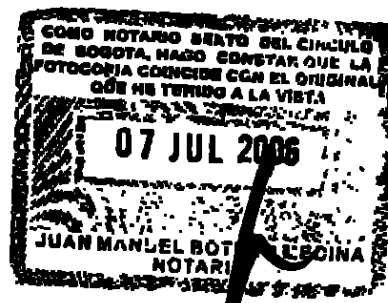
WITNESS my hand and official seal.

[SEAL]



Linda D. Rodriguez
Signature

1710742
051205



Los abajo firmados,

NEREUS PHARMACEUTICALS, INC.

Una sociedad organizada y existente bajo las leyes de California, Estados Unidos de America.
con domicilio en

10480 Wateridge Circle
San Diego, CA 92121
Estados Unidos de America

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 86., nuestros representantes legales y veridícos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto los facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentas de oposición; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; tomar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, purificar y apelar, con todos las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado en 23 de Mayo de 2005.

The undersigned,

NEREUS PHARMACEUTICALS, INC.
A corporation organized and existing under the laws of the California, United States of America.

domiciled at

10480 Wateridge Circle
San Diego, CA 92121
United States of America

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, 8th Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collud, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that our representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this

May 23, 2005

Kobi M. Sethna

Kobi M. Sethna, President & CEO

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



12

CORPORATION NATIONALITY REPRESENTATIVE CERTIFICATE

I hereby declare that Nereus Pharmaceuticals, Inc., of USA, is a corporation duly organized and existing under the laws of California, USA, and having its principle place of business at 10480 Wateridge Circle, San Diego, CA 92121 USA, and that I, Kobi M. Sethna, am President and Chief Executive Officer of said corporation and am duly authorized as a lawful representative to execute certain documents relating to patents, utility models, designs and trademarks on behalf of the corporation.

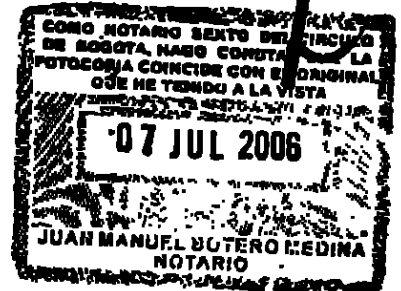
I hereby attest that Nereus Pharmaceuticals, Inc. is legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purpose in accordance with the laws of California, USA. I have seen the Articles of Incorporation of said corporation executed at San Diego, California, under date of May 23, 2005, and hereby attest that the facts therein contained are true.

Dated this 23rd day of May 2005

On behalf of Nereus Pharmaceuticals, Inc.

By: Kobi M. Sethna

Printed Name and Title: Kobi M. Sethna, President & CEO



State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

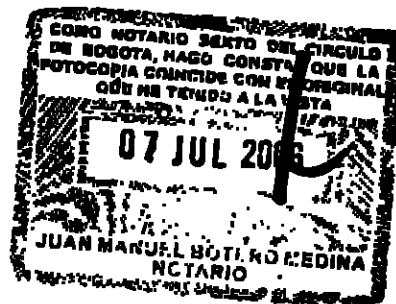
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by Linda D. Rodriguez
3. acting in the capacity of Notary Public, State of California
4. bears the seal/stamp of Linda D. Rodriguez, Notary Public,
State of California

CERTIFIED

5. At Sacramento, California
6. the 31st day of May 2005
7. by Deputy Secretary of State, State of California
8. No. 241116
9. Seal/Stamp

10. Signature



[Handwritten Signature]

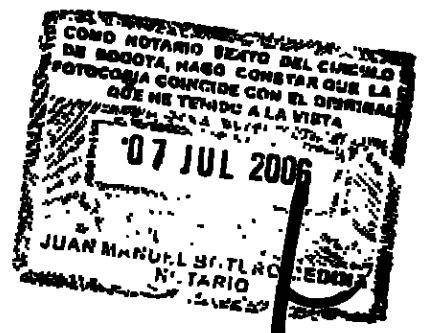
Secretary of State

1A

WITNESS my hand and official seal.

LINDA D. RODRIGUEZ
Comm. # 1523682
NOTARY PUBLIC-CALIFORNIA
 San Diego County
 My Comm. Expires Oct. 31, 2006

Linda D. Rodriguez
Signature



~~424~~



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Calle 100 No. 100-100

15

Expediente No		06013259	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

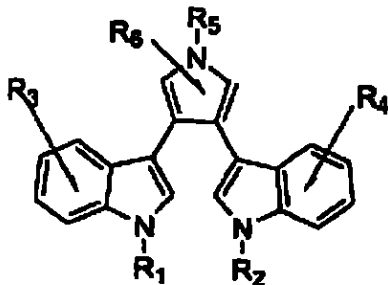
Observaciones:

Contiene Arte final

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 403/00	
(22) Fecha de solicitud: 26-07-06		(71) Solicitante(s) NEREUS PHARMACEUTICALS, INC.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/539,053	23-01-04	US
	60/627,235	12-11-04	US
		(72) Inventor(es) MITCHELL, Scott, S.; LAM, Kin, S; POTTS, Barbara, C.; TSUENG, Ginger; GRODBERG, Jennifer; WHITE, Donald, J. y REED, Katherine, Anne.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 23-08-06		(87) Publicación Internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 04/08/05	
Fecha de presentación de la solicitud: 21/01/05		N° publicación: WO 2005/070922 A3	
No. de solicitud PCT/US2005/002039			
(54) Título: "PIRROLES DE BIS-INDOL UTILES COMO AGENTES ANTIMICROBIANOS"			

Resumen - Reivindicación(es):

Un compuesto que tiene una estructura de la Fórmula I, y sus sales y ésteres de pro-droga farmacéuticamente aceptables:



Fórmula I

en donde un anillo puede incluir uno o más hetero-átomos adicionales, tales como nitrógeno, azufre u oxígeno; y puede incluir un hetero-átomo no de nitrógeno, tal como azufre u oxígeno, en lugar de nitrógeno(s) en la Fórmula I; y en donde cada uno de R₁, R₂ y R₃ se selecciona por separado del grupo que consiste de átomo de hidrógeno, variantes mono-sustituídas, poli-sustituídas o no sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C₁-C₂₄ saturado, alqueno C₂-C₂₄ insaturado, o alquínilo C₂-C₂₄, acilo, aciloxi, alquiloxicarbonilo, arilo, ariloxycarbonilo, cicloalquilo, cicloalqueno, alcoxí, cicloalcoxí, arilo, heteroarilo, arilalcoxí carbonilo, alcoxí carbonilalco, amino, aminocarbonilo, aminocarboniloxí, nitro, azido, fenilo, hidroxí, alquilíto, arilíto, oxisulfonilo, carboxí, ciano, alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado, y alguna combinación de los mismos; en donde cada cinco R₃ y cada cinco R₄ representan sustituyente(s) en un anillo de indol en la(s) posición(es) 2-, 4-, 5-, 6-, o 7- y cada uno de los cinco R₃ y cada uno de los cinco R₄ se seleccionan por separado del grupo que consiste de átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, variantes mono-sustituídas, poli-sustituídas o no sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C₁-C₂₄ saturado, alqueno C₂-C₂₄ insaturado, o alquínilo C₂-C₂₄, acilo, aciloxi, alquiloxicarbonilo, arilo, ariloxycarbonilo, cicloalquilo, cicloalqueno, alcoxí, cicloalcoxí, arilo, heteroarilo, arilalcoxí carbonilo, alcoxí carbonilalco, amino, aminocarbonilo, aminocarboniloxí, nitro, azido, fenilo, hidroxí, alquilíto, arilíto, oxisulfonilo, carboxí, ciano, alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado, y alguna combinación de los mismos; en donde R₅ representa sustituyente(s) en un anillo de pirrol en la(s) posición(es) 2- o 5-, y cada uno de los dos R₆ se seleccionan por separado del grupo que consiste de átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, variantes mono-sustituídas, poli-sustituídas o no sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C₁-C₂₄ saturado, alqueno C₂-C₂₄ insaturado, o alquínilo C₂-C₂₄, acilo, aciloxi, éster, alquiloxicarbonilo, arilo, ariloxycarbonilo, cicloalquilo, cicloalqueno, alcoxí, cicloalcoxí, arilo, heteroarilo, arilalcoxí carbonilo, alcoxí carbonilalco, amino, aminocarbonilo, aminocarboniloxí, nitro, azido, fenilo, hidroxí, alquilíto, arilíto, oxisulfonilo, carboxí, ciano, alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado, y alguna combinación de los mismos; con la salvedad de que si todos los R₃ y R₄ son ya sea hidrógeno o hidroxilo, R₅ en la posición 5- y R₆ en la posición 2- no sean ésteres idénticos o ácidos carboxílicos.

17

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente NEREUS . 083VP	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US2005/002039	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 21/01/2005	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 23/01/2004
Solicitante NEREUS PHARMACEUTICALS, INC.		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 6 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver Casilla No. 1.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla II).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla III).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los dibujos,

a. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ☒ Ninguna de las figuras se publicará con el resumen.

Folios 17 y 18 faltantes

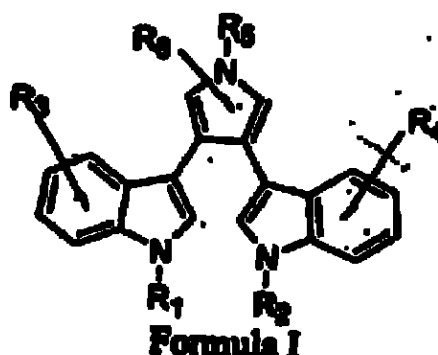
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/US2005/002039

Casilla No. IV Texto del resumen (Continuación del ítem 5 de la primera hoja)

Se revelan compuestos de Formula (I), comúnmente referidos como bis-indol pirroles, incluyendo compuestos aislados que se encuentran naturalmente, derivados sintéticos y semi-sintéticos de los mismos que tienen propiedades antimicrobianas y composiciones antimicrobianas que incluyen uno o más bis-indol pirroles y sus derivados o análogos que tienen propiedades antimicrobianas. También se revelan composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y métodos para el tratamiento de infecciones bacterianas con los compuestos revelados o las composiciones farmacéuticas reveladas.



19 **REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/002039

A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7 C07D403/14 A61P31/04 A61K31/404 A61K31/401 Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC 7 C07D A61P A61K Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) EPO-Interno, WPI Dato, CHEM ABS Dato, BEILSTEIN Dato		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	EP 1 152 002 A (SAGAMI CHEMICAL RESEARCH CENTER; ASAKAI, REI) 7 de Noviembre de 2001 (2001-11-07) citado en la solicitud el documento completo	1, 4-6, 14, 20, 48
X	EP 1 057 484 A (SAGAMI CHEMICAL RESEARCH CENTER; ASAKAI, REI) 6 de Diciembre DE 2000 (2000-12-06) compuestos 30, 33 — —/—	1, 4, 20, 48
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica 'Z' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 30 de Junio de 2005		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 12/07/2005
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Gregoire, A

24

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/002039

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	HASHIMOTO, TOSHIHIRO, YASUDA AKIYO, AKAZAWA KYOKO, TAKAOKA SHIGERU, TORI MOTOO, ASAKAWA YOSHINORI: "Tres dimetil pirroldicarboxilato novedosos, licogarubins A-C, a partir de la myxomycetes lycogala epidendrum" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 35, no. 16, 1994, páginas 2559-2560, XP002332456 citado en la solicitud compuestos 4-7	1, 2, 4, 10-12, 20, 48
X	H. ONAKA, S. TANIGUCHI, Y. IGARASHI, T. FURUMAI: "Caracterización de la agrupación de gen biosintética de rebecamicina a partir de lechevalieria aerocolonigenes ATTC 39243" BIOSCIENCE, BIOTECHNOLOGY, AND BIOCHEMISTRY, vol. 67, no. 1, 2003, XP009049256 figura 4; compuesto 4	1, 2, 4-6, 8, 14, 16, 20
A	WO 91/04975 A (HARBOR BRANCH OCEANOGRAPHIC INSTITUTION, INC) 18 de Abril de 1991 (1991-04-18) el documento completo	1-48
A	EP 0 612 742 A (SNOW BRAND MILK PRODUCTS CO., LTD) 31 de Agosto de 1994 (1994-08-31) el documento completo	1-48
A	WO 02/068424 A (MAYSER, PETER; STEGLICH, WOLFGANG; KRAEMER, HANS-JOACHIM; IRLINGER, BE) 6 de Septiembre de 2002 (2002-09-06) el documento completo	1-48
P, X	C. ZANCHEZ, L. ZHU, A. F. BRANA, A. P. SALAS, J. ROHR, C. MENDEZ AND I. A. SALAS: "Biosíntesis combinatoria de compuestos de indolcarbazol antitumor" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES, 11 de Enero de 2005 (2005-01-11), XP002332457 compuestos 7, 8, 21-22, 25-27, 30	1, 2, 4-8, 14-18, 20

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/002039

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque las reivindicaciones 24-38 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda se ha llevado a cabo y con base en los efectos supuestos del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Forma PCT ISA 210 (continuación de primera página (2)) (Enero 2004)

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

Forma PCT ISA 210 (continuación de la primera hoja (2)) (Enero 2004)

22

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/002039

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 1152002	A	07-11-2001	AU	2327700 A	29-08-2000
			EP	1152002 A1	07-11-2001
			US	6589977 B1	08-07-2003
			WO	0047575 A1	17-08-2000
EP 1057484	A	06-12-2000	AU	2548699 A	06-09-1999
			EP	1057484 A1	06-12-2000
			WO	9942100 A1	26-08-1999
WO 9104975	A	18-04-1991	US	4970226 A	13-11-1990
			WO	9104975 A1	18-04-1991
EP 0612742	A	31-08-1994	JP	6247964 A	06-09-1994
			AU	5630694 A	25-08-1994
			CA	2116193 A1	23-08-1994
			EP	0612742 A1	31-08-1994
			US	5428175 A	27-06-1995
			ZA	9401199 A	19-09-1994
WO 02068424	A	06-09-2002	DE	10109280 A1	05-09-2002
			WO	02068424 A1	06-09-2002
			EP	1373271 A1	02-01-2004
			JP	2004534734 T	18-11-2004
			US	2004116499 A1	17-06-2004

24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference NEREUS . 083VP	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2005/002039	International filing date (day/month/year) 21/01/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 23/01/2004
Applicant NEREUS PHARMACEUTICALS, INC.		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

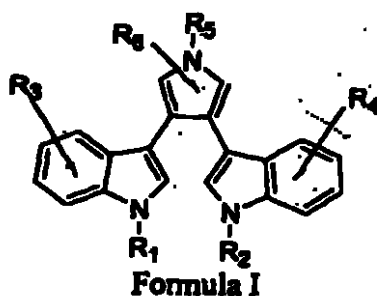
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Compounds of Formula I, commonly referred to as bis-indole pyrroles, including isolated naturally-occurring compounds, synthetic and semi-synthetic derivatives thereof having antimicrobial properties and to antimicrobial compositions that include one or more of bis-indole pyrroles and their derivatives or analogs having antimicrobial properties are disclosed. Pharmaceutical compositions comprising such compounds and methods of treating bacterial infections with the disclosed compounds or the disclosed pharmaceutical compositions are also disclosed.



Formula I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/002039

25

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D403/14 A61P31/04 A61K31/404 A61K31/401

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 152 002 A (SAGAMI CHEMICAL RESEARCH CENTER; ASAKAI, REI) 7 November 2001 (2001-11-07) cited in the application the whole document	1, 4-6, 14, 20, 48
X	EP 1 057 484 A (SAGAMI CHEMICAL RESEARCH CENTER; ASAKAI, REI) 6 December 2000 (2000-12-06) compounds 30, 33	1, 4, 20, 48

-/--



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the International filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"d" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

30 June 2005

Date of mailing of the International search report

12/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gregoire, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2005/002039

76

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HASHIMOTO, TOSHIHIRO, YASUDA AKIYO, AKAZAWA KYOKO, TAKAOKA SHIGERU, TORI MOTOO, ASAKAWA YOSHINORI: "Three novel dimethyl pyrroledicarboxylate, lycogarubins A-C, from the myxomycetes Lycogala epidendrum" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 35, no. 16, 1994, pages 2559-2560, XP002332456 cited in the application compounds 4-7	1,2,4, 10-12, 20,48
X	H. ONAKA, S. TANIGUCHI, Y. IGARASHI, T. FURUMAI: "Characterization of the biosynthetic gene cluster of rebeccamycin from Lechevalieria aerocolonigenes ATCC 39243" BIOSCIENCE, BIOTECHNOLOGY, AND BIOCHEMISTRY, vol. 67, no. 1, 2003, XP009049256 figure 4; compound 4	1,2,4-6, 8,14,16, 20
A	WO 91/04975 A (HARBOR BRANCH OCEANOGRAPHIC INSTITUTION, INC) 18 April 1991 (1991-04-18) the whole document	1-48
A	EP 0 612 742 A (SNOW BRAND MILK PRODUCTS CO., LTD) 31 August 1994 (1994-08-31) the whole document	1-48
A	WO 02/068424 A (MAYSER, PETER; STEGLICH, WOLFGANG; KRAEMER, HANS-JOACHIM; IRLINGER, BE) 6 September 2002 (2002-09-06) the whole document	1-48
P,X	C. SANCHEZ, L. ZHU, A. F. BRANA, A. P. SALAS, J. ROHR, C. MENDEZ AND J. A. SALAS: "Combinatorial biosynthesis of antitumor indolocarbazole compounds" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES, 11 January 2005 (2005-01-11), XP002332457 compounds 7, 8, 21-22, 25-27, 30	1,2,4-8, 14-18,20

76

INTERNATIONAL SEARCH REPORT.

International application No.
PCT/US2005/002039

27

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 24-38 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2005/002039

28

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
EP 1152002	A	07-11-2001	AU	2327700 A		29-08-2000
			EP	1152002 A1		07-11-2001
			US	6589977 B1		08-07-2003
			WO	0047575 A1		17-08-2000
EP 1057484	A	06-12-2000	AU	2548699 A		06-09-1999
			EP	1057484 A1		06-12-2000
			WO	9942100 A1		26-08-1999
WO 9104975	A	18-04-1991	US	4970226 A		13-11-1990
			WO	9104975 A1		18-04-1991
EP 0612742	A	31-08-1994	JP	6247964 A		06-09-1994
			AU	5630694 A		25-08-1994
			CA	2116193 A1		23-08-1994
			EP	0612742 A1		31-08-1994
			US	5428175 A		27-06-1995
			ZA	9401199 A		19-09-1994
WO 02068424	A	06-09-2002	DE	10109280 A1		05-09-2002
			WO	02068424 A1		06-09-2002
			EP	1373271 A1		02-01-2004
			JP	2004534734 T		18-11-2004
			US	2004116499 A1		17-06-2004

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación
4 de Agosto de 2005 (04.08.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/070922 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 403/00. (74) Agente: MALLON, Joseph, J.; 2040 Main Street, 14th Floor, Irvine, CA 92614 (US).
A61P 31/04, A61K 31/404, 31/401

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2005/002039 (81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Fecha de Registro Internacional: 21 de Enero de 2005 (21.01.2005)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/539,053 23 de Enero de 2004 (23.01.2004) US
60/627,235 12 de Noviembre de 2004 (12.11.2004) US

(84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eursiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América) NEREUS PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 10480 Wateridge Circle, San Diego, CA 92121 (US).

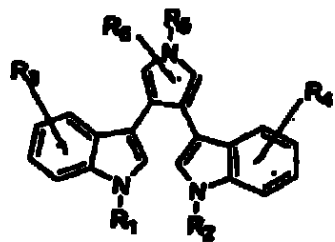
(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes: (para Estados Unidos de América solamente) MITCHELL, Scott, S. [US/US]; 3963 Eagle Street, No. 9, San Diego, CA 92103 (US). LAM, Kin, S; [US/US]; 13944 Kerry Lane, San Diego, CA 92130 (US). POTTS, Barbara, C. [US/US]; 2029 Oro Verde Road, Escondido, CA 92027 (US). TSUENG, Ginger [US/US]; 2665 Genesee Avenue, No. 7, San Diego, CA 92111-5666 (US). GRODBERG, Jennifer [US/US]; 3459 Calle del Sur, Carlsbad, CA 92009 (US). WHITE, Donald, J. [US/US]; 2618 Juan Street, No. 6 San Diego CA 92110 (US). REED, Katherine, Anne [US/US]; 4633 Lenore Drive, San Diego, CA 92115 (US).

Publicado:
- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de rectibo de modificaciones

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional: 9 de Septiembre de 2005

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "PIRROLES DE BIS-INDOL UTILES COMO AGENTES ANTIMICROBIANOS"



(I)

(57) Resumen: Se describen compuestos de la Fórmula (I), comúnmente referidos como pirroles de bis-indol, incluyendo compuestos aislados de origen natural, sus derivados sintéticos y semi-sintéticos que tienen propiedades antimicrobianas y a composiciones antimicrobianas que incluyen uno o más pirroles de bis-indol y sus derivados o análogos que tienen propiedades antimicrobianas. También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y métodos para tratar infecciones bacteriales con los compuestos descritos o las composiciones farmacéuticas descritas.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
4 August 2005 (04.08.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/070922 A3

(51) International Patent Classification: C07D 403/00, A61P 31/04, A61K 31/404, 31/401

(74) Agent: MALLON, Joseph, J.; 2040 Main Street, 14th Floor, Irvine, CA 92614 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2005/002039

(22) International Filing Date: 21 January 2005 (21.01.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/539,053 23 January 2004 (23.01.2004) US
60/627,235 12 November 2004 (12.11.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): NEREUS PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 10480 Wateridge Circle, San Diego, CA 92121 (US).

(72) Inventors; and
(73) Inventors/Applicants (for US only): MITCHELL, Scott, S. [US/US]; 3963 Eagle Street, No. 9, San Diego, CA 92103 (US). LAM, Kin, S. [US/US]; 13944 Kerry Lane, San Diego, CA 92130 (US). POTTS, Barbara, C. [US/US]; 2029 Oro Verde Road, Escondido, CA 92027 (US). TSUENG, Ginger [US/US]; 2665 Genesee Avenue, No. 7, San Diego, CA 92111-5666 (US). GRODBERG, Jennifer [US/US]; 3459 Calle del Sur, Carlsbad, CA 92009 (US). WHITE, Donald, J. [US/US]; 2618 Juan Street, No. 6, San Diego, CA 92110 (US). REED, Katherine, Anne [US/US]; 4633 Lenore Drive, San Diego, CA 92115 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

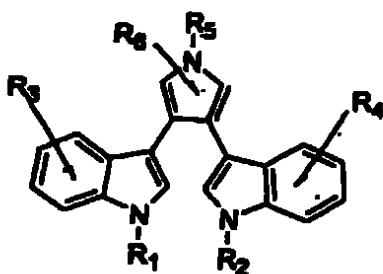
Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the International search report:
9 September 2005

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: BIS-INDOLE PYRROLES USEFUL AS ANTIMICROBIALS AGENTS



(I)

(57) Abstract: Compounds of Formula (I), commonly referred to as bis-indole pyrroles, including isolated naturally-occurring compounds, synthetic and semi-synthetic derivatives thereof having antimicrobial properties and to antimicrobial compositions that include one or more of bis-indole pyrroles and their derivatives or analogs having antimicrobial properties are disclosed. Pharmaceutical compositions comprising such compounds and methods of treating bacterial infections with the disclosed compounds or the disclosed pharmaceutical compositions are also disclosed.

PIRROLES DE BIS-INDOL ÚTILES COMO AGENTES ANTIMICROBIANOS**RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

5 Se describen compuestos de la Fórmula (I),
comúnmente referidos como pirroles de bis-indol, incluyendo
compuestos aislados de origen natural, sus derivados
sintéticos y semi-sintéticos que tienen propiedades
antimicrobianas y a composiciones antimicrobianas que
10 incluyen uno o más pirroles de bis-indol y sus derivados o
análogos que tienen propiedades antimicrobianas. También
se describen composiciones farmacéuticas que comprenden
tales compuestos y métodos para tratar infecciones
bacteriales con los compuestos descritos o las
15 composiciones farmacéuticas descritas.

20

25

30

PIRROLES DE BIS-INDOL ÚTILES COMO AGENTES ANTIMICROBIANOS

Solicitudes Relacionadas

Esta solicitud reivindica la prioridad para la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Número 60/539,053, presentada en Enero 23 de 2004 y la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Número 60/627,235, presentada en Noviembre 12 de 2004 incorporadas en la presente mediante la referencia en su totalidad.

Antecedentes de la Invención

10 **Campo de la Invención**

La presente invención se refiere a ciertos compuestos y a métodos para la preparación y el uso de ciertos compuestos en los campos de la química y la medicina. Más específicamente, la presente invención se refiere a compuestos y procedimientos para elaborar y utilizar compuestos útiles como agentes antimicrobianos, y se refiere a formas de dosis farmacéuticas que comprenden tales compuestos.

Descripción de la Técnica Relacionada

20 Los antimicrobianos se utilizan generalmente para destruir o suprimir el crecimiento o reproducción de microbios tales como bacterias. Los compuestos antimicrobianos pueden actuar en los microbios objetivo en una variedad de formas. Por ejemplo, el compuesto antimicrobiano puede prevenir la síntesis de ADN o proteína, puede alterar la pared celular de un microbio ya sea alterando la permeabilidad de la pared celular o alterando la síntesis y reparación de la pared celular.

Aunque existen numerosos compuestos antimicrobianos conocidos, y numerosos mecanismos conocidos mediante los cuales pueden funcionar los compuestos

antimicrobianos, recientemente han aumentado los problemas en cuanto a la disponibilidad de opciones de tratamiento antibiótico, para infecciones tanto en etapa temprana como en etapa final, por bacterias. Existen muchas razones para el incremento en los problemas, pero una razón principal se refiere al potencial de diseño de armas biológicas de aislados resistentes y al desarrollo evolutivo de la resistencia a los antibióticos existentes. Por tanto, son deseables y de gran valor nuevos antimicrobianos y nuevas fuentes de antimicrobianos.

Existen muchas características que pueden ser relevantes al tratar de decidir si un compuesto particular es o no útil como antimicrobiano. Los factores relevantes incluyen, pero no se limitan a, la relativa potencia del compuesto contra un microbio específico o contra un espectro de microbios, y la relativa selectividad de la actividad antimicrobiano del compuesto para dirigir el patógeno invasor contra el organismo huésped. También existen problemas a largo plazo, incluyendo la probabilidad de que el microbio pueda desarrollar resistencia a uno o más compuestos antimicrobianos. También existen problemas prácticos, tales como el costo y la disponibilidad comercial del compuesto antimicrobiano.

Una posible fuente de compuestos antimicrobianos son los productos naturales derivados marinos. Los océanos son masivamente complejos y alojan un diverso ensamblaje de microbios que se presenta en ambientes de extremas variaciones de presión, salinidad, y temperatura. Los microorganismos marinos han desarrollado capacidades metabólicas y fisiológicas únicas que no solo aseguran la supervivencia en hábitats extremos, sino que también

ofrecen el potencial para producir metabolitos que no se observarían a partir de microorganismos terrestres. (Okami, Y. 1993 J. Mar Biotechnol. 1:59). Las clases estructurales representativas de tales metabolitos incluyen

5 terpenos, péptidos, policétidos y compuestos con orígenes biosintéticos mezclados. Muchas de estas moléculas exhiben actividades anti-tumor, anti-bacteriales, anti-hongos, anti-inflamatorias o inmunosupresoras (Bull, A.T. et al., 2000 Microbiol. Mol. Biol. Rev., 64:573; Cragg, G.M. & D.J.

10 Newman 2002, Trends. Pharmacol. Sci. 23:404; Kerr, R.G. & S.S. Kerr 1999 Exp. Opin. Ther. Patents 9:1207; Moore, B.S. 1999 Nat. Prod. Rep. 16:653; Faulkner, D.J. 2001, Nat. Prod. Rep. 18:1; Mayer, A.M. & V.K. Lehman 2001 Anticancer Res. 21:2489), validando la utilidad de esta fuente de

15 agentes terapéuticos de aislamiento. Además, el aislamiento de nuevos antibióticos que representan clases mecánicas alternativas para aquellos actualmente comerciales, se dirigirá probablemente a la resistencia en base al mecanismo de que hayan sido fabricados como

20 patógenos para propósitos de terrorismo biológico.

Una clase tal de compuestos, estudiados en otros campos de investigación no relacionados, es el pirrol de bis-indol y en particular, el ácido cromopirrólico. Un sub conjunto de esta clase de moléculas se describe por Hoshino

25 et al., (Biosci. Biotech. Biochem. 57, 775-781 (1993)). Hashimoto et al., Tetrahedron letters. 35:2559-2560 (1994) sugiere que un derivado particular, un pirrol doblemente sustituido con dos metoxi carbonilos unidos simétricamente al prrol, tiene actividad moderada anti virus HSV-1 in

30 vitro. No se entiende bien la funcionalidad de este compuesto y de sus análogos. Otras referencias han

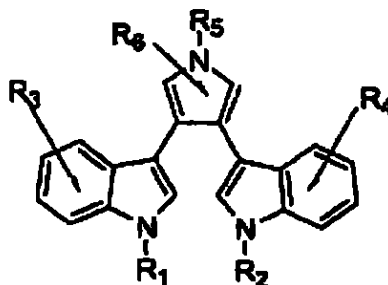
examinado derivados similares para estos compuestos (Frode et al., Tetrahedron Lett. 35:1689-1690 (1994)).

Más recientemente, Sodeoka et al., (Pat. de E.U. No. 6,589,977, expedida en Julio 8, 2003), que se incorpora en la presente por la referencia, ha sugerido un papel para derivados de pirrol de bis-indol como inhibidores de la muerte celular. Sodeoka et al., examinó diversos derivados de pirrol de bis-indol por su actividad inhibidora de muerte celular.

10

Sumario de la Invención

En algunos aspectos, se proporciona un compuesto que tiene una estructura de la Fórmula I, y sus sales y ésteres de pro-droga farmacéuticamente aceptables:



15

Fórmula I

un anillo puede incluir uno o más hetero-átomos adicionales, tales como nitrógeno, azufre u oxígeno; y puede incluir un hetero-átomo no de nitrógeno, tal como azufre u oxígeno, en lugar de nitrógeno(s) en la Fórmula I; cada R₁, R₂ y R₅ se selecciona por separado del grupo que consiste de átomo de hidrógeno, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C₁-C₂₄, saturado, alquenilo C₂-C₂₄, insaturado, o alquinilo C₂-C₂₄, acilo, aciloxi, alquilocarboniloxi, ariloxicarboniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo,

25

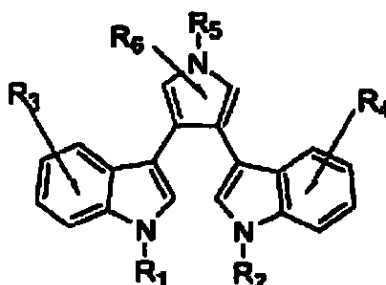
36

arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo, hidroxilo, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado, y
5 alguna combinación de los mismos; cada cinco R_3 y cada cinco R_4 representan sustituyente(s) en un anillo de indol en la(s) posición(es) 2-, 4-, 5-, 6-, o 7- y cada uno de los cinco R_3 y cada uno de los cinco R_4 se selecciona por separado del grupo que consiste de átomo de hidrógeno,
10 átomo de halógeno, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C_1-C_{24} saturado, alqueno C_2-C_{24} insaturado, o alquino C_2-C_{24} , acilo, aciloxi, éster, alquiloxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, cicloalquilo, cicloalqueno, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo,
15 arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo, hidroxilo, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado, y alguna combinación de los mismos; R_6 representa
20 sustituyente(s) en un anillo de pirrol en la(s) posición(es) 2- o 5-, y cada uno de los dos R_6 se selecciona por separado del grupo que consiste de átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los siguientes
25 residuos: alquilo C_1-C_{24} saturado, alqueno C_2-C_{24} insaturado, o alquino C_2-C_{24} , acilo, aciloxi, alquiloxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, cicloalquilo, cicloalqueno, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo,
30 arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo,

38

hidroxi, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado, y alguna combinación de los mismos. En algunas modalidades, existe la salvedad de que si todos los R_3 y R_4 son ya sea
5 hidrógeno o hidroxilo, R_5 en la posición 5- y R_6 en la posición 2- no sean ésteres idénticos o ácidos carboxílicos. En algunas modalidades existe la salvedad adicional de que cuando los sustituyentes en R_3 son idénticos a los sustituyentes en R_4 , los sustituyentes en
10 R_5 en la posición 5- y en la posición 2- no sean los mismos.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto que tiene una estructura de la Fórmula I, y sus sales y ésteres de pro-droga farmacéuticamente aceptables:



15

Fórmula I

un anillo puede incluir uno o más hetero-átomos
20 adicionales, tales como nitrógeno, azufre u oxígeno; y puede incluir un hetero-átomo no de nitrógeno, tal como azufre u oxígeno, en lugar de nitrógeno(s) en la Fórmula I; cada R_1 , R_2 y R_3 se selecciona por separado del grupo que consiste de átomo de hidrógeno, variantes mono-sustituidas,
25 poli-sustituidas o no sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C_1-C_{24} saturado, alquenilo C_2-C_{24} insaturado, o alquinilo C_2-C_{24} , acilo, aciloxi, alquilocarboniloxi, ariloxicarboniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo,

arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, azúcar,
aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo,
hidroxi, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano,
CO-O-R₇, carbonil-CCO-R₇, -(CH₂)_n-COOR₇, -CO-(CH₂)_n-COOR₇,
5 aminoalquil (-(CH₂)_n-NR₈R₉), y alquilo halogenado incluyendo
alquilo polihalogenado, en donde n es un entero de 1 a 6;
cada R₇, R₈ y R₉ se selecciona por separado del grupo que
consiste de átomo de hidrógeno, átomo de halógeno,
variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no
10 sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C₁-C₂₄
saturado, alquenilo C₂-C₂₄ insaturado, o alquinilo C₂-C₂₄,
acilo, aciloxi, éster, alquilocarboniloxi,
arilocarboniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi,
cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo,
15 alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo,
aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo, hidroxi, alquiltio,
ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, y alquilo halogenado
incluyendo alquilo polihalogenado, un anillo de 5 miembros,
un anillo de 6 miembros o combinación de los mismos; cada
20 cinco R₃ y cada cinco R₄ representa sustituyente(s) en un
anillo de indol en la(s) posición(es) 2-, 4-, 5-, 6- o 7- y
cada uno de los cinco R₃ y cada uno de los cinco R₄ se
selecciona por separado del grupo que consiste de átomo de
hidrógeno, átomo de halógeno, variantes mono-sustituidas,
25 poli-sustituidas o no sustituidas de los siguientes
residuos: alquilo C₁-C₂₄ saturado, alquenilo C₂-C₂₄
insaturado, o alquinilo C₂-C₂₄, acilo, aciloxi,
alquilocarboniloxi, arilocarboniloxi, cicloalquilo,
cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo,
30 arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino,
aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo,

hidroxi, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado; cada dos R_6 representa sustituyente(s) en un anillo de pirrol en la(s) posición(es) 2- o 5-, y cada uno de los dos

5 R_6 se selecciona por separado del grupo que consiste de átomo de hidrógeno, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C_1-C_{24} saturado, alquenilo C_2-C_{24} insaturado, o alquinilo C_2-C_{24} , acilo, aciloxi, amida ($-CO-NR_8R_9$),

10 alquilocarboniloxi, arilocarboniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo, hidroxi, éster, alquilocarbonilo, arilocarbonilo, $CO-O-$

15 R_7 , carbonil- $CCO-R_7$, $-(CH_2)_n-COOR_7$, $-CO-(CH_2)_n-COOR_7$, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado. En algunas modalidades, existe la salvedad adicional de que R_6 en la posición 5- y R_6 en la posición 2- no sean idénticos si

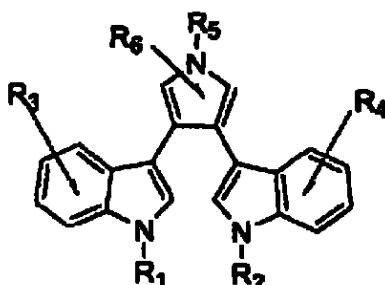
20 todos los R_3 y R_4 son ya sea hidrógeno o hidroxilo. En algunas modalidades existe la salvedad adicional de que si existe 1) un grupo alquilo en R_5 y si 2) R_6 en la posición 2- y en la posición 5- es ya sea hidrógeno u oxígeno, entonces R_3 y R_4 no son simétricos. En algunas

25 modalidades, existe la salvedad adicional de que si existe una alquilamina en R_1 o R_2 , entonces existe al menos una sustitución no de hidrógeno en R_6 , o existen al menos 3 halógenos en R_3 y R_4 .

En otro aspecto, se proporciona un compuesto que

30 tiene una estructura de la Fórmula I, y sus sales y ésteres de pro-droga farmacéuticamente aceptables:

44



Fórmula I

5 un anillo puede incluir uno o más hetero-átomos adicionales, tales como nitrógeno, azufre u oxígeno; y puede incluir un hetero-átomo no de nitrógeno, tal como azufre u oxígeno, en lugar de nitrógeno(s) en la Fórmula I; cada R_1 , R_2 y R_3 se selecciona por separado del grupo que

10 consiste de átomo de hidrógeno, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C_1-C_{24} saturado, alquenilo C_2-C_{24} insaturado, o alquinilo C_2-C_{24} , aciloxi, alquilocarboniloxi, ariloxicarboniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, acilo, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, carbohidrato, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo, hidroxilo, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, $CO-O-R_7$, carbonil- $CCO-R_7$, -

15 $(CH_2)_n-COOR_7$, $-CO-(CH_2)_n-COOR_7$, $-(CH_2)_n-NR_8R_9$, y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado, en donde n es un entero entre 1 y 6; cada R_7 , R_8 y R_9 se selecciona por separado del grupo que consiste de átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, variantes mono-sustituidas, poli-

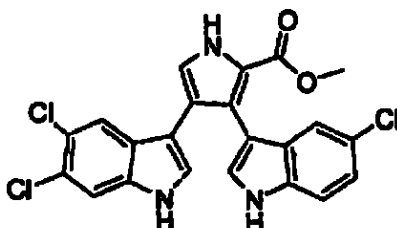
20 sustituidas o no sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C_1-C_{24} saturado, alquenilo C_2-C_{24} insaturado, o alquinilo C_2-C_{24} , acilo, aciloxi, alquilocarboniloxi, ariloxicarboniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo,

alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo,
aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo, hidroxilo, alquiltio,
ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, y alquilo halogenado
incluyendo alquilo polihalogenado, un anillo de 5 miembros,
5 un anillo de 6 miembros o combinación de los mismos; los
cinco R_3 y los cinco R_4 representan sustituyente(s) en un
anillo de indol en la(s) posición(es) 2-, 4-, 5-, 6- o 7-,
en donde cada uno de los cinco R_3 y cada uno de los cinco
 R_4 se selecciona por separado del grupo que consiste de
10 átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, variantes mono-
sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los
siguientes residuos: alquilo C_1-C_{24} saturado, alqueno C_2-C_{24}
 C_{24} insaturado, o alquino C_2-C_{24} , acilo, aciloxi,
alquiloxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, cicloalquilo,
15 cicloalqueno, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo,
arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino,
aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo,
hidroxilo, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano,
y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado;
20 cada dos R_6 representa sustituyente(s) en un anillo de
pirrol en la(s) posición(es) 2- o 5-, y cada uno de los dos
 R_6 se selecciona por separado del grupo que consiste de
átomo de hidrógeno, variantes mono-sustituidas, poli-
sustituidas o no sustituidas de los siguientes residuos:
25 alquilo C_1-C_{24} saturado, alqueno C_2-C_{24} insaturado, o
alquino C_2-C_{24} , acilo, aciloxi, $(-CO-NR_8R_9)$, $CO-O-R_7$,
carbonil $-CCO-R_7$, $-(CH_2)_n-COOR_7$, $-CO-(CH_2)_n-COOR_7$,
alquiloxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, cicloalquilo,
cicloalqueno, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo,
30 arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino,
aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo,

hidroxi, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, éster, $-(CH_2)_x-NR_8R_9$, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado. En algunas modalidades, existe la salvedad adicional de que R_6 en la posición 5- y R_4 en la posición 2- no sean idénticos. En algunas modalidades existe la salvedad adicional de que si existe una alquilamina en R_1 o R_2 , entonces existe al menos una sustitución no de hidrógeno en R_6 , o existen al menos 3 halógenos en la combinación de R_3 y R_4 . En algunas modalidades adicionales los átomos de anillo de estos compuestos no se encuentran modificados.

En algunas modalidades, los compuestos anteriores tienen al menos dos de los cinco R_3 que son átomos de hidrógeno y al menos dos de los R_4 que son átomos de hidrógeno. En algunas modalidades, los compuestos anteriores tienen al menos uno de los cinco R_3 que es un átomo de halógeno y los anillos de indol no incluyen hetero-átomos adicionales, pero incluyen el nitrógeno de indol. En algunas modalidades, los compuestos anteriores tienen al menos uno de los cinco R_3 que es un átomo de halógeno y al menos uno de los cinco R_4 que es un átomo de halógeno. En algunas modalidades, los compuestos anteriores tienen al menos dos de los cinco R_3 que es un átomo de halógeno. En algunas modalidades, los compuestos anteriores tienen al menos uno de los cinco R_3 que es un átomo de cloruro. En algunas modalidades, los compuestos anteriores tienen uno de los dos R_6 que es un alcóxi carbonilo, uno de los R_6 es un átomo de hidrógeno, al menos uno de los cinco R_3 es un átomo de cloruro, y R_1 , R_2 y R_5 son cada uno átomos de hidrógeno. En algunas modalidades, los compuestos anteriores tienen una de las dos posiciones

en R₆ que es un alcoxi carbonilo. En algunas modalidades, los compuestos anteriores tienen R₆ como un metoxi carbonilo. En algunas modalidades, los compuestos anteriores tienen la estructura seleccionada del grupo que
5 consiste de las estructuras de las Fórmulas II, III, IV, V, VI, VII, VIII, XI, XII, XIII, XIV, XV, XV', XVI, XVII, XVIII, XIX, XIX', XX, XXI', XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVII-A, XXVII-C, XXVIII, XXVIII-A, XXIX, XXIX-A, XXX, XXXI, XXXI-A, y XXXI-B y sus sales y ésteres
10 de pro-droga farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, los compuestos anteriores tienen la estructura de la Fórmula II, y sus sales y ésteres de pro-droga farmacéuticamente aceptables:



15

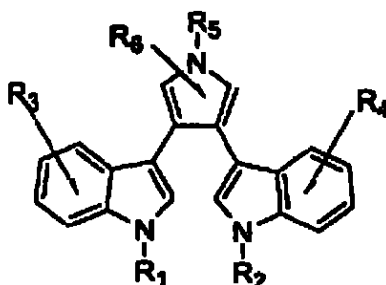
Fórmula II

En algunas modalidades, los compuestos anteriores tienen al menos dos de los diez R₃ y R₄ que son átomos de
20 halógeno. En algunas modalidades, los compuestos anteriores tienen al menos tres de los diez R₃ y R₄ que son átomos de halógeno. En algunas modalidades, los compuestos anteriores tienen al menos dos de los diez R₃ y R₄ que son átomos de cloro. En algunas modalidades, los compuestos
25 anteriores tienen al menos dos de los diez R₃ y R₄ que son átomos de bromo. En algunas modalidades, los compuestos anteriores tienen al menos tres de los diez R₃ y R₄ que son átomos de bromo.

En algunos aspectos, los compuestos anteriores
30 son parte de una composición farmacéutica. En algunas

modalidades, los compuestos anteriores tienen un agente antimicrobiano. En algunas modalidades, los compuestos anteriores se encuentran en una forma de dosis unitaria sólida.

5 En algunos aspectos, se proporciona un método para tratar una infección microbiana. El método comprende la administración de un compuesto que tiene una estructura de la Fórmula I, y sus sales y ésteres de pro-droga farmacéuticamente aceptables:



Fórmula I

un anillo puede incluir uno o más hetero-átomos adicionales, tales como nitrógeno, azufre u oxígeno; y puede incluir un hetero-átomo no de nitrógeno, tal como
15 azufre u oxígeno, en lugar de nitrógeno(s) en la Fórmula I; cada R_1 , R_2 cinco R_3 , cinco R_4 , R_5 y dos R_6 se selecciona independientemente del grupo que consiste de átomo de hidrógeno, un halógeno, un azúcar, un aminoalquilo, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no
20 sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C_1-C_{24} saturado, alquenilo C_2-C_{24} insaturado, o alquinilo C_2-C_{24} , acilo, aciloxi, alquilocarboniloxi, ariloxicarboniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo,
25 amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo, hidroxilo, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado, $-CO-O-R_7$, carbonil- $CCO-R_7$, $CO-NR_8R_9$, $-(CH_2)_n-$

COOR₇, -CO-(CH₂)_n-COOR₇, -(CH₂)_n-NR₈R₉), éster,
 alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo, y n es un entero de 1 a
 6; cada R₇, R₈ y R₉ se selecciona por separado del grupo que
 consiste de átomo de hidrógeno, átomo de halógeno,
 5 variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no
 sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C₁-C₂₄
 saturado, alquénilo C₂-C₂₄ insaturado, o alquínilo C₂-C₂₄,
 acilo, aciloxi, alquiloxicarboniloxi, arilóxicarboniloxi,
 cicloalquilo, cicloalquénilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo,
 10 heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo,
 amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido,
 fenilo, hidroxilo, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi,
 ciano, y alquilo halogenado incluyendo alquilo
 polihalogenado, un anillo de 5 miembros, un anillo de 6
 15 miembros o combinación de los mismos.

En algunas modalidades, al menos una de las
 sustituciones R₁, R₂, cinco R₃, cinco R₄, R₅ y dos R₆ son
 asimétricas. En algunas modalidades, las dos sustituciones
 R₆ son asimétricas. En algunas modalidades, las cinco
 20 sustituciones R₄ y las cinco R₃ son asimétricas. En
 algunas modalidades, al menos cinco R₃ son un átomo de
 halógeno, y al menos un R₄ es un átomo de halógeno, y los
 anillos de indol no incluyen hetero-átomos adicionales,
 pero incluyen el nitrógeno de indol. En algunas
 25 modalidades, R₈ es -(CH₂)₂- y R₉ es -(CH₂)₂-, y R₈ y R₉ se
 encuentran directamente conectados entre sí a fin de formar
 un anillo de cinco miembros. En algunas modalidades, R₈ es
 -(CH₂)₂- y R₉ es -(CH₂)₂-, y R₈ y R se encuentran conectados
 entre sí a través de R₁₀ a fin de formar un anillo de seis
 30 miembros, y R₁₀ se selecciona del grupo que consiste de CH₂,
 NH, O y S. En algunas modalidades, uno de los dos R₆ es un

46

alcoxi carbonilo, uno de los R_6 es un átomo de hidrógeno, al menos uno de los cinco R_3 es un átomo de cloruro, y R_1 , R_2 y R_5 son cada uno átomos de hidrógeno. En algunas modalidades, el alcoxi carbonilo es un metoxi carbonilo.

5 En algunas modalidades, los métodos anteriores comprenden además las etapas de identificar a un sujeto que se beneficiaría de la administración de un agente antimicrobiano, y llevar a cabo el método en el sujeto. En algunas modalidades, la infección microbiana es una

10 infección de al menos una bacteria gram positiva. En algunas modalidades, la infección microbiana es una infección de al menos *E. faecalis*-Vans. En algunas modalidades, la infección microbiana es una infección de al menos *H. influenzae*. En algunas modalidades, cualquiera de

15 los compuestos anteriores o los compuestos descritos en la presente pueden utilizarse para tratar una infección microbiana.

En un aspecto, se proporciona un método para tratar una infección microbiana. El método comprende

20 administrar un compuesto que tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste de la Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XV', XVI, XVI, XVII, XVIII, XIX, XIX', XX, XXI', XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVII-A, XXVII-B, XXVII-C,

25 XXVIII, XXVIII-A, XXIX, XXIX-A, XXX, XXXI, XXXI-A, y XXXI-B y 1) una sal farmacéuticamente aceptable o 2) éster de prodroga de la misma. En algunas modalidades, el compuesto tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste de la Fórmula II, III, IV, VI, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII,

30 XIII, XIV, XV, XV', XVI, XVII, XVIII, XVIII, XIX, XIX', XX, XXI', XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVII-A,

48

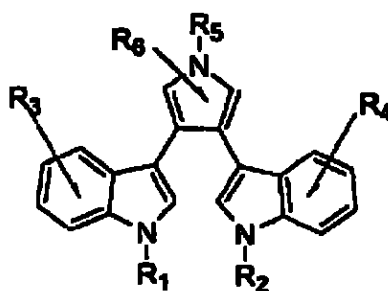
XXVII-B, XXVII-C, XXVIII, XXVIII-A, XXIX, XXIX-A, XXX,
XXXI, XXXI-A, y XXXI-B.

En algunos aspectos, se proporciona un método para elaborar un compuesto descrito anteriormente. El método comprende cultivar la cepa NPS012745 en un cultivo, y recuperar el compuesto de la fórmula I del cultivo. En algunas modalidades, el método comprende además la etapa de aislar un solo compuesto análogo de pirrol de bis-indol. En algunas modalidades, el compuesto único es un compuesto descrito anteriormente.

Como se apreciará por el experto en la técnica, en algunas modalidades, cualquiera de los compuestos anteriores puede utilizarse para cualquiera de los métodos de tratamiento. De manera similar, en algunas modalidades, cualquiera de los compuestos de los métodos descritos también puede utilizarse en y por sí mismo.

Los métodos descritos también pueden incluir las etapas de obtener y purificar el compuesto anterior como se describe en mayor detalle en la presente. También se describen métodos semi-sintéticos y sintéticos.

En algunos aspectos, se proporciona el uso de un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula I en la fabricación de un medicamento para tratar una infección microbiana.



Fórmula I

un anillo puede incluir uno o más hetero-átomos adicionales, tales como nitrógeno, azufre u oxígeno; y

48

puede incluir un hetero-átomo no de nitrógeno, tal como
azufre u oxígeno, en lugar de nitrógeno(s) en la Fórmula I;
cada R_1 , R_2 cinco R_3 , cinco R_4 , R_5 y dos R_6 se selecciona
independientemente del grupo que consiste de átomo de
5 hidrógeno, un azúcar, un aminoalquilo, variantes mono-
sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los
siguientes residuos: alquilo C_1-C_{24} saturado, alquenilo C_2-
 C_{24} insaturado, o alquinilo C_2-C_{24} , acilo, aciloxi,
alquiloxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, cicloalquilo,
10 cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo,
arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino,
aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo,
hidroxi, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano,
y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado, -
15 $CO-O-R_7$, carbonil- $CCO-R_7$, $CO-NR_8R_9$, $-(CH_2)_n-COOR_7$, $-CO-(CH_2)_n-$
 $COOR_7$, $-(CH_2)_n-NR_8R_9$, éster, alcoxicarbonilo,
ariloxycarbonilo, y n es un entero de 1 a 6; cada R_7 , R_8 y
 R_9 se selecciona por separado del grupo que consiste de
átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, variantes mono-
20 sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los
siguientes residuos: alquilo C_1-C_{24} saturado, alquenilo C_2-
 C_{24} insaturado, o alquinilo C_2-C_{24} , acilo, aciloxi,
alquiloxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, cicloalquilo,
cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo,
25 arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino,
aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo,
hidroxi, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano,
y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado, un
anillo de 5 miembros, un anillo de 6 miembros o combinación
30 de los mismos.

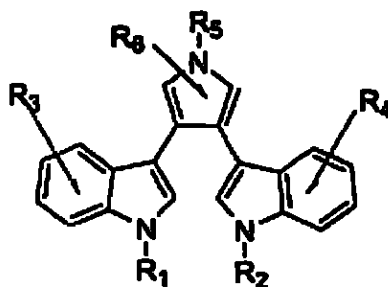
En algunas modalidades, al menos una de las

50

49

sustituciones R_1 , R_2 , cinco R_3 , cinco R_4 , R_5 y dos R_6 son asimétricas. En algunas modalidades, las dos sustituciones R_6 son asimétricas. En algunas modalidades, R_8 es $-(CH_2)_2-$ y R_9 es $-(CH_2)_2-$, y R_8 y R_9 se encuentran directamente conectados entre sí a fin de formar un anillo de cinco miembros. En algunas modalidades, R_8 es $-(CH_2)_2-$ y R_9 es $-(CH_2)_2-$, y R_8 y R_9 se encuentran conectados entre sí a través de R_{10} a fin de formar un anillo de seis miembros, y R_{10} se selecciona del grupo que consiste de CH_2 , NH , O y S .

En algunos aspectos, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula I como un medicamento.



Fórmula I

un anillo puede incluir uno o más hetero-átomos adicionales, tales como nitrógeno, azufre u oxígeno; y puede incluir un hetero-átomo no de nitrógeno, tal como azufre u oxígeno, en lugar de nitrógeno(s) en la Fórmula I; cada R_1 , R_2 , cinco R_3 , cinco R_4 , R_5 y dos R_6 se selecciona independientemente del grupo que consiste de átomo de hidrógeno, un azúcar, un aminoalquilo, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C_1-C_{24} saturado, alqueno C_2-C_{24} insaturado, o alquino C_2-C_{24} , acilo, aciloxi, alquiloxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, cicloalquilo,

54

cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo, hidroxilo, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado, -CO-O-R₇, carbonil-CCO-R₇, CO-NR₈R₉, -(CH₂)_n-COOR₇, -CO-(CH₂)_n-COOR₇, -(CH₂)_n-NR₈R₉), éster, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, y n es un entero de 1 a 6; cada R₇, R₈ y R₉ se selecciona por separado del grupo que consiste de átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C₁-C₂₄, saturado, alquenilo C₂-C₂₄ insaturado, o alquinilo C₂-C₂₄, acilo, aciloxi, alquilocarboniloxi, ariloxicarboniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo, hidroxilo, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado, un anillo de 5 miembros, un anillo de 6 miembros o combinación de los mismos.

Otras modalidades se refieren a métodos para tratar a un individuo utilizando ciertos compuestos descritos en la presente y composiciones que comprenden los compuestos descritos en la presente.

Breve Descripción de los Dibujos

Los dibujos anexos, que se incorporan y forman parte de la especificación, ilustran meramente ciertas modalidades preferidas de la presente invención. Conjuntamente con el resto de la especificación, pretenden servir para explicar los modos preferentes para elaborar

ciertos compuestos de la invención a los expertos en la técnica. En los dibujos:

La Figura 1 ilustra un cromatógrafo HPLC de un compuesto de la invención, que muestra los diversos puntos
5 de las diversas estructuras.

La Figura 2A-E ilustra los espectros UV de ciertos compuestos de la invención. Los espectros se obtuvieron en acetonitrilo/H₂O.

La Figura 3A ilustra el espectro ¹H NMR del
10 compuesto de la Fórmula XI.

La Figura 3B ilustra el espectro ¹H NMR del compuesto de la Fórmula XIII.

La Figura 3C ilustra el espectro ¹H NMR del compuesto de la Fórmula XIV.

La Figura 3D ilustra el espectro ¹H NMR del
15 compuesto de la Fórmula XV'.

La Figura 3E ilustra el espectro ¹H NMR del compuesto de la Fórmula XVI.

La Figura 3F ilustra el espectro ¹H NMR del
20 compuesto de la Fórmula XVII.

La Figura 3G ilustra el espectro ¹H NMR del compuesto de la Fórmula XVIII.

La Figura 3H ilustra el espectro ¹H NMR del compuesto de la Fórmula XX.

La Figura 3I ilustra el espectro ¹H NMR del
25 compuesto de la Fórmula XXII.

La Figura 3J ilustra el espectro ¹H NMR del compuesto de la Fórmula XXIII.

La Figura 3K ilustra el espectro ¹H NMR del
30 compuesto de la Fórmula XXIV.

La Figura 3L ilustra el espectro ¹H NMR del

52

compuesto de la Fórmula XXV.

La Figura 3M ilustra el espectro ^1H NMR del compuesto de la Fórmula XXVI.

La Figura 4 ilustra el esquema I que involucra
5 reacciones de acoplamiento Negishi.

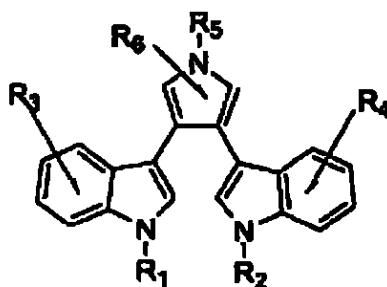
Descripción Detallada de las Modalidades Preferidas

En la presente se citan numerosas referencias. Las referencias citadas en la presente, incluyendo las patentes de E.U. citadas en la presente, se consideran
10 incorporadas por la referencia en su totalidad en esta especificación. Las definiciones proporcionadas en la presente controlan cualquier definición conflictiva de las referencias incorporadas por la referencia.

Las modalidades de la invención incluyen, pero no
15 se limitan a, proporcionar un método para la preparación de compuestos incluyendo nuevos compuestos, que incluyen pirroles de bis-indol y sus análogos, y para proporcionar un método para producir composiciones antimicrobianas farmacéuticamente aceptables, por ejemplo. Los métodos
20 pueden incluir las composiciones en un rendimiento relativamente alto, en donde los compuestos y/o sus derivados se encuentran entre los ingredientes activos en estas composiciones. Otras modalidades se refieren a proporcionar nuevos compuestos que no se obtienen mediante
25 los métodos actualmente disponibles. Además, las modalidades se refieren a métodos para tratar enfermedades infecciosas, particularmente enfermedades infecciosas humanas, particularmente aquellas ocasionadas por microbios, que comprenden la etapa de administrar una
30 cantidad efectiva de un miembro de una clase de nuevos compuestos. Las modalidades preferidas se refieren a los

compuestos y métodos para elaborar y utilizar tales compuestos descritos en la presente, pero no necesariamente se cumplen estos objetivos en todas las modalidades de la presente invención.

5 Las modalidades proporcionan compuestos y métodos para producir una clase de compuestos, en donde los compuestos se representan por la Fórmula I:



Fórmula I

10 Los compuestos descritos tienen la estructura de la Fórmula I anterior. En ciertas modalidades, el(los) anillo(s) contiene(n) uno o más hetero-átomos adicionales y pueden incluir otro hetero-átomo en lugar de el(los) 15 nitrógeno(s). La estructura de anillo puede sustituirse libremente de acuerdo con el experto en la técnica. En una modalidad más preferida, solo las secciones explícitamente identificadas como R₁-R₆ se encuentran sustituidas, aunque 20 se permiten múltiples sustituciones.

En ciertas modalidades, la(s) sustitución(es) a R₁-R₆ pueden incluir la sustitución de un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los siguientes 25 residuos: alquilo C₁-C₂₄, saturado, alquenilo C₂-C₂₄, insaturado, o alquinilo C₂-C₂₄, acilo, aciloxi, alquilocarboniloxi, ariloxicarboniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo,

arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo, hidroxilo, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado, y también pueden incluir éster, alcóxicarbonilo, ariloxycarbonilo carbonil- CCO-R_7 , $-(\text{CH}_2)_n\text{-COOR}_7$, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n\text{-COOR}_7$, amida, alquilamina, azúcar, $-\text{CO-O-R}_7$, y carbonilo $-\text{CCO-R}_7$, en donde R_7 se selecciona de un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{24}$ saturado, alqueno $\text{C}_1\text{-C}_{24}$ insaturado, cicloalquilo, cicloalqueno, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, amino, amino sustituido, nitro, azido, nitro sustituido, fenilo, grupos fenilo sustituidos, y lo similar. En ciertas modalidades preferidas, R_4 en la posición -5 y R_5 en la posición -2 no son ésteres idénticos o grupos idénticos de ácido carboxílico, si todos los R_3 y R_4 son ya sea hidrógeno o hidroxilo, o alternativamente R_5 en la posición 5- y R_6 en la posición 2- no son idénticos si todos los R_3 y R_4 son ya sea hidrógeno o hidroxilo, o alternativamente, R_5 en la posición 5- y R_6 en la posición 2- no son idénticos.

En algunas modalidades, se incluyen amidas ($-\text{CO-NR}_8\text{R}_9$) como sustitución(es) posible(s) a $\text{R}_1\text{-R}_6$. En algunas modalidades, la amida es solo un sustituyente en R_6 . En algunas modalidades, cuando existe una amida, existen al menos tres haluros en la combinación de R_3 y R_4 . R_8 y R_9 pueden seleccionarse independientemente de un hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{24}$ saturado, alqueno $\text{C}_1\text{-C}_{24}$ insaturado, cicloalquilo, cicloalqueno, hidroxilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, fenilo, y grupos fenilo sustituidos. En

algunas modalidades, R_8 y R_9 pueden seleccionarse de una lista de posibles sustituyentes para R_7 . En algunas modalidades, NR_8R_9 comprende un anillo. Es decir, cuando se toman conjuntamente, R_8 y R_9 pueden formar un anillo, por ejemplo, $-(CH_2)_4-$ o $-(CH_2)_2-R_{10}-(CH_2)_2-R_{10}-(CH_2)_2$ para formar un anillo de 5 o 6 miembros conjuntamente con el átomo N en donde R_{10} se selecciona de CH_2 , NH, O y S.

En ciertas modalidades, los sustituyentes en R_1-R_6 incluyen azúcares, tales como mono-, di-, o polisacáridos sustituidos o no sustituidos, o azúcares amino. En algunas modalidades, cuando existe un azúcar, los sustituyentes R_3 y R_4 incluirán al menos tres halógenos. En algunas modalidades, R_1 , R_2 y R_5 son los únicos sustituyentes en la Fórmula I que pueden incluir azúcares o grupos alquilo sustituidos tales como $-(CH_2)_n-COOR_7$, $-CO-(CH_2)_n-COOR_7$, aminoalquilo ($-(CH_2)_n-NR_8R_9$) o sus sales. En estos ejemplos, n es un entero de 1 a 6 y R_7 se selecciona de los posibles sustituyentes de R_7 antes descritos.

En una modalidad, el antimicrobiano comprende cualquier pirrol de bis-indol. En modalidades preferidas, cualquiera de las sustituciones anteriores a la Fórmula I, en cualquiera de las posiciones se contemplan R_1-R_6 . En modalidades preferidas, aunque se permite sustituir R_1-R_5 con cualquiera de las sustituciones posibles antes mencionadas, cada R_6 se selecciona por separado del grupo que consiste de un alcoxi carbonilo y un grupo carbonilo. En modalidades preferidas, los dos R_6 son dos metoxi carbonilo. En otras modalidades preferidas, R_6 es un solo metoxi carbonilo. En otra modalidad, R_6 es dos carboxilos. En modalidades preferidas, R_6 es un solo grupo carboxilo.

En una modalidad, la clase general de pirroles de

bis-indol y análogos de pirroles de bis-indol, incluye
sustitución(es) en R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 que puede(n) ser
independientemente cualquiera de las sustituciones
previamente mencionadas, incluyendo sustituciones múltiples
5 según sea permisible, con la salvedad de que la(s)
sustitución(es) en R_6 se limita(n) a sustituciones
asimétricas. En otras palabras, la sustitución en la
posición 2 y la posición 5 del pirrol no puede ser la
misma. En una modalidad más preferida, la sustitución
10 asimétrica comprende un alcoxi carbonilo. En una modalidad
aún más preferida, el alcoxi carbonilo se localiza en la
posición 2 del anillo prrol. Aún en una modalidad más
preferida, el alcoxi carbonilo es un metoxi carbonilo. En
una modalidad alternativa, aunque las sustituciones en R_6
15 se limitan solo a sustituciones asimétricas, no puede
existir un enlace entre la posición 2 de los dos indols.
En una modalidad aún más preferida, la estructura base
mostrada en la Fórmula I no puede ser diferente, excepto
como se anota explícitamente por los símbolos R_1 - R_6 .

20 En otra modalidad, la(s) sustitución(es) en R_1 ,
 R_2 , R_5 y R_6 puede(n) ser independientemente, cualquiera de
las sustituciones previamente mencionadas, incluyendo
sustituciones múltiples según sea permisible, aunque la(s)
sustitución(es) en R_3 y R_4 comprende(n) al menos un
25 halógeno. En otra modalidad, las únicas sustituciones no
hidrógeno en R_3 y R_4 son átomos de Cl. En otra modalidad,
 R_3 representa sustituciones de dos átomos de cloro en las
posiciones 5 y 6 del indolilo, aunque la posición 2 del
pirrol es un alcoxi carbonilo. En una modalidad, las
30 sustituciones en R_3 y R_4 son sustituciones asimétricas que
comprenden al menos un átomo de halógeno. En otra

5X

modalidad, las sustituciones en R₃ y R₄ son simétricas, pero la(s) sustitución(es) se selecciona(n) del grupo de halógeno, incluyendo Cl, F, Br, y I. en otra modalidad, aunque la sustitución es simétrica, la identidad de la sustitución en cada indolilo es diferente. Por ejemplo, en tal modalidad, R₃ puede ser un átomo de Cl en la posición 5 del anillo indolilo, aunque R₄ puede ser un átomo de F en la posición 5 del anillo indolilo. Además, R₃ y R₄ pueden ser sustituciones simétricas o asimétricas en el indol.

En otra modalidad, al menos uno de los sustituyentes en R₃ y/o R₄ comprende un átomo de halógeno y R₆ es una sustitución asimétrica. En una modalidad preferida, aunque al menos uno de R₃ y/o R₄ comprende un átomo de halógeno, R₆ comprende un grupo acilo asimétrico con sustituciones adicionales opcionales en el mismo. En otra modalidad preferida, aunque al menos uno de R₃ y/o R₄ comprende un halógeno, R₆ comprende un grupo carboxilo. En otra modalidad preferida, aunque al menos uno de R₃ y/o R₄ comprende un halógeno, R₆ comprende un alcoxi carbonilo.

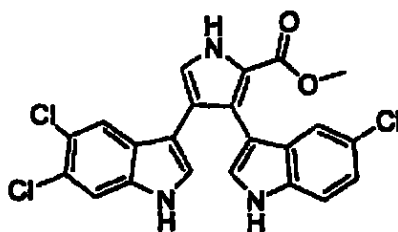
En una modalidad, en los compuestos previos, R₁, R₂ y R₅ son preferentemente átomos de hidrógeno.

Las convenciones de numeración para cada uno de los anillos es como sigue. Para sustituciones al prrol, el nitrógeno es la posición 1, mientras que el primer carbono en la rotación de las manecillas del reloj (como se muestra la molécula en la Fórmula I) es la posición 2; por tanto el carbono a la izquierda del nitrógeno, como se muestra en la Fórmula I, es la posición 5. Para sustituciones al indol en el lado derecho de la estructura desplegada en la Fórmula I, el nitrógeno es la posición 1', mientras que el primer carbono en la dirección de las manecillas del reloj,

2

con el indol como centro, es la posición 2'. La posición 3' forma un enlace con el pirrol, el siguiente carbono es 3a', mientras que los siguientes 4 carbonos se numeran 4'-7', dejando el último carbono 7a', que forma un enlace con 3a'. la numeración para el indol en el lado izquierdo es similar, excepto que la numeración corre en la dirección contra las manecillas del reloj, como se muestra la molécula en la Fórmula I, del nitrógeno, 1'' al carbono 7a''. Cuando se hace referencia a un pirrol particular, el símbolo '' puede excluirse, dado que no se requiere como referencia.

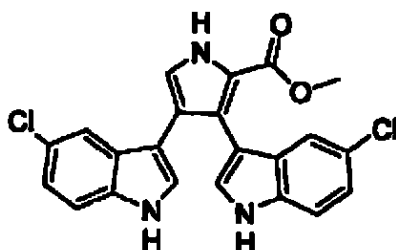
En otra modalidad, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula II:



Fórmula II

Para el compuesto de la Fórmula II, y otros compuestos en el cual uno o más anillos de indol tienen un sustituyente de uno o más átomos de halógeno, (por ejemplo, los compuestos de las Fórmulas II, IV, VI, VII, VIII, XI, XII, XIV, XV, XV', XVI y XVII), la(s) posición(es) de el(los) átomo(s) de halógeno (especialmente si ese átomo de halógeno es un átomo de cloruro o bromo), puede(n) modificarse, salvo que se preserve la fórmula molecular. El compuesto de la Fórmula II tiene una fórmula molecular de $C_{22}H_{14}Cl_3N_3O_2$, y un peso molecular de 458.73478.

En otra modalidad, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula III:



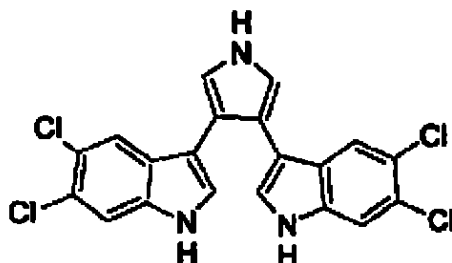
Fórmula III

5

El compuesto de la Fórmula III tiene una fórmula molecular de $C_{22}H_{15}Cl_2N_3O_2$, y un peso molecular de 424.28975.

En otra modalidad, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula IV:

10

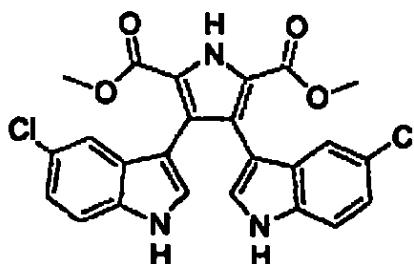


Fórmula IV

El compuesto de la Fórmula IV tiene una fórmula molecular de $C_{20}H_{11}Cl_4N_3$, y un peso molecular de 435.14277.

15

En otra modalidad, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula VI:



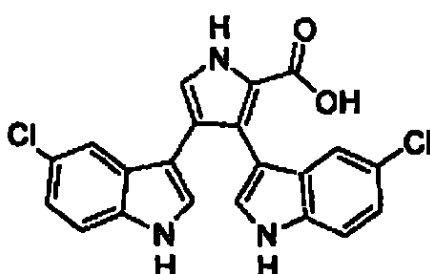
20

Fórmula VI

El compuesto de la Fórmula VI tiene una fórmula molecular de $C_{24}H_{17}Cl_2N_3O_4$, y un peso molecular de 482.32679.

En otra modalidad, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula VII:

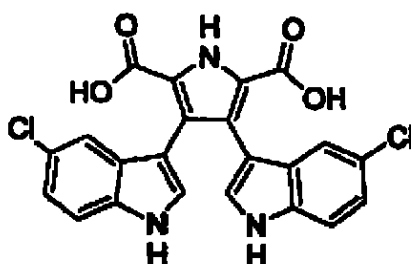
25



Fórmula VII

5 El compuesto de la Fórmula VII tiene una fórmula molecular de $C_{22}H_{13}Cl_2N_3O_2$, y un peso molecular de 410.26266.

En otra modalidad, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula VIII:

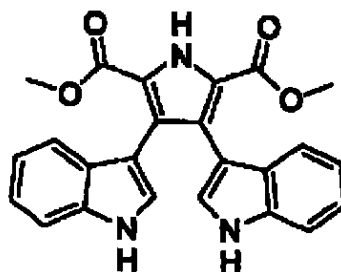


10

Fórmula VIII

El compuesto de la Fórmula VIII tiene una fórmula molecular de $C_{22}H_{13}Cl_2N_3O_4$, y un peso molecular de 454.27261.

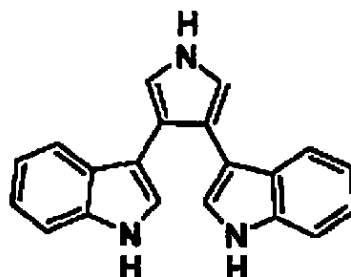
15 En otra modalidad, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula IX:



Fórmula IX

El compuesto de la Fórmula IX tiene una fórmula molecular de $C_{24}H_{19}N_3O_4$, y un peso molecular de 413.43673.

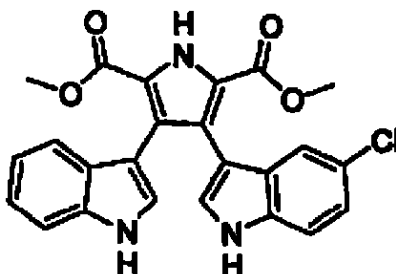
20 En otra modalidad, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula X:



Fórmula X

El compuesto de la Fórmula X tiene una fórmula
5 molecular de $C_{20}H_{15}N_3$, y un peso molecular de 297.36265.

En otra modalidad, el compuesto tiene la
estructura de la Fórmula XI:

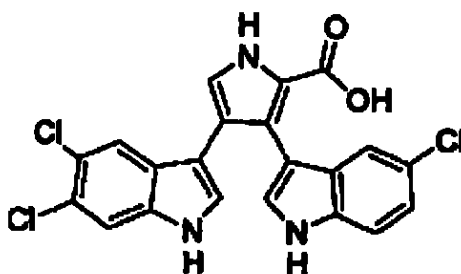


10

Fórmula XI

El compuesto de la Fórmula XI tiene una fórmula
molecular de $C_{24}H_{18}Cl_2N_3O_4$, y un peso molecular de 447.88176.

En otra modalidad, el compuesto tiene la
15 estructura de la Fórmula XII:



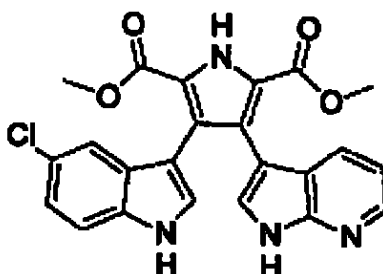
Fórmula XII

20

El compuesto de la Fórmula XII tiene una fórmula
molecular de $C_{21}H_{12}Cl_3N_3O_2$, y un peso molecular de 444.70769.

En otra modalidad, el compuesto tiene la

estructura de la Fórmula XIII:



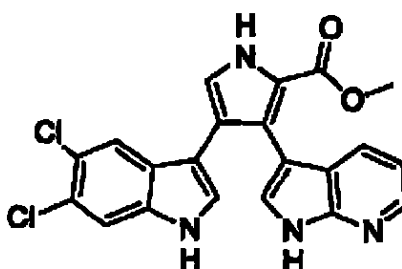
5

Fórmula XIII

El compuesto de la Fórmula XIII tiene una fórmula molecular de $C_{23}H_{17}ClN_4O_4$, una masa de 448.0938 y un peso molecular de 448.8583.

10

En otra modalidad, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula XIV:

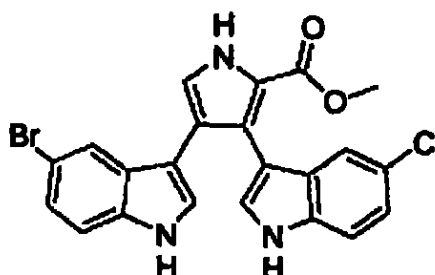


Fórmula XIV

15

El compuesto de la Fórmula XIV tiene una fórmula molecular de $C_{21}H_{14}Cl_2N_4O_2$, una masa de 424.04938 y un peso molecular de 425.26702.

En otra modalidad, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula XV:



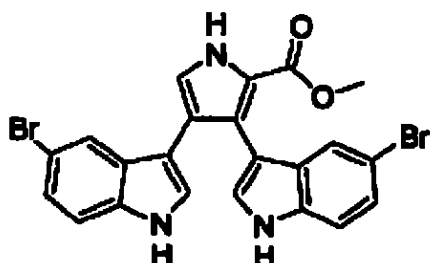
20

Fórmula XV

El compuesto de la Fórmula XV tiene una fórmula

molecular de $C_{22}H_{15}BrClN_3O_2$, una masa de 467.00362 y un peso molecular de 468.73022.

En otra modalidad, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula XVI:



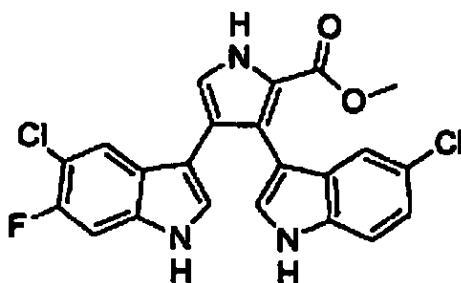
5

Fórmula XVI

El compuesto de la Fórmula XVI tiene una fórmula molecular de $C_{22}H_{15}Br_2N_3O_2$, una masa de 510.95310 y un peso molecular de 513.18152.

10

En otra modalidad, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula XVII:



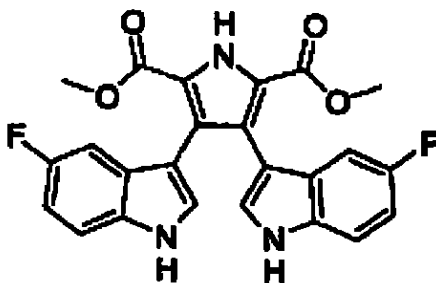
15

Fórmula XVII

El compuesto de la Fórmula XVII tiene una fórmula molecular de $C_{22}H_{14}Cl_2FN_3O_2$, una masa de 441.04471 y un peso molecular de 442.26938.

20

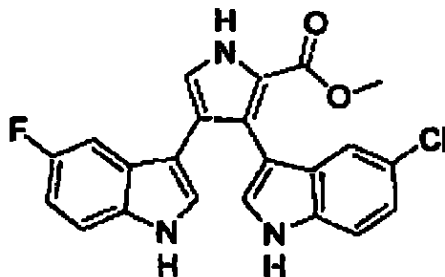
En otra modalidad, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula XVIII:



Fórmula XVIII

El compuesto de la Fórmula XVIII tiene una fórmula molecular de $C_{24}H_{17}F_2N_3O_4$, una masa de 449.11871 y un peso molecular de 449.40641.

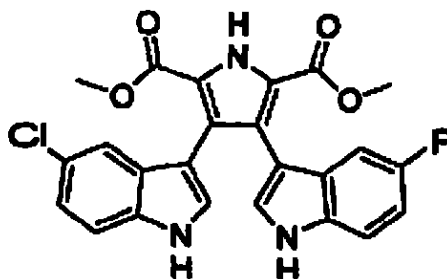
5 En otra modalidad, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula XIX:



Fórmula XIX

10 El compuesto de la Fórmula XIX tiene una fórmula molecular de $C_{22}H_{15}ClFN_3O_2$, una masa de 407.08368 y un peso molecular de 407.82462.

En otra modalidad, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula XX:

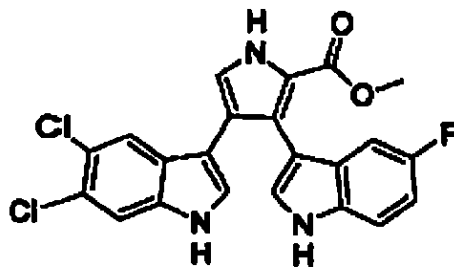


15

Fórmula XX

20 El compuesto de la Fórmula XX tiene una fórmula molecular de $C_{24}H_{17}ClFN_3O_4$, una masa de 465.08916 y un peso molecular de 465.86070.

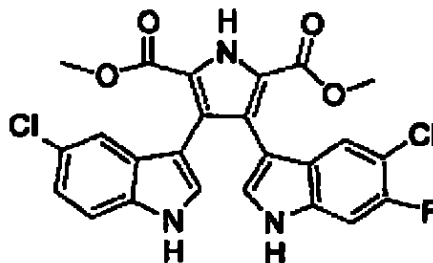
En otra modalidad, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula XXI:



Fórmula XXI

5 El compuesto de la Fórmula XXI tiene una fórmula molecular de $C_{22}H_{14}Cl_2FN_3O_2$, una masa de 441.04471 y un peso molecular de 442.26938.

En otra modalidad, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula XXII:

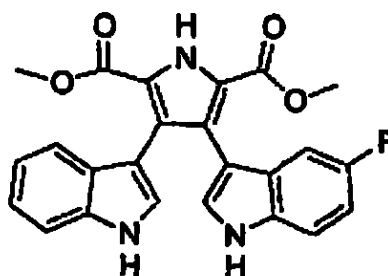


10

Fórmula XXII

El compuesto de la Fórmula XXII tiene una fórmula molecular de $C_{24}H_{16}Cl_2FN_3O_4$, y un peso molecular de 500.3055.

15 En otra modalidad, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula XXIII:



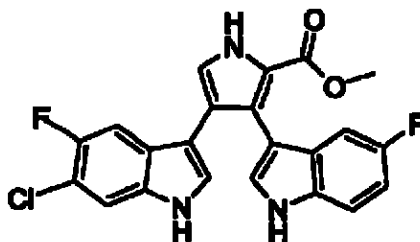
20

Fórmula XXIII

El compuesto de la Fórmula XXIII tiene una fórmula molecular de $C_{24}H_{18}FN_3O_4$, y un peso molecular de 431.4159.

66

En otra modalidad, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula XXIV:

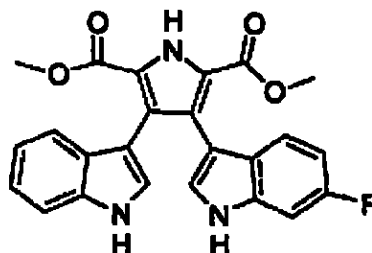


5

Fórmula XXIV

El compuesto de la Fórmula XXIV tiene una fórmula molecular de $C_{22}H_{14}ClF_2N_3O_2$, y un peso molecular de 425.8151.

En otra modalidad, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula XXV:

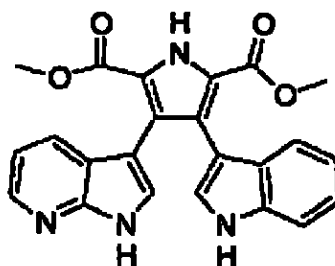


10

Fórmula XXV

El compuesto de la Fórmula XXV tiene una fórmula molecular de $C_{24}H_{18}FN_3O_4$, y un peso molecular de 431.4159.

En otra modalidad, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula XXVI:



20

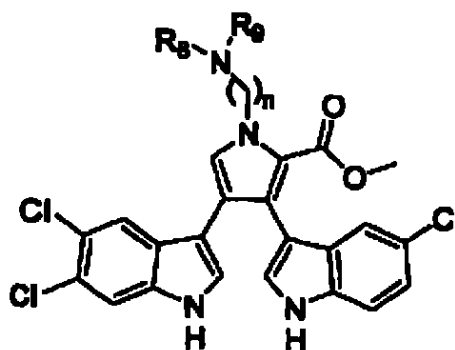
Fórmula XXVI

El compuesto de la Fórmula XXVI tiene una fórmula molecular de $C_{23}H_{18}N_4O_4$, y un peso molecular de 414.4136.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la

68

estructura de la Fórmula XXVII o una sal correspondiente:

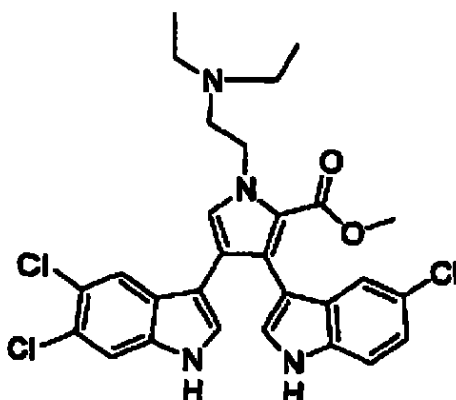


5

Fórmula XXVII

En algunas modalidades, R_8 y R_9 de la Fórmula XXVII son, por ejemplo, etilo, y $n=2$. Por ejemplo, el compuesto puede tener la siguiente estructura de la Fórmula

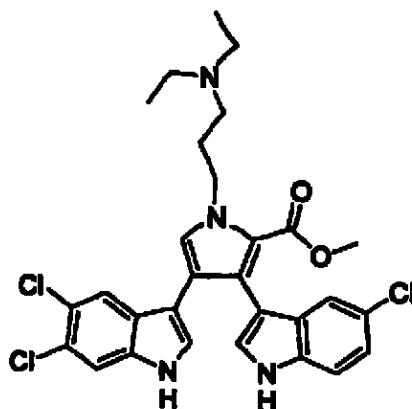
10 XXVII-A:



Fórmula XXVII-A

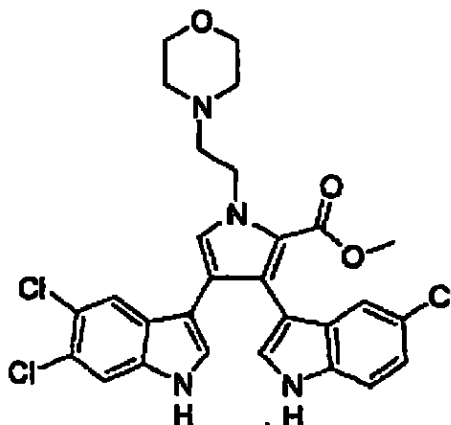
15

En algunas modalidades, R_8 y R_9 de la Fórmula XXVII son, por ejemplo, etilo, y $n=3$. Por ejemplo, el compuesto puede tener la siguiente estructura de la Fórmula XXVII-B:



Fórmula XXVII-B

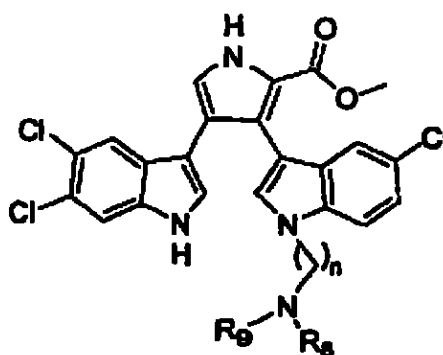
En algunas modalidades, R_8 y R_9 de la Fórmula XXVII son, por ejemplo, $-C(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$, puede formar un anillo con el nitrógeno amina, y $n=2$. Por ejemplo, el compuesto puede tener la siguiente estructura de la Fórmula XXVII-C:



10

Fórmula XXVII-C

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula XXVIII o una sal correspondiente:

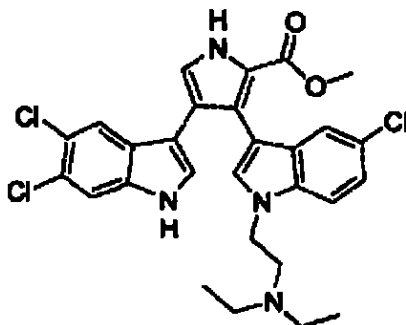


15

Fórmula XXVIII

En algunas modalidades, R_8 y R_9 de la Fórmula

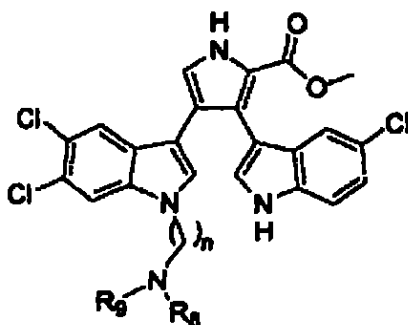
XXVIII son, por ejemplo, etilo, y $n=2$. Por ejemplo, el compuesto puede tener la siguiente estructura de la Fórmula XXVIII-A:



5

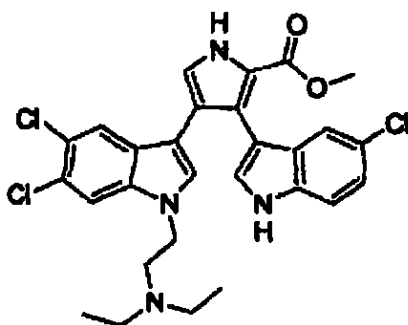
Fórmula XXVIII-A

En algunas modalidades, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula XXIX o una sal correspondiente:



Fórmula XXIX

En algunas modalidades, R_8 y R_9 de la Fórmula XXIX pueden ser, por ejemplo, etilo, y $n=2$. Por ejemplo, el compuesto puede tener la siguiente estructura de la Fórmula XXIX-A:



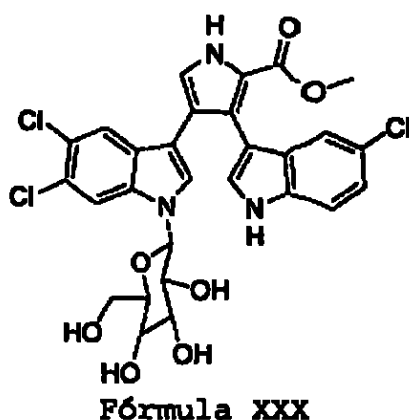
20

Fórmula XXIX-A

En otra modalidad, el compuesto tiene la

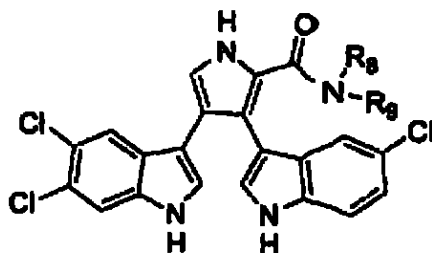
70

estructura de la Fórmula XXX:



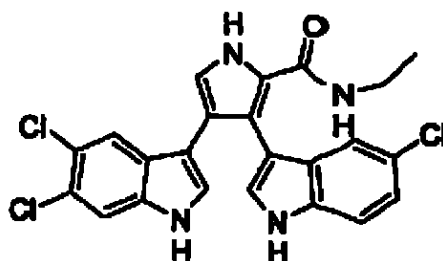
Fórmula XXX

5 En otra modalidad, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula XXXI:



Fórmula XXXI

10 En algunas modalidades, R₈ y R₉ de la Fórmula XXXI son, por ejemplo, etilo e hidrógeno, respectivamente. Por ejemplo, el compuesto puede tener la siguiente estructura de la Fórmula XXXI-A:



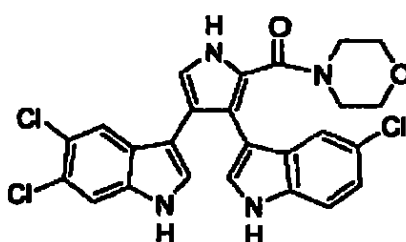
15

Fórmula XXXI-A

20 En algunas modalidades, R₈ y R₉ de la Fórmula XXXI cuando se toman conjuntamente son, por ejemplo, - (CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, y forman un anillo con el nitrógeno amida. Por ejemplo, el compuesto puede tener la siguiente

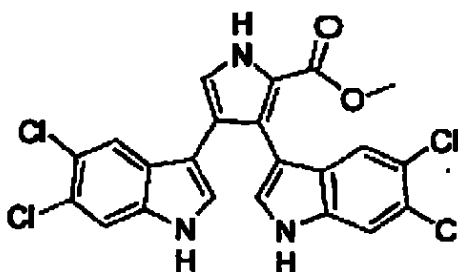
70

estructura de la Fórmula XXXI-B:



Fórmula XXXI-B

5 En otra modalidad, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula V:



Fórmula V

10

Ciertas modalidades proporcionan también sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de pro-droga del compuesto de la Fórmula I, incluyendo los compuestos de las Fórmulas II-IV, VI-XXI, Fórmulas XXII-XXVI, Fórmulas XXVII-
15 XXXI y la Fórmula V, y proporcionan métodos para obtener y purificar tales compuestos mediante los métodos descritos en la presente.

El término "éster de pro-droga", especialmente cuando se refiere a un éster de pro-droga del compuesto de
20 la Fórmula I sintetizado mediante los métodos descritos en la presente, se refiere a un derivado químico del compuesto que se transforma rápidamente in vivo para producir el compuesto, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre o tejidos internos. El término "éster de pro-droga" se
25 refiere a derivados de los compuestos descritos en la presente formados mediante la adición de cualquiera de diversos grupos éster o tioéster que se hidrolizan bajo

condiciones fisiológicas. Ejemplos de grupos de éster de pro-droga incluyen pivoiloximetil, acetoximetil, ftalidil, indanil, y metoximetil, y tioéster, así como otros grupos tales conocidos en la técnica, incluyendo un grupo (5-R-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo. Otras pro-drogas pueden prepararse preparando un tioéster correspondiente del compuesto, por ejemplo, reactivando con un tiol apropiado, tal como tiofenol, cisteína o derivados de los mismos, o propanotiol. Otros ejemplos de grupos de éster pro-droga pueden encontrarse, por ejemplo, T. Higuchi y V. Stella, en "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society (1975); y "Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application", editado por E. B. Roche, Pergamon Press: New York, 14-21 (1977) (que proporciona ejemplos de ésteres útiles como prodrogas para compuestos que contienen grupos carboxilo). Cada una de las referencias antes mencionadas se incorpora en la presente por la referencia en su totalidad.

El término "éster de pro-droga" como se utiliza en la presente, se refiere también a un derivado químico del compuesto que se transforma rápidamente in vivo para producir el compuesto, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre.

El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en la presente, y particularmente al referirse a una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto, incluyendo la Fórmula (I) y la Fórmula (II), sintetizado mediante los métodos descritos en la presente, se refiere a cualquier sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto, y preferentemente se refiere a una sal de

adición ácida de un compuesto. Ejemplos preferidos de sal farmacéuticamente aceptable son las sales de metal álcali (sodio o potasio), las sales de metal de tierra alcalina (calcio y magnesio), o sales de amonio derivadas de amoniaco o de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables, por ejemplo alquilamina C₁-C₇, ciclohexilamina, trietanolamina, etilenodiamina o tris-(hidroximetil)-aminometano. Con respecto a compuestos sintetizados mediante el método de esta modalidad que son aminas básicas, los ejemplos preferidos de sales farmacéuticamente aceptables son sales de adición ácida de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, ácido halico-hídrico, sulfúrico, fosfórico o alifático o ácido carboxílico o sulfónico aromático, por ejemplo ácido acético, succínico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, nicotínico, metanosulfónico, p-toluensulfónico, o naftalenosulfónico.

Las composiciones farmacéuticas preferidas descritas en la presente incluyen sales y ésteres de pro- droga farmacéuticamente aceptables del compuesto de la Fórmula (I) obtenidos y purificados mediante los métodos descritos en la presente. Por consiguiente, si la fabricación de las formulaciones farmacéuticas implica una íntima mezcla de los excipientes farmacéuticos y el ingrediente activo en su forma de sal, entonces se prefiere utilizar excipientes farmacéuticos que son no básicos, es decir, excipientes ya sea acídicos o neutros.

También se apreciará que la frase "compuestos y composiciones que comprenden el compuesto" o cualquier frase similar, significa que abarca compuestos en cualquier forma adecuada para el suministro farmacéutico, como se

74

trata en mayor detalle en la presente. Por ejemplo, en ciertas modalidades, los compuestos o composiciones que comprenden los mismos pueden incluir una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. En una 5 modalidad, los compuestos pueden utilizarse para tratar enfermedades microbiales. Se entiende que enfermedad cubre ampliamente enfermedades infecciosas, y también enfermedades autoinmunes, enfermedades no infecciosas, y condiciones crónicas. En una modalidad preferida, la 10 enfermedad se ocasiona por un microbio, tal como una bacteria. Los métodos de uso también pueden incluir las etapas de administrar un compuesto o composición que comprende el compuesto, a un individuo con una enfermedad infecciosa o cáncer. La enfermedad infecciosa puede ser, 15 por ejemplo, una ocasionada por Bacillus, tales como B. anthracis y B. cereus, o una ocasionada por bacterias gram negativas tales como E. coli. También podría ocasionarse por S. pneumoniae o S. pyogenes, H. influenzae, S. epidermidis o S. aureus, E. faecalis, E. faecium y lo 20 similar. El compuesto o composición puede administrarse con un vehículo, diluyente, excipiente y lo similar, farmacéuticamente aceptable.

El término "átomo de halógeno" como se utiliza en la presente, significa cualquiera de los átomos radio 25 estables de la columna 7 de la Tabla Periódica de Elementos, i.e., flúor, cloro, bromo, o yodo, siendo preferidos flúor y cloro.

El término "alquilo" como se utiliza en la presente, significa cualquier hidrocarburo saturado no 30 ramificado o ramificado, sustituido o no sustituido, siendo preferidos los hidrocarburos C₁-C₆ no ramificados,

76

saturados no sustituidos, siendo de mayor preferencia metilo, etilo, isobutilo, y ter-butilpropilo y pentilo. Entre los hidrocarburos saturados sustituidos, se prefieren hidrocarburos C₁-C₆ saturados mono- y di- y per-halógeno
5 sustituidos y los hidrocarburos amino-sustituidos, siendo de mayor preferencia perfluorometilo, perclorometilo, perfluoro-ter-butilo y percloro-ter-butilo.

El término "sustituido" tiene su significado ordinario, encontrado en numerosas patentes contemporáneas
10 de la técnica relacionada. Ver, por ejemplo, Patentes de E.U. Nos. 6,509,331; 6,506,787; 6,500,825; 5,922,683; 5,886,210; 5,874,443; y 6,350,759; todas las cuales se incorporan en la presente en su totalidad por la referencia. Específicamente, la definición de sustituido
15 es tan amplia como la proporcionada en la Patente de E.U. No. 6,509,331, que define el término "alquilo sustituido" de manera que se refiere a un grupo alquilo, preferentemente de 1 a 10 átomos de carbono, que tiene de 1 a 5 sustituyentes, y preferentemente de 1 a 3
20 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste de alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiacilamino, ciano, halógeno,
25 hidroxilo, carboxilo, carboxialquilo, ceto, tioceto, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterocíclico, heterocíclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, --SO-alquilo, --SO-alquilo sustituido, --SO-arilo, --SO-heteroarilo, --SO₂-
30 alquilo, --SO₂-alquilo sustituido, --SO₂-arilo, y --SO₂-heteroarilo. Las otras patentes antes listadas también

proporcionan definiciones estándar para el término "sustituido" muy comprendidas por los expertos en la técnica.

El término "cicloalquilo" se refiere a cualquier
5 anillo de hidrocarburo no aromático, preferentemente que tiene de cinco a doce átomos que comprenden el anillo. El término "acilo" se refiere a grupos alquilo o arilo derivados de un oxoácido, siendo preferido un grupo acetilo.

10 El término "alqueno" como se utiliza en la presente, significa cualquier hidrocarburo insaturado no ramificado o ramificado, sustituido o no sustituido incluyendo hidrocarburos poliinsaturados, siendo preferidos los hidrocarburos C_1-C_6 no sustituidos, no ramificados,
15 mono-insaturados y di-insaturados, y siendo de mayor preferencia los hidrocarburos di-halógeno sustituidos mono-insaturados. En las posiciones de R_1 y R_4 , del compuesto de la estructura (I) se prefiere particularmente un residuo *z*-isoprenil. El término "cicloalqueno" se refiere a
20 cualquier anillo de hidrocarburo aromático, teniendo preferentemente de cinco a doce átomos que comprenden el anillo.

Los términos "arilo", "arilo sustituido", "heteroarilo" y "heteroarilo sustituido", como se utilizan
25 en la presente, se refieren a anillos de hidrocarburo aromático, que tienen preferentemente cinco, seis o siete átomos, y de mayor preferencia que tienen seis átomos que comprenden el anillo. "Heteroarilo" y "heteroarilo sustituido", se refieren a anillos de hidrocarburo
30 aromático en los cuales al menos un hetero-átomo, e.g., átomo de oxígeno, azufre, o nitrógeno, se encuentra en el

anillo conjuntamente con al menos un átomo de carbono. Los arilos y heteroarilos sustituidos pueden sustituirse con cualquier sustituyente, incluyendo aquellos descritos anteriormente y aquellos conocidos en la técnica.

5 El término "alcoxi" se refiere a cualquier éter no ramificado, ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, siendo preferidos los éteres C_1-C_6 no ramificados, saturados, no sustituidos, siendo preferido metoxi, y también siendo preferidos los ésteres dimetilo, 10 dietilo, metil-isobutilo, y metil-ter-butilo. El término "cicloalcoxi" se refiere a cualquier anillo de hidrocarburo no aromático, teniendo preferentemente de cinco a doce átomos que comprenden el anillo. El término "alcoxi carbonilo" se refiere a cualquier alcoxi lineal, 15 ramificado, cíclico, saturado, insaturado, alifático, o aromático unido a un grupo carbonilo. Los ejemplos incluyen un grupo metoxycarbonilo, grupo etoxycarbonilo, grupo propiloxycarbonilo, grupo isopropiloxycarbonilo, grupo butoxycarbonilo, grupo s-butoxycarbonilo, grupo t- 20 butoxycarbonilo, grupo ciclopentiloxycarbonilo, grupo ciclohexiloxycarbonilo, grupo benciloxycarbonilo, grupo aliloxycarbonilo, grupo feniloxycarbonilo, grupo piridiloxycarbonilo y lo similar.

El término "amida" se refiere a cualquier 25 compuesto con la estructura " $-CONR_2$ ". Los grupos R (referidos individualmente como " R_1 " y " R_2 ") pueden ser el mismo o diferente. Los grupos R pueden incluir un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 saturado, alqueno C_1-C_6 insaturado, cicloalquilo, cicloalqueno, hidroxilo, alcoxi, 30 cicloalcoxi, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, fenilo, y grupos fenilo sustituido.

En algunas modalidades, el "-NR₂" comprende un anillo. Por ejemplo, un grupo R puede ser -(CH₂)₂- y el otro grupo R puede ser -(CH₂)₂- y los extremos de otra manera libres de los dos grupos R pueden enlazarse entre sí para formar un anillo de cinco miembros. De manera similar, en lugar de que los dos grupos R se encuentren directamente enlazados entre sí, pueden encontrarse enlazados a través de un grupo, por ejemplo R₁₀ para formar un anillo de 6 miembros. R₁₀ puede seleccionarse de CH₂, NH, O y S. Un ejemplo de esto se muestra en la Fórmula XXI-B.

El término, "alquil amina" o "aminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo que se asocia con una amina. Por tanto, los aminoalquilos pueden representarse mediante la fórmula (CH₂)_nNR₈R₉, en donde n puede ser cualquier entero, por ejemplo, de 1 a 6. Los grupos R (R₈ y R₉) pueden ser el mismo o diferente. Los grupos R pueden incluir un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ saturado, alqueno C₁-C₆ insaturado, cicloalquilo, cicloalqueno, hidroxilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, fenilo, y grupos fenilo sustituido. En algunas modalidades, como se describió anteriormente, el "-NR₈R₉" comprende un anillo. Un ejemplo de esto se muestra en la Fórmula XXVII-C.

El término carbohidrato se conoce en la técnica e incluye diversos azúcares. Ejemplos incluyen: glucomanan, goma xantan, pectina, guar, agar, glicosaminoglicanos, quitina, celulosa, glucosa, almidón, amilasa, amilopectina, maltosa, lactosa, sucrosa, trehalosa, celobiosa, azúcares amino, ácidos urónicos, glucitol, glucosamina, ácido glucorónico, D-glucosa, β-D-glucosa, α-D-glucosa, furanosas, piranosas, D-sedoheptulosa, hexosas, D-tagatosa,

D-fructosa, fructosa, galactosa, manosa, D-alosa, D-altrosa, D-glucosa, D-manosa, D-gulosa, D-idosa, D-galactosa, D-talosa, pentosas, tales como D-ribosa, D-arabinosa, D-xilosa, y D-lixosa, y etrosas, tales como, D-eritrosa y D-treosa. El término "azúcares" se refiere a sacáridos, tales como mono, di o tri sacáridos. Diversos azúcares ejemplares se listaron anteriormente bajo carbohidratos.

El término "asimétricamente sustituido" se refiere a un punto de simetría que va a través del grupo nitrógeno del pirrol y a través del enlace formado entre el carbono 3 y el carbono 4 del grupo prrol. La estructura tridimensional real del compuesto no se considera determinante si el compuesto es simétrico. Por tanto, por ejemplo, una sustitución R_4 sería asimétrica si la sustitución en la posición 5 del pirrol en la posición 2 del pirrol no fuera la misma. Como otro ejemplo, un compuesto con diferentes sustituciones R_3 y R_4 de ambos anillos de indol también sería asimétrico.

La frase "en donde un anillo puede incluir uno o más hetero-átomos adicionales" o una frase similar tal, indica una sustitución en los átomos que comprende la estructura del anillo en sí. Por tanto, estos pueden incluir sustituciones de los átomos que crean los anillos de indol o el anillo prrol. A menos que se denote de otra manera, la referencia a un "anillo" denotará el anillo de indol y/o prrol.

Los términos "puro", "purificado", "sustancialmente purificado" y "aislado" como se utilizan en la presente, se refieren al compuesto de la modalidad encontrándose libres de otros compuestos disímiles con los

cuales el compuesto, si se encuentra en su estado natural, se asociaría en su estado natural. En ciertas modalidades descrito como "puro", "purificado", "sustancialmente purificado" o "aislado" en la presente, el compuesto puede
5 comprender al menos 0.5% a 1%, 1% a 5%, 5% a 10%, 10% a 20%, 20% a 50%, 50% a 70%, 70% a 90%, 90% a 95%, 95% a 99% y 99% a 100%. En algunas modalidades, la cantidad del compuesto será de al menos 50% o 75% de la masa, por peso, de una muestra dada. En algunas modalidades, un producto
10 final de pirrol de bis-indol puede considerarse purificado si existe más del pirrol de bis-indol final en una muestra que lo que existe del pirrol de bis-indol inicial. Por tanto, si no existe pirrol de bis-indol inicial presente en una muestra, en esta modalidad, cualquier cantidad de un
15 pirrol de bis-indol será suficiente. Una "pureza funcional" es una medición de la cantidad de un compuesto particular en una muestra o producto en relación con otros compuestos en una muestra, que pueden impactar adversamente la función del compuesto. Por tanto, no se utilizarán
20 otros componentes en una muestra que no interfieran con la actividad del compuesto (e.g., agua), para determinar la pureza de una muestra o producto.

En algunas modalidades, se contemplan los productos creados mediante los métodos descritos en la
25 presente. Por tanto, en algunas modalidades, no es la presencia de una molécula con una estructura de una fórmula dada lo que es importante, sino el proceso descrito lo que da como resultado la creación de un producto con las propiedades deseadas.

30 A menos que se anote explícitamente, las frases "compuesto de la Fórmula #" y "compuesto #" son

intercambiables.

Los términos "derivado", "variante", u otro término similar se refieren a un compuesto que es un análogo del otro compuesto.

5 Ciertos compuestos de la Fórmula (I) pueden obtenerse y purificarse o pueden obtenerse a través de semi-síntesis a partir de modalidades purificadas como se describe en la presente.

Producción de Organismos

10 Un microorganismo que puede utilizarse para la producción de pirroles de bis-indol, es una cepa aislada de una muestra de sedimento marino colectada en Mission Bay, California. El cultivo (cepa NPS012745) se depositó en Enero 7, de 2004 con la American Type Culture Collection
15 (ATCC) en Rockville, MD y se le asignó el número de depósito de patente de la ATCC PTA-5748. El depósito de la ATCC cumple con todos los requerimientos del tratado de Budapest. El cultivo también se mantiene en y se encuentra disponible de Nereus Pharmaceutical Culture Collection en
20 10480 Wateridge Circle, San Diego, CA 92121. Además del microorganismo específico descrito en la presente, debe entenderse que los mutantes, tales como los producidos mediante el uso de mutágenos químicos o físicos incluyendo rayos X, etc., y los organismos cuya producción genética se
25 ha modificado mediante técnicas de biología molecular, también pueden cultivarse para producir compuestos de pirroles de bis-indol.

Fermentación de la cepa NPS012745

La producción de compuestos de pirroles de bis-indol de las Fórmulas II, III, IV, VI y XI puede llevarse a
30 cabo cultivando la cepa NPS012745 en un medio nutritivo

adecuado bajo las condiciones descritas en la presente, preferentemente bajo condiciones aeróbicas sumergidas, hasta detectar una cantidad sustancial de compuestos en la fermentación; cosechando mediante extracción de los
5 componentes activos del caldo de fermentación con un solvente adecuado; concentrando la solución que contiene los componentes deseados; después sometiendo el material concentrado a separación cromatográfica para aislar los compuestos de otros metabolitos también presentes en el
10 medio de cultivo.

La producción de compuestos puede lograrse a una temperatura que conduce al crecimiento satisfactorio del organismo producido, e.g., de 16 grados C a 40 grados C, pero es preferible conducir la fermentación a 22 grados C a
15 32 grados C. El medio acuoso puede incubarse durante un período de tiempo necesario para completar la producción de compuestos monitoreada por cromatografía líquida a alta presión (HPLC), preferentemente durante un período de aproximadamente 2 a 10 días, en un agitador giratorio
20 operando a aproximadamente 50 rpm a 300 rpm, preferentemente a 150 rpm a 250 rpm, por ejemplo.

El crecimiento de microorganismos puede lograrse por el experto en la técnica mediante el uso del medio apropiado. Ampliamente, las fuentes de carbono incluyen,
25 glucosa, fructosa, manosa, maltosa, galactosa, manitol y glicerol, otros azúcares y alcoholes de azúcar, almidones y otros carbohidratos, o derivados de carbohidratos tales como dextrano, cerelesa, así como nutrientes complejos tales como harina de avena, harina de maíz, mijo, maíz, y
30 lo similar. La cantidad exacta de la fuente de carbono utilizada en el medio dependerá en parte de los otros

ingredientes en el medio, pero puede utilizars satisfactoriamente una cantidad de carbohidrato entre 0.5 a 25 por ciento por peso del medio, por ejemplo. Estas fuentes de carbono pueden utilizarse individualmente o
5 pueden combinarse varias fuentes de carbono tales en el mismo medio, por ejemplo. Se prefieren ciertas fuentes de carbono como se describe a continuación.

Las fuentes de nitrógeno incluyen aminoácidos tales como glicina, arginina, treonina, metionina y lo
10 similar, sal de amonio, así como fuentes complejas tales como extractos de levadura, licores de maíz remojado, solubles de destilado, harina de soja, harina de semilla de algodón, harina de pescado, peptona y lo similar. Las diversas fuentes de nitrógeno pueden utilizarse solas o en
15 combinación en cantidades que fluctúan de 0.5 a 25 por ciento por peso del medio, por ejemplo.

Entre las sales nutritivas inorgánicas, que pueden incorporarse en el medio de cultivo, se encuentran las sales regulares capaces de producir iones de sodio,
20 potasio, magnesio, calcio, fosfato, sulfato, cloruro, carbonato y similares. También se incluyen metales de rastro tales como cobalto, manganeso, hierro, molibdeno, zinc, cadmio, y lo similar.

Lo siguiente es un protocolo de fermentación
25 ejemplar que puede utilizarse para preparar un lote de 10 l de organismos que incluye pirroles de bis-indol de las Fórmulas II, III, IV, VI y XI:

1. Inocular el cultivo inicial o el cultivo congelado en 10 ml de medio de cultivo e incubar a 28
30 grados C y a 250 rpm durante 3 días.

2. Transferir -5 ml del cultivo anterior en 100

ml de medio de cultivo en un matraz de 500 ml. Incubar los matraces a 28 grados C y a 250 rpm en un agitador giratorio durante 2 días.

3. Inocular 5 ml de cada segundo cultivo en 10 matraces de 500 ml conteniendo 100 ml de medio de cultivo. Incubar estos matraces a 28 grados C y a 250 rpm en un agitador giratorio durante 2 días.

4. Inocular 5 ml de cada tercer cultivo en 100 matraces de 500 ml conteniendo 100 ml del medio de producción. Incubar estos matraces a 28 grados C y a 250 rpm en un agitador giratorio durante 7 días.

5. Agitar el caldo de cultivo con 500 ml de acetona durante 15 minutos y después extraer con 10 l de EtOAc. El extracto se seca in vacuo en preparación para aislamiento de pirroles de bis-indol.

Los compuestos puros de las Fórmulas II, III, IV, VI, y XI pueden obtenerse mediante cromatografía HPLC como se describe abajo:

Columna:	ACE 5 C18-HL
Dimensiones:	15 cm X 21 mm ID
Relación de flujo:	14.5 ml/min
Detección:	290 nm
Solvente:	gradiente de 60% MeOH 40% H ₂ O a 100% MeOH (15 min).

Cincuenta mg del extracto crudo se disuelven en DMSO (900 µl) y esta solución se inyecta en la columna de HPLC. Esta solución se inyecta utilizando las condiciones de cromatografía HPLC antes descritas y los compuestos de interés se eluyen en el orden mostrado en la Figura 1. Las fracciones que contienen los pirroles de bis-indol pueden purificarse adicionalmente utilizando un método semi-

preparativo de HPLC descrito a continuación:

Columna: ACE 5 C18-HL
Dimensiones: 10 mm X 250 mm ID
Relación de flujo: 3 ml/min
5 Detección: UV DAD
Solvente: gradiente de 60% MeOH 40% H₂O
a 100% MeOH (20 min), o isocrático 65% MeOH 35% H₂O
conteniendo 0.1% de acetato de amonio.

Los productos naturales de pirrol de bis-indol
10 parcialmente purificados de las Fórmulas II, III, IV, VI y
XI pueden obtenerse como materiales puros utilizando las
condiciones antes descritas.

Biosíntesis dirigida

Una modalidad proporciona nuevos compuestos
15 antibióticos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, que
son análogos de-clorados; bromados; fluorados; o de
azatriptofán de los compuestos de la fórmula I producidos
mediante biosíntesis dirigida con el organismo de
producción de los compuestos de la Fórmula I o sus
20 mutantes. El proceso de fermentación se completa bajo
condiciones aeróbicas sumergidas en un medio acuoso que
contiene nutriente de carbono y nitrógeno durante un tiempo
suficiente para producir, por ejemplo, los nuevos
antibióticos de las Fórmulas IX, XV, XV', XVI, XVII, XVII,
25 XXV, XVIII, XIX, XIX', XX, XXI, XXI', XXIII, XXIV, XIII,
XIV, XXVI, y otros compuestos similares.

Formación mediante hidrólisis base de derivados

semisintéticos:

Una modalidad proporciona nuevos compuestos
30 antibióticos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, que
son derivados de ácido carboxílico de la Fórmula I

producidos mediante hidrólisis base de la Fórmula I, en donde uno de los sustituyentes es un éster. Este proceso puede producir, por ejemplo, compuestos de las Fórmulas VII, VIII y XII, sus sales y otros compuestos similares.

5 Determinación Estructural

La estructura de los compuestos purificados o derivados de otra manera puede elucidarse mediante diversos métodos, incluyendo NMR, MS, y UV. Las Figuras 2A-E proporcionan datos espectrales de estos métodos. La Figura 10 2 ilustra el espectro UV de los compuestos en acetonitrilo/H₂O. La Figura 2A ilustra el espectro UV del compuesto de la Fórmula III. La Figura 2B ilustra el espectro UV del compuesto de la Fórmula II. La Figura 2C ilustra el espectro UV del compuesto de la Fórmula VI. La 15 Figura 2D ilustra el espectro UV del compuesto de la Fórmula IX. La Figura 2E ilustra el espectro UV del compuesto de la Fórmula XII.

Los datos ¹H NMR para cada uno de estos compuestos se ilustra en la Tabla i. adicionalmente, la 20 Figura 3 ilustra el espectro ¹H NMR de varios de los diversos compuestos. La Figura 3A ilustra el espectro ¹H NMR del compuesto de la Fórmula XI en CD₂Cl₂. La Figura 3B ilustra el espectro ¹H NMR del compuesto de la Fórmula XIII en DMSO-d₆. La Figura 3C ilustra el espectro ¹H NMR del 25 compuesto de la Fórmula XIV en DMSO-d₆. La Figura 3D ilustra el espectro ¹H NMR del compuesto de la Fórmula XV' en CD₂Cl₂. La Figura 3E ilustra el espectro ¹H NMR del compuesto de la Fórmula XVI en CD₂Cl₂. La Figura 3F ilustra el espectro ¹H NMR del compuesto de la Fórmula XVII en CD₂Cl₂. La Figura 3G ilustra el espectro ¹H NMR del 30 compuesto de la Fórmula XVIII en CD₂Cl₂. La Figura 3H

67

ilustra el espectro ¹H NMR del compuesto de la Fórmula XX en CD₂Cl₂. La Figura 3I ilustra el espectro ¹H NMR del compuesto de la Fórmula XXII en CD₂Cl₂. La Figura 3J ilustra el espectro ¹H NMR del compuesto de la Fórmula
5 XXIII en CD₂Cl₂. La Figura 3K ilustra el espectro ¹H NMR del compuesto de la Fórmula XXIV en CD₂Cl₂. La Figura 3L ilustra el espectro ¹H NMR del compuesto de la Fórmula XXV en CD₂Cl₂. La Figura 3M ilustra el espectro ¹H NMR del compuesto de la Fórmula XXVI en DMSO-d₆.

10 Los datos ¹³C NMR para cada uno de los compuestos de las Fórmulas II, III, IV, VI, y XII se encuentran en la Tabla 2.

Tabla 1 de Asignación ¹H NMR

Pos		*δ ¹ H (ppm) int, mult, J (Hz)	*δ ¹ H (ppm) int, mult, J (Hz)	*δ ¹ H (ppm) int, mult, J (Hz)
		Fórmula III	Fórmula II	Fórmula XII
1	NH	9.436 1H, br	9.398 1H, br	9.506 1H, br
5	7.309	1H, d, 3.1	7.284 1H, d, 3.5	7.369 1H, d, 3.1
7	3.687	3H, s	3.693 3H, s	
1'	NH	8.363 1H, br	8.348 1H, br	8.435 1H, br
2'	7.183	1H, d, 2.5	7.171 1H, d, 2.5	7.244 1H, d, 2.5
4'	7.192	1H, dd, 2.5, 0.6	7.187 1H, dd, 2.0, 0.5	7.230 1H, d, 1.9
6'	7.069	1H, dd, 8.5, 2.5	7.070 1H, ddd, 8.5, 2.0, 0.5	7.109 1H, dd, 8.6, 2.0
7'	7.312	1H, dd, 8.5, 0.6	7.306 1H, dd, 8.5, 0.5	7.335 1H, d, 8.6
1''	NH 8.130	1H, br	8.121 1H, br	8.144 1H, br
2''	6.791	1H, d, 2.5	6.830 1H, d, 2.5	6.806 1H, d, 2.5
4''	7.472	1H, ddd, 1.9, 0.6, 0.6	7.510 1H, d, 0.6	7.539 1H, s
6''	7.077	1H, dd, 8.5, 2.5		
7''	7.251	1H, dd, 8.5, 0.6	7.426 1H, d, 0.6	7.432 1H, s

*valores δ ¹H referidos al solvente interno para CD₂Cl₂ a
15 5.320 ppm

789

Pos		*δ ¹ H (ppm) int, mult, J (Hz)	*δ ¹ H (ppm) int, mult, J (Hz)	*δ ¹ H (ppm) int, mult, J (Hz)
		Fórmula IV	Fórmula VI	Fórmula IX
1	NH 8.539	1H, br	10.011 1H, br	9.979 1H, br
5	7.082	2H, d, 3.0		
7			3.734 6H, s	3.703 6H, s
1'	NH 8.180	2H, br	8.243 2H, br	8.145 2H, br
2'	7.000	2H, d, 2.5	7.042 2H, d, 2.7	6.972 2H, d, 2.0
4'	7.567	2H, s	7.149 2H, d, 1.8	7.198 2H, d, 8.0
5'				6.904 2H, dd, 7.5
6'			7.028 2H, dd, 8.6, 2.0	7.072 2H, dd, 7.5, 8.0
7'	7.489 2H, s		7.239 2H, d, 8.6	7.287 2H, d, 8.0

*valores δ ¹H referidos al solvente interno para CD₂Cl₂ a 5.320 ppm

5

Tabla 2

Tabla de Asignación ¹³C NMR

	Fórmula III	Fórmula II	Fórmula IV	Fórmula XII	Fórmula VI
Pos	δ ¹³ C* (ppm)	δ ¹³ C* (ppm)	δ ¹³ C* (ppm)	δ ¹³ C* (ppm)	δ ¹³ C* (ppm)
2	120.897	120.973	117.682	119.475	124.48**
3	121.573	121.597	115.691	121.443	122.96**
4	120.314	119.869		119.652	
5	120.997	120.949		121.390	
6	161.437	161.343		162.045	160.82
7	51.441	51.464			51.96
2'	126.237	126.250	124.794	125.616	126.47
3'	110.017	109.864	111.959	108.353	109.02
3a'	129.153	129.052	127.474	128.125	129.05
4'	120.052	119.996	121.585	119.055	119.86
5'	125.399	125.454	125.761	125.159	125.49
6'	122.186	122.257	123.794	122.021	122.19
7'	112.465	112.504	112.880	111.958	112.39
7a'	134.532	134.522	135.278	133.881	134.23
2''	124.191	124.693		123.860	

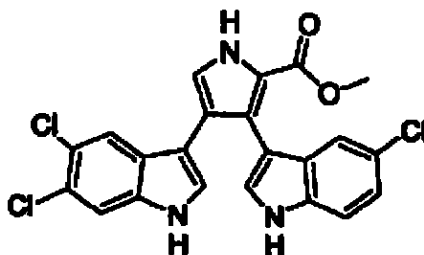
3''	110.491	110.705		109.576	
3a''	128.235	126.954		126.070	
4''	119.438	121.139		120.272	
5''	125.631	125.719		125.061	
6''	122.390	123.848		123.188	
7''	112.480	112.840		112.100	
7a''	134.55	134.954		134.154	

*valores δ ^{13}C referidos al solvente interno para CD_2Cl_2 a 53.800 ppm

**Las señales pueden intercambiarse debido a la falta de correlaciones HMBC para la asignación.

5 Además, al utilizar espectrometría UV y espectrometría de masa, las asignaciones estructurales pueden elucidarse para diferentes modalidades de los compuestos relevantes. La siguiente sección incluye ejemplos de estructuras de cada uno de tales datos y los
10 datos relevantes para varios diferentes compuestos de pirrol de bis-indol.

Para el compuesto de la Fórmula II:



15

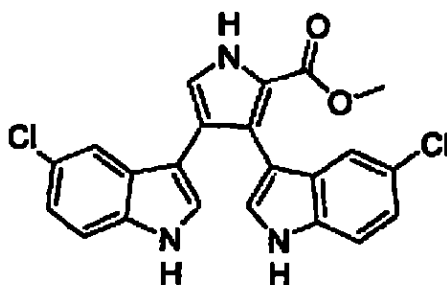
Fórmula II

Espectrometría UV (acetonitrilo/ H_2O) λ_{max} = 231,292 nm.

Espectrometría de masa: HRESI MS $\text{M}+\text{Na}$ = 480.0059

20 Δ_{calc} $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_3\text{Na}$ (480.0049) = 1.9 ppm

Para el compuesto de la Fórmula III:

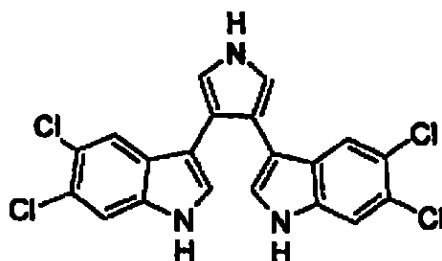


Fórmula III

Espectrometría UV (acetonitrilo/H₂O) $\lambda_{\max}$ =
5 230,290 nm.

Espectrometría de masa: HRESI MS M+Na = 424.0612
 Δ_{calc} C₂₂H₁₆N₃O₂Cl₂ (424.0620) = 0.7 ppm

Para el compuesto de la Fórmula IV:



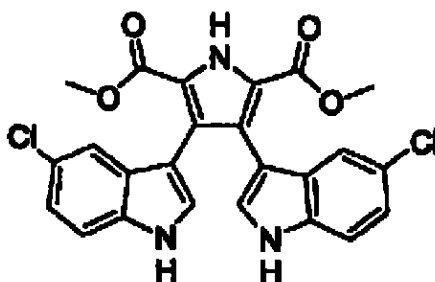
10

Fórmula IV

Espectrometría UV (acetonitrilo/H₂O) $\lambda_{\max}$ =
239,299 nm.

15 Espectrometría de masa: HRESI MS M+Na = 433.9771
 Δ_{calc} C₂₀H₁₂N₃Cl₄ (433.9785) = 3.4 ppm

Para el compuesto de la Fórmula VI:



20

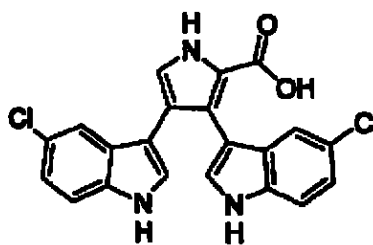
Fórmula VI

Espectrometría UV (acetonitrilo/H₂O) $\lambda_{\max}$ =
229,262 sh 300.

Espectrometría de masa: HRESI MS M+H = 482.0657

$\Delta_{\text{calc}} \text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}_2$ (482.0674) = 3.7 ppm

Para el compuesto de la Fórmula VII:



Fórmula VII

5

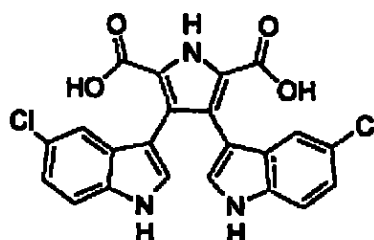
Espectrometría UV (acetonitrilo/ H_2O) λ_{max} = 230,290.

Espectrometría de masa: HRESI MS $\text{M}+\text{H}$ = 410.0453

$\Delta_{\text{calc}} \text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2$ (410.0463) = 2.4 ppm

10

Para el compuesto de la Fórmula VIII:



Fórmula VIII

15

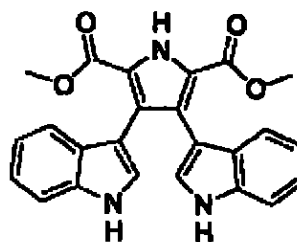
Espectrometría UV (acetonitrilo/ H_2O) λ_{max} = 230,265, sh 300.

Espectrometría de masa: HRESI MS $\text{M}+\text{H}$ = 454.0355

$\Delta_{\text{calc}} \text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}_2$ (454.0361) = 1.5 ppm

Para el compuesto de la Fórmula IX:

20



Fórmula IX

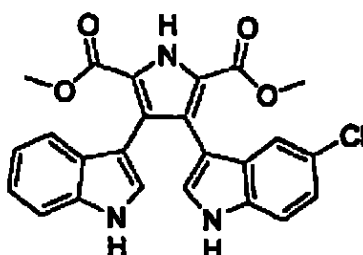
Espectrometría UV (acetonitrilo/ H_2O) λ_{max} =

25 225,269, sh 321.

Espectrometría de masa: HRESI MS $\text{M}+\text{H}$ = 414.1449

$$\Delta_{\text{calc}} \text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4 \text{ (414.1454)} = 1.2 \text{ ppm}$$

Para el compuesto de la Fórmula XI:



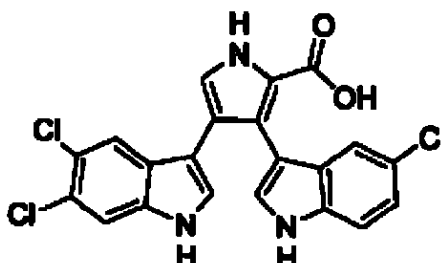
5

Fórmula XI

Espectrometría UV (acetonitrilo/H₂O, ácido fórmico al 0.05%) λ_{max} = 224,266 nm. HRESI MS M+H = 448.1068 $\Delta_{\text{calc}} \text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}$ (448.1064) = 0.7 ppm

10

Para el compuesto de la Fórmula XII:



Fórmula XII

15

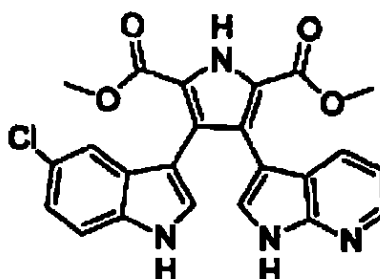
Espectrometría UV (acetonitrilo/H₂O) λ_{max} = 231,291.

Espectrometría de masa: HRESI MS M+H = 444.0085

$$\Delta_{\text{calc}} \text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2 \text{ (444.0073)} = 2.7 \text{ ppm}$$

Para el compuesto de la Fórmula XIII:

20



Fórmula XIII

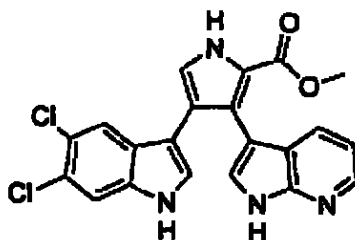
Espectrometría UV (acetonitrilo/H₂O) λ_{max} =

25 230,292 sh 245.

Espectrometría de masa: HRESI MS M+H = 449.1018

Δ_{calc} C₂₃H₁₈N₄O₄Cl (449.1017) = 0.3 ppm

Para el compuesto de la Fórmula XIV:



5

Fórmula XIV pag. 46

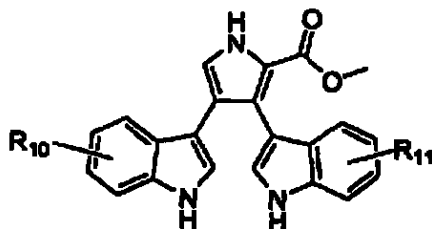
Espectrometría UV (acetonitrilo/H₂O) λ_{max} =

10 229,290.

Espectrometría de masa: HRESI MS M+H = 425.0567

Δ_{calc} C₂₁H₁₅N₄O₂Cl₂ (425.2670) = 1.2 ppm

Para el compuesto de la Fórmula XV':



15

Fórmula XV' pag. 46

Espectrometría UV (acetonitrilo/H₂O) λ_{max} =

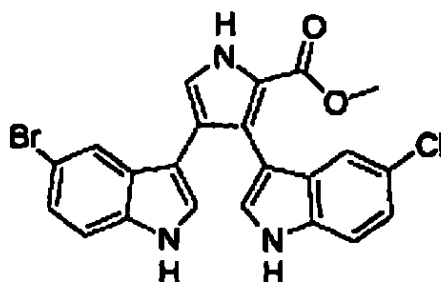
231,292.

20 Espectrometría de masa: HRESI MS M+Na = 468.0132

Δ_{calc} C₂₂H₁₆N₃O₂ClBr (468.0114) = 3.8 ppm

En la Fórmula XV', R₁₀ puede ser un solo bromo o un solo cloro aunque R₁₁ será el otro ya sea del bromo o el cloro. Por ejemplo, en una modalidad, la Fórmula XV' es la

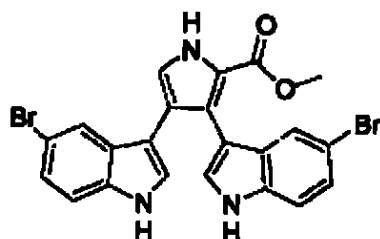
25 mostrada en la Fórmula XV:



Fórmula XV

Para el compuesto de la Fórmula XVI:

5



Fórmula XVI

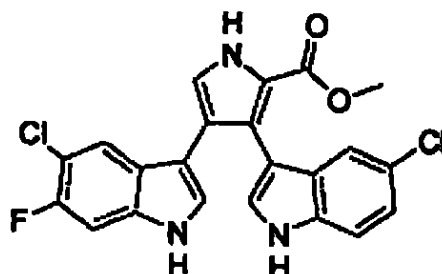
Espectrometría UV (acetonitrilo/H₂O) λ_{max} =

10 230,290.

Espectrometría de masa: HRESI MS M+H = 511.9616

Δ_{calc} C₂₂H₁₆N₃O₂Br₂ (511.9609) = 1.4 ppm

Para el compuesto de la Fórmula XVII:



15

Fórmula XVII

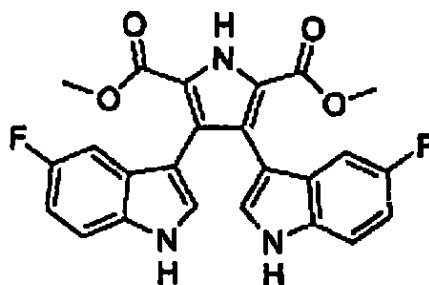
Espectrometría UV (acetonitrilo/H₂O) λ_{max} =

231,291.

20 Espectrometría de masa: HRESI MS M+H = 442.0541

Δ_{calc} C₂₂H₁₅N₃O₂FCl₂ (442.0525) = 3.5 ppm

Para el compuesto de la Fórmula XVIII:



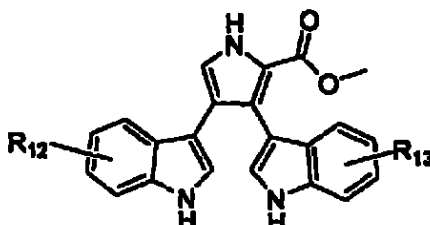
Fórmula XVIII

Espectrometría UV (acetonitrilo/H₂O) $\lambda_{\max}$ = 224,268, sh 338.

5 Espectrometría de masa: HRESI MS M+H = 450.1279

Δ_{calc} C₂₄H₁₈N₃O₄F₂ (450.1265) = 3.1 ppm

Para el compuesto de la Fórmula XIX':



Fórmula XIX'

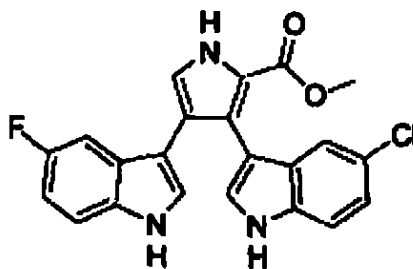
10

Espectrometría UV (acetonitrilo/H₂O) $\lambda_{\max}$ = 230,291.

Espectrometría de masa: HRESI MS M+H = 408.0907

Δ_{calc} C₂₂H₁₆N₃O₂ClF (408.0915) = 2.1 ppm

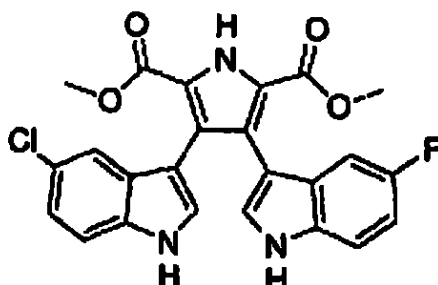
15 En la Fórmula XIX', R₁₂ puede ser un solo flúor, un solo cloro, ambos o ninguno, aunque R₁₃ será correspondientemente un cloro, un flúor, ninguno o ambos. Por ejemplo, en una modalidad, la Fórmula XIX' es la mostrada en la Fórmula XIX:



Fórmula XIX

20

Para el compuesto de la Fórmula XX:



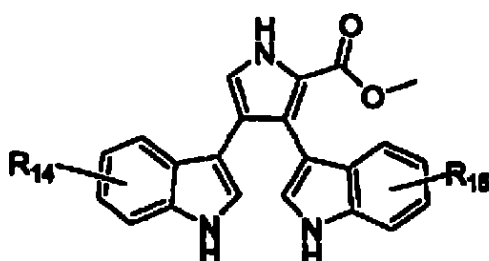
Fórmula XX

Espectrometría UV (acetonitrilo/H₂O) λ_{max} =
5 228,268, sh 340.

Espectrometría de masa: HRESI MS M+H = 466.0966

Δ_{calc} C₂₄H₁₈N₃O₄ClF (466.0970) = 0.9 ppm

Para el compuesto de la Fórmula XXI':



10

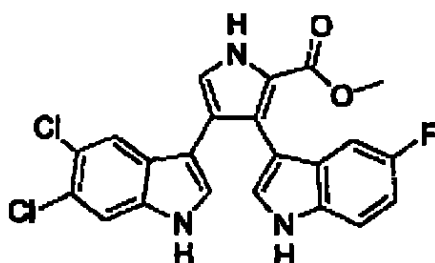
Fórmula XXI'

Espectrometría UV (acetonitrilo/H₂O) λ_{max} =
230,291.

Espectrometría de masa: HRESI MS M+H = 442.0510

15 Δ_{calc} C₂₂H₁₅N₃O₂FC₂ (442.0525) = 3.4 ppm

En la Fórmula XXI', R₁₄ puede ser ya sea dos cloros, un solo flúor, todos los tres sustituyentes, o un sustituyente no halógeno, siendo R₁₅ un flúor, dos cloros, ninguno, o ambos, respectivamente. Por ejemplo, en una
20 modalidad, la Fórmula XXI' es la mostrada en la Fórmula XXI:

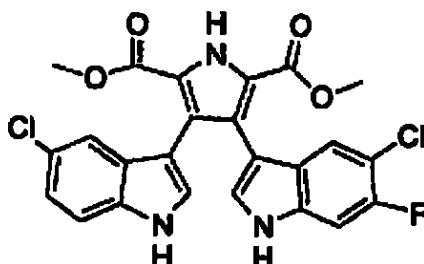


Fórmula XXI

97

Adicionalmente, la síntesis del compuesto de la Fórmula XXI también puede dar como resultado una composición que comprende sustancias adicionales así como la sustancia de la Fórmula XXI'.

5 Para el compuesto de la Fórmula XXII:



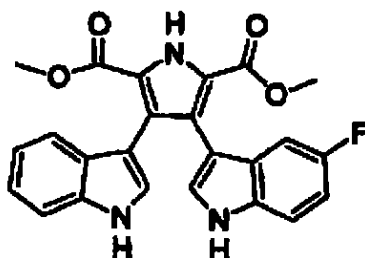
Fórmula XXII

10 Espectrometría UV (acetonitrilo/H₂O) $\lambda_{\max}$ = 229,262, sh 300.

HRESI MS M+H = 500.0588 Δ_{calc} C₂₄H₁₇N₃O₄FCl₂ (500.0580) = 1.5 ppm

Para el compuesto de la Fórmula XXIII:

15



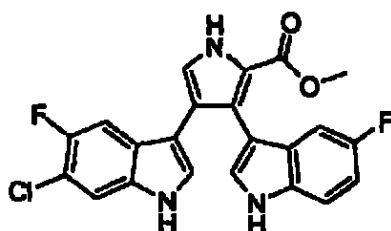
Fórmula XXIII

20 Espectrometría UV (acetonitrilo/H₂O) $\lambda_{\max}$ = 223,268, sh 321.

HRESI MS M+H = 432.1350 Δ_{calc} C₂₄H₁₉N₃O₄F (432.1360) = 2.1 ppm

Para el compuesto de la Fórmula XXIV:

25



Fórmula XXIV

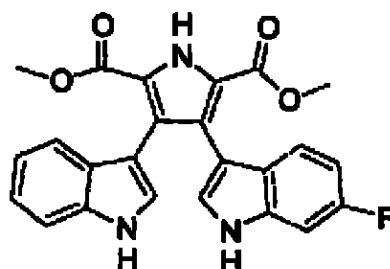
98

98

Espectrometría UV (acetonitrilo/H₂O) $\lambda_{\max}$ =
277,290 nm.

HRESI MS M+H = 426.0819 Δ_{calc} C₂₂H₁₅N₃O₂F₂Cl₂
(426.0821) = 0.3 ppm

5 Para el compuesto de la Fórmula XXV:



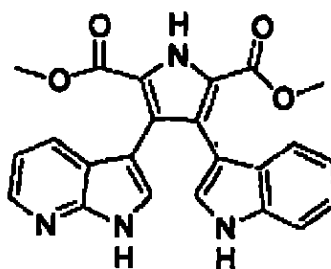
Fórmula XXV

10 Espectrometría UV (acetonitrilo/H₂O) $\lambda_{\max}$ =
224,270, sh 320.

HRESI MS M+H = 432.1349 Δ_{calc} C₂₄H₁₉N₃O₄F (432.1360)
= 2.4 ppm

Para el compuesto de la Fórmula XXVI:

15



Fórmula XXVI

Espectrometría UV (acetonitrilo peso/ácido
20 fórmico al 0.05%/H₂O peso/ácido fórmico al 0.05%) $\lambda_{\max}$ =
223,272.

HRESI MS M+H = 415.1402 Δ_{calc} C₂₃H₁₉N₄O₄ (415.1406)
= 1.0 ppm

Los compuestos se caracterizan por las
25 propiedades anteriores y tienen estructuras que pueden
elucidarse utilizando los datos descritos anteriormente y
en los Ejemplos.

100

Composiciones Farmacéuticas

En una modalidad, los compuestos descritos en la presente se utilizan en composiciones farmacéuticas. Los compuestos opcionalmente pueden y preferentemente se producen mediante los métodos descritos en la presente. Los compuestos pueden utilizarse, por ejemplo, en composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable preparado para almacenamiento y subsecuente administración. Las modalidades también se refieren a una cantidad farmacéuticamente efectiva de los productos y compuestos antes descritos en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los vehículos o diluyentes aceptables para uso terapéutico son muy conocidos en la técnica farmacéutica, y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A.R. Gennaro edit. 1985), que se incorpora en la presente por la referencia en su totalidad. Pueden proporcionarse preservativos, estabilizadores, colorantes e incluso agentes saborizantes en la composición farmacéutica. Por ejemplo, puede agregarse benzoato de sodio, ácido ascórbico, y ésteres de ácido p-hidroxibenzoico como preservativos. Además, pueden utilizarse antioxidantes y agentes de suspensión.

Los pirroles de bis-indol y composiciones análogas pueden formularse y utilizarse como tabletas, cápsulas, o elíxires para administración oral; supositorios para administración rectal; soluciones estériles, suspensiones para administración inyectable; parches para administración transdérmica, y depósitos sub-dérmicos y lo similar. Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones

401

líquidas, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquido previo a la inyección, o como emulsiones. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, salina, dextrosa, manitol, lactosa, lecitina, 5 albúmina, glutamato de sodio, hidrocloreto de cisteína y lo similar. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas inyectables pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes, agentes amortiguadores de pH y lo 10 similar. Si se desea, pueden utilizarse preparaciones mejoradoras de absorción (por ejemplo, liposomas).

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. 15 Adicionalmente, pueden prepararse suspensiones de los compuestos activos como suspensiones oleaginosas para inyección apropiadas. Los solventes o vehículos lipofílicos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de ajonjolí, u otros aceites orgánicos tales como 20 aceites de soja, de uva o almendra, o ésteres sintéticos de ácido graso, tales como etil oleato o triglicéridos o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, 25 sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión puede contener también estabilizadores o agentes adecuados que incrementan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

Las preparaciones farmacéuticas para uso oral 30 pueden obtenerse combinando los compuestos activos con un excipiente sólido, opcionalmente pulverizando la mezcla

101

resultante y procesando la mezcla de gránulos después de
agregar los auxiliares adecuados, si se desea, para obtener
tabletas o núcleos de pastillas. Los excipientes adecuados
son, en particular, rellenos tales como azúcares,
5 incluyendo lactosa, sucrosa, manitol, o sorbitol;
preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón
de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de
patata, gelatina, goma tragacanto, metil ~~celulosa~~,
hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetilcelulosa de sodio
10 y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, pueden
agregarse agentes de desintegración, tales como la
polivinil pirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o
una sal de los mismos tal como alginato de sodio. Los
núcleos de pastillas se proveen con recubrimientos
15 adecuados. Para este propósito, pueden utilizarse
soluciones concentradas de azúcar, que opcionalmente pueden
contener goma arábiga, talco, polivinil pirrolidona, gel
carbopol, polietilen glicol, y/o dióxido de titanio,
soluciones de laca y solventes orgánicos adecuados o
20 mezclas de solventes. Puede agregarse a los recubrimientos
de tabletas o pastillas colorantes o pigmentos para
identificación o para caracterizar diferentes combinaciones
de dosis de compuesto activo. Para este propósito, pueden
utilizarse soluciones concentradas de azúcar, que pueden
25 contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinil
pirrolidona, gel carbopol, polietilen glicol, y/o dióxido
de titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos
adecuados o mezclas de solventes. Puede agregarse a los
recubrimientos de tabletas o pastillas colorantes o
30 pigmentos para identificación o para caracterizar
diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

103

Tales formulaciones pueden elaborarse utilizando métodos conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, Patentes de E.U. Nos. 5,733,888 (composiciones inyectables); 5,726,181 (compuestos de baja solución en agua); 5,707,641 (proteínas o péptidos terapéuticamente activos); 5,667,809 (agentes lipofílicos); 5,576,012 (agentes poliméricos de solubilización); 5,707,615 (formulaciones anti virales); 5,683,676 (medicamentos en partículas); 5,654,286 (formulaciones tópicas); 5,688,529 (suspensiones orales); 5,445,829 (formulaciones de liberación extensa); 5,653,987 (formulaciones líquidas); 5,641,515 (formulaciones de liberación controlada) y 5,601,845 (formulaciones esferoides); todas las cuales se incorporan en la presente por la referencia en su totalidad.

Además se describen en la presente diversas composiciones farmacéuticas muy conocidas en la técnica farmacéutica para usos que incluyen suministro intraocular, intranasal e intraauricular. Las formulaciones farmacéuticas incluyen soluciones oftálmicas acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua, tales como gotas oftálmicas, o en goma de gel (Shedden et al., Clin. Ther., 23(3):440-50 (2001)) o hidrogeles (Mayer et al., Ophthalmologica, 210(2):101-3 (1996)); ungüentos oftálmicos; suspensiones oftálmicas, tales como micro partículas, pequeñas partículas poliméricas que contienen drogas suspendidas en un medio de vehículo líquido (Joshi, A. 1994 J. Ocul. Pharmacol. 10:29-45), formulaciones solubles en lípidos (Alm et al., Prog. Clin. Biol. Res., 312:447-58 (1989)), y microesferas (Mordenti, Toxicol. Sci. 52(1):101-6 (1991)); e insertos oculares. Todas las referencias antes mencionadas, se incorporan en la presente

por la referencia en su totalidad. Tales formulaciones farmacéuticas adecuadas se formulan más frecuentemente y preferentemente para ser estériles, isotónicas y amortiguadas para estabilidad y comodidad. Las composiciones farmacéuticas también pueden incluir gotas y rocíos frecuentemente preparados para estimular en muchos aspectos las secreciones nasales para asegurar el mantenimiento de una acción ciliar normal. Como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing, 18ª edición), que se incorpora en la presente por la referencia en su totalidad, y muy conocido para los expertos en la técnica, las formulaciones adecuadas son más frecuentemente y preferentemente isotónicas, ligeramente amortiguadas para mantener un pH de 5.5 a 6.5, y más frecuentemente y preferentemente incluyen preservativos antimicrobianos y estabilizadores de droga apropiados. Las formulaciones farmacéuticas para suministro intraauricular incluyen suspensiones y ungüentos para aplicación tópica en el oído. Los solventes comunes para tales formulaciones óticas incluyen glicerina y agua.

Al utilizarse como un compuesto antimicrobiano, el compuesto de la Fórmula (I) o las composiciones que incluyen la Fórmula (I) pueden administrarse ya sea por vías orales o no orales. Cuando se administra oralmente, puede administrarse en forma de cápsula, tableta, gránulos, rocío, jarabe u otra tal. Cuando se administra no oralmente, puede administrarse como una suspensión acuosa, una preparación oleaginosa o lo similar, o como goteo, supositorio, pomada, ungüento o lo similar, cuando se administra a través de inyección, de manera subcutánea, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular o lo similar.

104

En una modalidad, los antimicrobianos pueden mezclarse con sustancias adicionales para mejorar su efectividad. En una modalidad, el antimicrobiano se combina con un antimicrobiano adicional. En otra
5 modalidad, el antimicrobiano se combina con una droga o medicamento que ayuda a un paciente que toma antimicrobianos.

Métodos de Administración

En una modalidad alternativa, los compuestos
10 químicos descritos y las composiciones farmacéuticas descritas se administran mediante un método particular como un antimicrobiano. Tales métodos incluyen, entre otros,
(a) administración a través de vías orales, cuya administración incluye la administración en forma de
15 cápsula, tableta, gránulos, rocío, jarabe, u otras tales;
(b) administración a través de vías no orales, cuya administración incluye la administración como una suspensión acuosa, una preparación oleaginoso o lo similar como un goteo, supositorio, pomada, ungüento o lo similar;
20 administración a través de inyección de manera subcutánea, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, intradérmica o lo similar; así como (c) administración tópica, (d) administración rectal, o (e) administración vaginal, como lo consideren apropiado los expertos en la técnica para
25 poner en contacto el compuesto de la presente modalidad con el tejido vivo; y (f) administración a través de formulaciones de liberación controlada, formulaciones de depósito, y suministro por bomba de infusión. Como ejemplos adicionales de tales modos de administración y
30 como descripción adicional de los modos de administración, se describen en la presente diversos métodos para la

1126

administración de los compuestos químicos y composiciones farmacéuticas descritas incluyendo modos de administración a través de vías intraoculares, intranasales e intraauriculares.

5 La cantidad farmacéuticamente efectiva de los pirroles bis-indoolo y composiciones análogas, requerida como dosis, dependerá de la vía de administración, el tipo de animal, incluyendo humano, que se trata, y las características físicas del animal específico bajo
10 consideración. La dosis puede diseñarse para lograr un efecto deseado, pero dependerá de factores tales como el peso, dieta, medicación concurrente y otros factores que reconocerán los expertos en la técnica médica.

 En la práctica de los métodos de la modalidad,
15 los productos o composiciones pueden utilizarse solos o en combinación entre sí, o en combinación con otros agentes terapéuticos o diagnósticos. Estos productos pueden utilizarse in vivo, ordinariamente en un mamífero, preferentemente en un humano, o in vitro. Al emplearlos in
20 vivo, los productos o composiciones pueden administrarse al mamífero en una variedad de formas, incluyendo de manera parenteral, intravenosa, subcutánea, intramuscular, colónica, rectal, vaginal, nasal o intraperitoneal, empleando una variedad de formas de dosis. Tales métodos
25 también pueden aplicarse para probar la actividad química in vivo.

 Como será claramente aparente para el experto en la técnica, la dosis in vivo útil que va a administrarse y el modo de administración particular variarán dependiendo
30 de la edad, peso y especie de mamífero tratada, los compuestos empleados, y el uso específico para el cual se



emplean estos compuestos. La determinación de los niveles de dosis efectivos, es decir, los niveles de dosis necesarios para lograr el resultado deseado, pueden lograrse por el experto en la técnica utilizando métodos farmacológicos de rutina. Típicamente, las aplicaciones clínicas a humanos de los productos se inician en niveles de dosis más bajos, incrementando el nivel de dosis hasta lograr el efecto deseado. Alternativamente, también pueden utilizarse estudios in vitro aceptables para establecer las dosis útiles y vías de administración de las composiciones identificadas por los presentes métodos utilizando métodos farmacológicos establecidos.

En estudios de animales no humanos, las aplicaciones de productos potenciales se inician a niveles de dosis más altas, disminuyendo la dosis hasta ya no lograr el efecto deseado o hasta desaparecer los efectos secundarios adversos. La dosis puede variar ampliamente, dependiendo de los efectos deseados y de la indicación terapéutica. Típicamente, las dosis pueden ser de entre aproximadamente 10 microgramos/kg y 100 mg/kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 100 microgramos/kg y 10 mg/kg de peso corporal. Alternativamente, las dosis pueden basarse y calcularse de acuerdo al área de superficie del paciente, como lo entienden los expertos en la técnica. La administración es preferentemente oral en una base diaria o dos veces diarias.

La formulación exacta, vía de administración y dosis puede seleccionarse por el médico individual en vista de la condición del paciente. Ver, por ejemplo, Fingl et al., en The Pharmacological Basis of Therapeutics, 1975,

728

107

que se incorpora en la presente por la referencia en su totalidad. Debe notarse que el médico que atiende sabrá cómo y cuándo finalizar, interrumpir o ajustar la administración debido a la toxicidad, o a la disfunción del
5 órgano. Por el contrario, el médico que atiende también sabrá ajustar el tratamiento a mayores niveles si la respuesta clínica no fuera adecuada (evitando la toxicidad). La magnitud de una dosis administrada en el manejo del trastorno de interés, variará con la severidad
10 de la condición que se trata y con la vía de administración. La severidad de la condición, por ejemplo, puede evaluarse en parte, por medio de métodos de pronóstico estándar. Además, la dosis, y tal vez la frecuencia de la dosis, variará también de acuerdo con la
15 edad, el peso corporal, y la respuesta del paciente individual. Puede utilizarse un programa comparable al antes tratado en medicina veterinaria.

Dependiendo de las condiciones específicas que van a tratarse, tales agentes pueden formularse y
20 administrarse sistémica o localmente. Puede encontrarse una variedad de técnicas para formulación y administración en Remington's Pharmaceutical Sciences 18^a ed., Mack Publishing Co., Easton PA (1990), que se incorpora en la presente por la referencia en su totalidad. Las vías de
25 administración adecuadas pueden incluir administración oral, rectal, transdérmica, vaginal, transmucosa, o intestinal; suministro parenteral, incluyendo inyecciones intramusculares, subcutáneas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas,
30 intravenosas, intraperitoneales, intranasales o intraoculares.

109

Para inyección, los agentes de la modalidad pueden formularse en soluciones acuosas, preferentemente en amortiguadores fisiológicamente compatibles tales como la solución de Hank, solución de Ringer, o amortiguador de salina fisiológica. Para tal administración transmucosa, se utilizan en la formulación penetrantes apropiados para penetrar la barrera. Tales penetrantes se conocen generalmente en la técnica. El uso de vehículos farmacéuticamente aceptables para formular los compuestos descritos en la presente para la práctica de la modalidad en dosis adecuadas para administración sistémica, se encuentra dentro del alcance de la modalidad. Con la selección apropiada del vehículo y la práctica de fabricación adecuada, las composiciones descritas en la presente, en particular aquellas formuladas como soluciones, pueden administrarse parenteralmente, tal como mediante inyección intravenosa. Los compuestos pueden formularse fácilmente utilizando vehículos farmacéuticamente aceptables muy conocidos en la técnica en dosis adecuadas para administración oral. Tales vehículos permiten formular los compuestos de la modalidad como tabletas, píldoras, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, mezclas, suspensiones y lo similar para ingestión oral por el paciente que se trata.

Los agentes que se pretende administrar de manera intracelular pueden administrarse utilizando técnicas muy conocidas por los de experiencia ordinaria en la técnica. por ejemplo, tales agentes pueden encapsularse en liposomas, después administrarse como se describió anteriormente. Todas las moléculas presentes en una solución acuosa en el momento de la formación del liposoma

7/12

se incorporan en el interior acuoso. El contenido liposomal se protege desde el micro ambiente externo, y, debido a que los liposomas se funden con las membranas celulares, se suministran eficientemente en el citoplasma celular. 5 Adicionalmente, debido a su hidrofobicidad, pequeñas moléculas orgánicas pueden administrarse directamente de manera intracelular.

La determinación de las cantidades efectivas se encuentra dentro de la capacidad de los expertos en la técnica, especialmente a la luz de la descripción detallada provista en la presente. Además de los ingredientes activos, estas composiciones farmacéuticas pueden contener vehículos adecuados farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el 15 procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden utilizarse farmacéuticamente. Las preparaciones formuladas para administración oral pueden encontrarse en forma de tabletas, pastillas, cápsulas o soluciones. Las composiciones farmacéuticas pueden fabricarse de una manera por sí misma conocida, por ejemplo, por medio de procesos 20 de mezclado, disolución, granulado, elaboración de pastillas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento, o liofilización convencionales.

Los compuestos descritos en la presente pueden 25 evaluarse por su eficacia y toxicidad utilizando métodos conocidos. Por ejemplo, la toxicología de un compuesto particular, o de un sub conjunto de los compuestos, que comparten ciertos residuos químicos, puede establecerse determinando la toxicidad in vitro hacia una línea celular, 30 tal como una línea celular de mamífero, y preferentemente humana. Los resultados de tales estudios son

frecuentemente predictivos de la toxicidad en animales, tales como mamíferos, o más específicamente humanos. Alternativamente, la toxicidad de los compuestos particulares en un modelo animal, tal como ratones, ratas, 5 conejos, perros o monos, puede determinarse utilizando métodos conocidos. La eficacia de un compuesto particular puede establecerse utilizando diversos métodos reconocidos, tales como métodos in vitro, pruebas clínicas en modelos animales, o en humanos. Existen modelos in vitro 10 reconocidos en la técnica para casi cualquier clase de condición, incluyendo las condiciones menguadas por los compuestos descritos en la presente, incluyendo, cáncer, enfermedad cardiovascular, y varias disfunciones inmunes, y enfermedades infecciosas. De manera similar, pueden 15 utilizarse modelos animales aceptables para establecer la eficacia de químicos para tratar tales condiciones. Al seleccionar un modelo para determinar la eficacia, el técnico experto puede guiarse por el estado de la técnica para seleccionar un modelo, dosis, y vía de administración 20 y régimen apropiado. Por supuesto, también pueden utilizarse pruebas clínicas en humanos para determinar la eficacia de un compuesto en humanos.

Cuando se utilizan como antimicrobiano, los compuestos descritos en la presente pueden administrarse 25 por vías tanto orales como no orales. Al administrarse oralmente, pueden administrarse en forma de cápsula, tableta, gránulos, rocío, u otra tal. Al administrarse no oralmente, pueden administrarse como una suspensión acuosa, una preparación oleaginosa o lo similar o como un goteo, 30 supositorio, pomada, ungüento o lo similar, al administrarse a través de inyección, de manera subcutánea,

ul

intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, intradérmica o lo similar. Se contemplan de manera similar las formulaciones en depósito, y el suministro en bomba de infusión.

5 Las composiciones descritas en la presente en composiciones farmacéuticas también pueden comprender un vehículo farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones pueden prepararse para almacenamiento y para administración subsecuente. Los vehículos o diluyentes aceptables para
10 uso terapéutico son muy conocidos en la técnica farmacéutica, y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A.R. Gennaro, edic. 1985). Por ejemplo, tales composiciones pueden formularse y utilizarse como tabletas, cápsulas o
15 soluciones para administración oral; supositorios para administración rectal o vaginal; soluciones o suspensiones estériles para administración inyectable. Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas
20 adecuadas para solución o suspensión en líquido previo a la inyección, o como emulsiones. Los excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, salina, dextrosa, manitol, lactosa, lecitina, albúmina, glutamato de sodio, hidrocloreuro de cisteína y lo similar. Además, si se
25 desea, las composiciones farmacéuticas inyectables pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes, agentes amortiguadores de pH, y lo similar. Si se desea, pueden utilizarse preparaciones mejoradoras de absorción (por
30 ejemplo, liposomas).

La cantidad farmacéuticamente efectiva de la

7/13

composición, requerida como dosis, dependerá de la vía de administración, el tipo de animal que se trata, y las características físicas del animal específico bajo consideración. La dosis puede diseñarse para lograr un
5 efecto deseado, pero dependerá de factores tales como el peso, dieta, medicación concurrente y otros factores que reconocerán los expertos en la técnica médica.

Los productos o composiciones de la modalidad, como se describió anteriormente, pueden utilizarse solos o
10 en combinación entre sí, o en combinación con otros agentes terapéuticos o diagnósticos. Estos productos pueden utilizarse in vivo o in vitro. Las dosis útiles y los modos de administración más útiles variarán dependiendo de la edad, peso y animal tratado, y de los compuestos
15 particulares empleados, y del uso específico para el cual se emplea esta composición o composiciones. La magnitud de una dosis en el manejo o tratamiento de un trastorno particular, variará con la severidad de la condición que se trata y con la vía de administración, y dependiendo de las
20 condiciones y la severidad de la enfermedad, las composiciones pueden formularse y administrarse ya sea sistémica o localmente. Puede encontrarse una variedad de técnicas para formulación y administración en Remington's Pharmaceutical Sciences 18^a ed., Mack Publishing Co.,
25 Easton PA (1990).

Para formular los compuestos de la Fórmula (I) como antimicrobiano, pueden utilizarse agentes activos de superficie conocidos, excipientes, agentes suavizantes, agentes de suspensión y sustancias formadoras de película y
30 auxiliares de recubrimiento farmacéuticamente aceptables y lo similar. Pueden utilizarse preferentemente alcoholes,

ésteres, alcoholes alifáticos sulfatados, y lo similar como
agentes activos de superficie; pueden utilizarse como
excipientes sucrosa, glucosa, lactosa, almidón, celulosa
cristalizada, manitol, silicato anhidroso ligero, aluminato
5 de magnesio, aluminato de metasilicato de magnesio,
silicato de aluminio sintético, carbonato de calcio,
carbonato de ácido sódico, fosfato de hidrógeno de calcio,
carboximetil celulosa de calcio y lo similar; pueden
utilizarse como agentes suavizantes aceite endurecido y lo
10 similar; como agentes de suspensión o lubricantes pueden
utilizarse aceite de coco, aceite de oliva, aceite de
ajonjolí, aceite de maní, soja; como agentes de suspensión
pueden utilizarse ftalato de acetato de celulosa como un
derivado de un carbohidrato tal como celulosa o azúcar, o
15 copolímero de metilacetato-metacrilato como derivado de
polivinilo; y plastificadores tales como ftalatos de éster
y lo similar pueden utilizarse como agentes de suspensión.
Además de los ingredientes preferidos anteriores, pueden
agregarse edulcorantes, fragancias, colorantes,
20 preservadores, y lo similar a la formulación administrada
del compuesto producido mediante el método de la modalidad,
particularmente cuando el compuesto va a administrarse
oralmente.

Los compuestos y composiciones pueden
25 administrarse oralmente o no oralmente a un paciente humano
en la cantidad de aproximadamente 0.001 mg/kg/día hasta
aproximadamente 10,000 mg/kg/día del ingrediente activo, y
más preferentemente de aproximadamente 0.1 mg/kg/día hasta
aproximadamente 100 mg/kg/día del ingrediente activo,
30 preferentemente una vez al día, o menos preferentemente,
sobre dos a aproximadamente diez veces al día.

114

Alternativamente, y también preferentemente, el compuesto producido mediante el método de la modalidad puede administrarse preferentemente en las cantidades determinadas continuamente, por ejemplo, mediante goteo intravenoso. Por tanto, para el ejemplo de un paciente que pesa 70 kilogramos, la dosis diaria preferida del ingrediente activo o anti infeccioso sería de aproximadamente 0.07 mg/día hasta aproximadamente 700 gm/día, y más preferentemente, 7 mg/día a aproximadamente 7 gramos/día. No obstante, como lo entenderán los expertos en la técnica, en ciertas situaciones puede ser necesario administrar el o los compuestos anti infecciosos de la modalidad en cantidades que exceden o incluso exceden por mucho, el rango de dosis antes determinado preferido para tratar efectiva y agresivamente infecciones particularmente avanzadas.

En el caso de utilizar el antimicrobiano producido mediante los métodos de la modalidad como un reactivo de prueba bioquímico, el compuesto producido mediante los métodos de la modalidad inhibe el progreso de la enfermedad cuando se disuelve en un solvente orgánico o un solvente orgánico hidroso y se aplica directamente a cualquiera de los diversos sistemas celulares cultivados. Los solventes orgánicos utilizables incluyen, por ejemplo, metanol, metilsulfóxido y lo similar. Por ejemplo, la formulación puede ser un inhibidor en polvo, granular u otro, o un inhibidor líquido preparado utilizando un solvente orgánico o un solvente orgánico hidroso. Aunque la concentración preferida del compuesto producido mediante el método de la modalidad para uso como compuesto antimicrobiano, anticáncer o anti tumor se encuentra

~~116~~

generalmente en el rango de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 $\mu\text{g/ml}$, la cantidad de uso más apropiada varía dependiendo del tipo de sistema celular cultivado y el propósito de uso, como lo apreciarán las personas de experiencia ordinaria en la técnica. también, en ciertas aplicaciones puede ser necesario o preferido para las personas expertas en la técnica, el uso de una cantidad fuera del rango anterior.

En una modalidad, el método de utilizar un compuesto de la Fórmula I como antimicrobiano, implica administrar una cantidad efectiva de un pirrol de bis-indol. En una modalidad preferida, el método implica administrar el compuesto representado por la Fórmula II, a un paciente que necesita un antimicrobiano, hasta reducir efectivamente la necesidad o de mayor preferencia retirarla.

Como lo entenderá el experto en la técnica, la "necesidad" no es un término absoluto e implica meramente que el paciente puede beneficiarse del tratamiento del antimicrobiano en uso. Por "paciente", se entiende un organismo que puede beneficiarse por el uso de un antimicrobiano. Por ejemplo, cualquier organismo con H. influenzae o E. coli puede beneficiarse de la aplicación de un antimicrobiano que puede a su vez reducir la cantidad de microbios presente en el paciente. En una modalidad, la salud del paciente puede no requerir la administración de un antimicrobiano, sin embargo, el paciente puede aún obtener algún beneficio mediante la reducción del nivel de microbios presente en el paciente, y por tanto necesitarlo. En una modalidad, el antimicrobiano es efectivo contra un tipo de microbio, pero no contra otros tipos; por tanto,

MA

permitiendo un alto grado de selectividad en el tratamiento del paciente. Al seleccionar tal antimicrobiano, los métodos y resultados descritos en los Ejemplos pueden ser útiles. En una modalidad alternativa, el antimicrobiano es efectivo contra un amplio espectro de microbios, preferentemente un amplio espectro de bacterias externas y más preferentemente dañinas, al organismo huésped. Aún en otra modalidad, el antimicrobiano es efectivo contra todos los microbios, incluso aquellos naturales al huésped.

10 Ejemplos de microbios que pueden ser objetivos de antimicrobianos, incluyen, pero no se limitan a *B. anthracis*, *B. cereus*, *E. coli*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium* y lo similar.

15 "Cantidad terapéuticamente efectiva", "cantidad farmacéuticamente efectiva" o un término similar, significa esa cantidad de droga o agente farmacéutico que dará como resultado la respuesta biológica o médica buscada de una célula, tejido, sistema, animal o humano. En una modalidad

20 preferida, la respuesta médica es buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico.

"Antimicrobiano" se refiere a un compuesto que reduce la probabilidad de supervivencia de microbios. En una modalidad, la probabilidad de supervivencia se determina como una función de un microbio individual; por tanto, el antimicrobiano incrementará la posibilidad de que muera un microbio individual. En una modalidad, la probabilidad de supervivencia se determina como una función

30 de una población de microbios; por tanto, el antimicrobiano aumentará las posibilidades de que exista una disminución

~~116~~

en la población de microbios. En una modalidad, antimicrobiano significa antibiótico u otro término similar. Tales antimicrobianos son capaces de destruir o suprimir el crecimiento o reproducción de microorganismos, tales como bacterias. Por ejemplo, tales antibacteriales y otros antimicrobianos se describen en Antibiotics, Chemotherapeutics and Antibacterial Agents for Disease Control (M. Grayson, editor, 1982), y Gale et al., The Molecular Basis of Antibiotic Action 2ª edición (1981). En otra modalidad, el antimicrobiano no cambiará la probabilidad de supervivencia, pero cambiará las posibilidades de que los microbios sean dañinos al huésped de alguna manera. Por ejemplo, si el microbio secreta una sustancia dañina al huésped, el antimicrobiano puede actuar sobre el microbio para detener la secreción. En una modalidad, un antimicrobiano, mientras aumenta la probabilidad de que el microbio muera, es mínimamente dañino a las células circundantes no microbiales. En una modalidad alternativa, no es importante qué tan dañino el es antimicrobiano a las células circundantes no microbiales, mientras que reduzca la probabilidad de supervivencia del microbio.

En una modalidad, un pirrol de bis-indol se considera un antimicrobiano efectivo si el pirrol de bis-indol puede influir en el 10% de los microbios. En una modalidad más preferida, el pirrol de bis-indol es efectivo si puede influir en el 10 a 50% de los microbios. En una modalidad aún más preferida, el pirrol de bis-indol es efectivo si puede influir en el 50-80% de los microbios. En una modalidad aún más preferida, el pirrol de bis-indol es efectivo si puede influir en el 80-95% de los microbios.

En una modalidad aún más preferida, el pirrol de bis-indol es efectivo si puede influir en el 95-99% de los microbios. "Influencia" se define por el mecanismo de acción de cada compuesto. Por tanto, por ejemplo, si un compuesto evita
5 la reproducción de microbios, entonces la influencia es una medida de prevención de la reproducción. De manera similar, si un compuesto destruye microbios, entonces la influencia es una medición de la muerte del microbio. No todos los mecanismos de acción necesitan encontrarse al
10 mismo porcentaje de efectividad. En una modalidad alternativa, puede ser deseable un bajo porcentaje de efectividad si el grado más bajo de efectividad se encuentra desviado por otros factores, tales como la especificidad del compuesto, por ejemplo. Por tanto, un
15 compuesto que es sólo 10% efectivo, por ejemplo, pero despliega poco en la manera de efectos secundarios dañinos al huésped o a microbios no dañinos, puede aún ser efectivo.

En una modalidad, los compuestos descritos en la
20 presente se administran simplemente para retirar microbios, y no necesitan administrarse a un paciente. Por ejemplo, en situaciones en las cuales los microbios pueden presentar un problema, tal como en productos alimenticios, los compuestos descritos en la presente pueden administrarse
25 directamente a los productos para reducir el riesgo de microbios en los productos. Alternativamente, los compuestos pueden utilizarse para reducir el nivel de microbios presente en el ambiente circundante, tal como en superficies de trabajo. Después de administrar los
30 compuestos pueden retirarse opcionalmente. Esto puede ser particularmente deseables en situaciones en donde las

superficies de trabajo o productos alimenticios pueden entrar en contacto con otras superficies u organismos que podrían arriesgarse al dañarse por los compuestos. En una modalidad alternativa, los compuestos pueden dejarse en los productos alimenticios o en las superficies de trabajo para 5 permitir más protección. Que esto sea o no una opción dependerá de las necesidades relativas de la situación y de los riesgos asociados con el compuesto, que en parte pueden determinarse como se describe en los Ejemplos siguientes.

10 Los siguientes ejemplos no limitantes pretenden describir las modalidades preferidas de los métodos. Las variaciones en los detalles de los métodos particulares empleados y en las composiciones químicas precisas obtenidas serán sin duda apreciadas por los expertos en la 15 técnica.

EJEMPLO 1

Producción de Compuestos de las Fórmulas II, III, IV, VI y XI.

Fermentación. La cepa NPS012745 se cultivó en un 20 tubo de 40 ml conteniendo 10 ml de medio vegetativo de lo siguiente por litro de agua de mar: almidón, 10 g; extracto de levadura, 4 g; y peptona, 2 g. El cultivo se dejó incubar durante 3 días a 28 grados C en un agitador giratorio operando a 250 rpm. El cultivo vegetativo se 25 mezcló con 2 ml de solución crioprotector consistiendo de 500 g de glicerol por litro de agua desionizada. Se transfirieron porciones de 1.5 ml de esta mezcla a un tubo criogénico estéril (2 ml de capacidad). Los cultivos vegetativos así obtenidos se congelaron y se almacenaron a 30 -80 grados C.

El cultivo semilla para la producción de

compuestos NPS012745 se preparó transfiriendo 1.5 ml del cultivo criopresevativo a un tubo de 40 ml conteniendo 10 ml de medio vegetativo estéril teniendo la misma composición que el anterior. El cultivo semilla se incubó a 28 grados C durante 3 días en un agitador giratorio operando a 250 rpm. Se inocularon cinco ml de este cultivo semilla en un matraz de 500 ml conteniendo 100 ml del medio vegetativo. Los segundos cultivos semilla se incubaron a 28 grados C durante 2 días en un agitador giratorio operando a 250 rpm. Se inocularon cinco ml de cada uno de los segundos cultivos semilla en diez matraces de 500 ml conteniendo 100 ml del medio vegetativo. Los terceros cultivos semilla se incubaron a 28 grados C durante 2 días en un agitador giratorio operando a 250 rpm. Se inocularon cinco ml de cada uno de los tres cultivos semilla en el medio de producción teniendo la misma composición que el medio vegetativo. El cultivo de producción se incubó a 28 grados C durante 7 días en un agitador giratorio operando a 250 rpm. El caldo de cultivo se agitó primero con 500 ml de acetona durante 15 minutos y después se extrajo con 10 l de EtOAc y el extracto se secó in vacuo. El extracto seco se procesó entonces para la recuperación de los compuestos de las Fórmulas II, III, IV, VI y XI.

Purificación. Los compuestos puros de las Fórmulas II, III, IV, VI y XI pueden obtenerse mediante cromatografía HPLC como se describe abajo:

Columna:	ACE 5 C18-HL
Dimensiones:	15 cm X 21 mm ID
Relación de flujo:	14.5 ml/min
Detección:	290 nm
Solvente:	gradiente de 60% MeOH 40% H ₂ O

12

a 100% MeOH (15 min).

Cincuenta mg del extracto crudo se disuelven en DMSO (900 μ l) y esta solución se inyecta en la columna de HPLC. Esta solución se inyecta utilizando las condiciones de cromatografía HPLC antes descritas y los compuestos de interés se eluyen en el orden mostrado en la Figura 1. Las fracciones que contienen los pirroles de bis-indol pueden purificarse adicionalmente utilizando un método semi-preparativo de HPLC descrito a continuación:

10 Columna: ACE 5 C18-HL
 Dimensiones: 10 mm X 250 mm ID
 Relación de flujo: 3 ml/min
 Detección: UV DAD
 Solvente: gradiente de 60% MeOH 40% H₂O
 15 a 100% MeOH (20 min), o isocrático 65% MeOH 35% H₂O
 conteniendo 0.1% de acetato de amonio.

Los productos naturales de pirrol de bis-indol parcialmente purificados de las Fórmulas II, III, IV, VI y XI pueden obtenerse como materiales puros utilizando las condiciones antes descritas. Los productos parcialmente purificados tienen las siguientes características espectroscópicas.

Compuesto de la Fórmula II: Espectrometría UV (acetonitrilo/H₂O) λ_{max} = 231,292 nm. Espectrometría de masa: HRESI MS M+Na = 480.0059 Δ_{calc} C₂₂H₁₄N₃O₂Cl₃Na (480.0049) = 1.9 ppm. ¹H NMR (CD₂Cl₂) ver Tabla 1; ¹³C NMR (CD₂Cl₂) ver Tabla 2.

Compuesto de la Fórmula III: Espectrometría UV (acetonitrilo/H₂O) λ_{max} = 230,290 nm. Espectrometría de masa: HRESI MS M+Na = 424.0612 Δ_{calc} C₂₂H₁₆N₃O₂Cl₂ (424.0620) = 0.7 ppm. ¹H NMR (CD₂Cl₂) ver Tabla 1; ¹³C NMR (CD₂Cl₂) ver

423

122

Tabla 2.

Compuesto de la Fórmula IV: Espectrometría UV
(acetonitrilo/H₂O) $\lambda_{\max}$ = 239,299. Espectrometría de masa:
HRESI MS M+Na = 433.9771 Δ_{calc} C₂₀H₁₂N₃Cl₄ (433.9785) = 3.4
5 ppm. ¹H NMR (CD₂Cl₂) ver Tabla 1; ¹³C NMR (CD₂Cl₂) ver Tabla
2.

Compuesto de la Fórmula VI: Espectrometría UV
(acetonitrilo/H₂O) $\lambda_{\max}$ = 229,262 sh 300. Espectrometría de
masa: HRESI MS M+H = 482.0657 Δ_{calc} C₂₄H₁₈N₃O₄Cl₂ (482.0674) =
10 3.7 ppm. ¹H NMR (CD₂Cl₂) ver Tabla 1; ¹³C NMR (CD₂Cl₂) ver
Tabla 2.

Compuesto de la Fórmula XI: Espectrometría UV
(acetonitrilo/H₂O ácido fórmico al 0.05%) $\lambda_{\max}$ = 224,266 nm.
HRESI MS M+H = 448.1068 Δ_{calc} C₂₄H₁₉N₃O₄Cl (448.1064) = 0.7
15 ppm. ¹H NMR (CD₂Cl₂) ver Figura 3A.

Biosíntesis dirigida

Una modalidad se refiere a nuevos compuestos
antibióticos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, que
son análogos de-clorados; bromados; fluorados; o de
20 azatriptofán de los compuestos de la fórmula I producidos
mediante biosíntesis dirigida con el organismo de
producción de los compuestos de la Fórmula I o sus
mutantes. El proceso de fermentación se completa bajo
condiciones aeróbicas sumergidas en un medio acuoso que
25 contiene nutriente de carbono y nitrógeno durante un tiempo
suficiente para producir los nuevos antibióticos.

EJEMPLO 2

Producción del compuesto NPS012745 de-clorado de la Fórmula

IX

30 Fermentación. El cultivo semilla de la cepa
NPS012745 se preparó transfiriendo 1.5 ml del cultivo

124

123

criopreservativo a un tubo de 40 ml conteniendo 10 ml de medio vegetativo estéril consistiendo de lo siguiente por litro de agua de mar: almidón, 10 g; extracto de levadura, 4 g; y peptona, 2 g. El cultivo semilla se incubó a 28
5 grados C durante 3 días en un agitador giratorio operando a 250 rpm. Se inocularon cinco ml de este cultivo semilla en un matraz de 500 ml conteniendo 100 ml del medio vegetativo. El segundo cultivo semilla se incubó a 28 grados C durante 2 días en un agitador giratorio operando a
10 250 rpm. Se inocularon cinco ml de cada uno de los segundos cultivos semilla en un matraz de 500 ml conteniendo 100 ml del medio de producción consistiendo de los siguiente por litro de agua desionizada; almidón, 10 g; extracto de levadura, 4 g; y peptona, 2 g.. El cultivo de
15 producción se incubó a 28 grados C durante 7 días en un agitador giratorio operando a 250 rpm. El caldo de cultivo se extrajo con igual volumen de etil acetato. El extracto se secó in vacuo. El extracto seco, conteniendo el compuesto NPS012745 de-clorado, se procesó entonces para la
20 recuperación del nuevo análogo NPS012745 de-clorado de la Fórmula IX.

Purificación. El compuesto de la Fórmula IX se obtuvo mediante HPLC en fase inversa utilizando HPLC Gilson equipado con un colector de fracción 215 utilizando
25 detección mediante absorbencia UV a 214 nm. El extracto crudo se disolvió en 10 ml de DMSO puro. Los alícuotas (900 ml) de esta solución se inyectaron sobre una columna HPLC en fase inversa (ACE 5u C18-HL, 150 mm de longitud por 21 mm ID) utilizando un gradiente de solvente de 40%
30 ACN/60% H₂O a 100% ACN durante 15 min a una relación de flujo de 14.5 ml/min. El compuesto de la Fórmula IX eluido

725

174

a 10.5 min y las fracciones conteniendo el compuesto puro de corridas consecutivas se vaciaron y se secaron para producir 5.6 mg de compuesto, con una pureza de > 97%.

Se utilizó una etapa de purificación adicional
5 mediante HPLC semi preparatoria en fase inversa para eliminar la decoloración café de la muestra. La muestra (5.6 mg) se disolvió en DMSO 100% a una concentración de 1.0 mg/ml y se cargaron entonces 250 ml en una columna HPLC de dimensiones de 9.4 mm i.d. por 250 mm de longitud
10 conteniendo un soporte Eclipse XDB-C18. El gradiente de solvente aumentó linealmente de 60% MeOH/40% H₂O a MeOH al 100% durante 16 minutos a una relación de flujo de 3 ml/min. La composición de solvente se mantuvo entonces a MeOH al 100% durante 3 minutos antes de regresar a la
15 mezcla de solvente inicial. El compuesto de la Fórmula IX eluido a 9.5 min como un sólido blanco con una pureza final de 98.7%. Las características espectroscópicas del compuesto de la Fórmula IX incluyen las siguientes: espectrometría UV (acetonitrilo/H₂O) λ_{max} = 225,269 nm 321.
20 Espectrometría de masa: HRESI MS M+H = 414.1449 Δ_{calc} C₂₄H₂₀N₃O₄ (414.1454) = 1.2 ppm y ¹H NMR (CD₂Cl₂) ver Tabla 1.

EJEMPLO 3

Producción de compuestos NPS012745 fluorados

Fermentación. El cultivo semilla de la cepa
25 NPS012745 se preparó transfiriendo 1.5 ml del cultivo criopreservativo a un tubo de 40 ml conteniendo 10 ml de medio vegetativo estéril consistiendo de lo siguiente por litro de agua de mar: almidón, 10 g; extracto de levadura, 4 g; y peptona, 2 g. El cultivo semilla se incubó a 28
30 grados C durante 3 días en un agitador giratorio operando a 250 rpm. Se inocularon cinco ml de este cultivo semilla en

186

125

un matraz de 500 ml conteniendo 100 ml del medio vegetativo. El segundo cultivo semilla se incubó a 28 grados C durante 2 días en un agitador giratorio operando a 250 rpm. Se inocularon cinco ml de cada uno de los segundos cultivos semilla en un matraz de 500 ml conteniendo 100 ml del medio de producción consistiendo de los siguiente por litro de agua desionizada; almidón, 10 g; extracto de levadura, 4 g; y peptona, 2 g y sal de mar sintética (Instant Ocean, Aquarium Systems), 30 g. El cultivo de producción se incubó a 28 grados C durante 7 días en un agitador giratorio operando a 250 rpm. Se agregó 5-fluorotriptofán (25 mg en 8 ml de NaOH al 0.01%) o 6-fluorotriptofán (25 mg en 8 ml de NaOH al 0.01%) al cultivo de producción. El cultivo de producción se incubó adicionalmente a 28 grados C durante 5 días en un agitador giratorio operando a 250 rpm. El caldo de cultivo se extrajo con igual volumen de etil acetato. El extracto se secó in vacuo. El extracto seco, conteniendo los compuestos NPS012745 fluorados, se procesó entonces para la recuperación de nuevos análogos NPS012745 fluorados.

Purificación de análogos 6-fluoro. A fin de aislar los análogos 6-fluoro del extracto crudo complejo (2.28 g), se utilizó un método HPLC preparatoria en fase inversa para la etapa de purificación inicial. El extracto crudo se disolvió en 36 ml de mezcla de solvente 5:4 DMSO/MeOH y 900 ml de alícuotas de esta solución se inyectaron sobre una columna HPLC en fase inversa (ACE 5u C18-HL, 150 mm de longitud por 21 mm ID) en un sistema HPLC Gilson. El gradiente de solvente inició a 50% MeOH/50% H₂O y aumentó linealmente a 80% MeOH/20% H₂O durante 15 minutos y después continuó a MeOH al 100% en 2 minutos a una

127

relación de flujo de 14.5 ml/min. La absorbencia UV a 214 nm se utilizó para detectar la elución de compuestos y las fracciones se colectaron cada 0.5 minutos utilizando el colector de fracción 215. Los compuestos deseados se eluyeron entre 10.5 y 17 minutos y estas fracciones se analizaron utilizando métodos de HPLC analítica convencionales para determinar su composición.

La purificación adicional de los compuestos individuales se logró utilizando un método isocrático de HPLC de fase normal desarrollado en un sistema de HPLC Hitachi con bomba de preparación L-7150. Una fracción (91.0 mg) enriquecida en el compuesto de la Fórmula XVII se disolvió en EtOAc hasta una concentración final de 10 mg/ml y 300 ml de alícuotas se cargaron sobre una columna de sílice de fase normal (Phemomenex Luna Si 10u, 100 Å; 250 mm de longitud por 21.2 mm id). Se utilizó un método de HPLC de 45 minutos conteniendo un sistema de solvente isocrático de 62% Hex/38% EtOAc con relación de flujo de 14.5 ml/min para separar el compuesto deseado de la Fórmula XVII de los otros componentes. La cromatografía se monitoreó mediante absorbencia UV a 210 nm y los picos se colectaron manualmente. El compuesto de la Fórmula XVII se eluyó después de 25 minutos con > 90% de pureza. Otra fracción (32.3 mg) que se enriqueció en el compuesto de la Fórmula XXII se procesó utilizando el mismo método y los parámetros antes descritos. El compuesto de la fórmula XXII se eluyó a 38 minutos produciendo 5.3 mg de un compuesto relativamente puro.

El método isocrático de fase normal se transfirió a un HPLC Gilson equipado con cabezas de bomba con una relación máxima de flujo de 200 ml/min y un colector de

127

fracción 215 Gilson, utilizando absorbencia UV a 214 nm. Una fracción (8.8 mg) obtenida de la purificación parcial del extracto crudo y conteniendo el compuesto de la Fórmula XXV se disolvió en EtOAc hasta una concentración final de 1
5 mg/ml y 350 ml de alícuotas se inyectaron en una columna de sílice de fase normal (Phenomenex Luna Si 10 μ , 100Å; 250 mm de longitud por 21.2 mm id). Se utilizó un gradiente de solvente isocrático con una mezcla de solvente de 62% Hex/38% EtOAc y una relación de flujo de 14.5 ml/min para
10 aislar el compuesto de la Fórmula XXV, que se eluyó como un compuesto relativamente puro después de 27 minutos.

Los datos espectroscópicos UV y NMR para los productos antes descritos se presentan abajo.

Compuesto de la Fórmula XVII: espectrometría UV
15 (acetonitrilo/H₂O) $\lambda_{\max}$ = 231,291. HRESI MS M+H = 442.0541
 Δ_{calc} C₂₂H₁₅N₃O₂FCl₂ (442.0525) = 3.5 ppm. ¹H NMR (CD₂Cl₂) ver Figura 3F; ¹³C NMR (CD₂Cl₂), 161.36 (C6), 154.70, J^{CF} 239 Hz (C6''), 134.52 (C7a'), 134.36 J^{CF} 11 Hz (C7a''), 126.27 (C5'), 124.80 (C5''), 124.12 J^{CF} 15 Hz (C5''), 124.08
20 (C2''), 122.23 (C6'), 120.93, 120.93 (sobrepuesto), 120.01, 113.67 J^{CF} 20 Hz (C3a''), 112.48, 110.61 (C3''), 109.91 (C3'), 98.8 J^{CF} 26 Hz (C7''), 51.46 (C7).

Compuesto de la Fórmula XXII: espectrometría UV
(acetonitrilo/H₂O) $\lambda_{\max}$ = 229,262 sh 300. HRESI MS M+H =
25 500.0588 Δ_{calc} C₂₄H₁₇N₃O₄FCl₂ (500.0580) = 1.5 ppm. ¹H NMR (CD₂Cl₂) ver Figura 3I.

Compuesto de la Fórmula XXV: espectrometría UV
(acetonitrilo/H₂O) $\lambda_{\max}$ = 224,270, sh 320. HRESI MS M+H =
432.1349 Δ_{calc} C₂₄H₁₉N₃O₄F (432.1360) = 2.4 ppm. ¹H NMR
30 (CD₂Cl₂) ver Figura 3L.

Purificación de análogos 5-fluoro

129

La etapa inicial de purificación de fase inversa utilizada para separar componentes del extracto crudo conteniendo análogos 5-fluoro fue idéntica a la descrita anteriormente para la purificación inicial de análogos 6-fluoro. Las fracciones resultantes que eluyeron entre 10 y 17 minutos se analizaron mediante HPLC-MS para determinar la composición de cada fracción.

Las fracciones obtenidas de la purificación parcial del extracto crudo descritas anteriormente se purificaron adicionalmente para obtener compuestos puros. Una de las fracciones contenía una mezcla de compuestos de las Fórmulas XVIII y XXII. Se utilizó un método isocrático de HPLC de fase normal utilizando 62% hexano/38% EtOAc y una relación de flujo de 14.5 ml/min para separar los dos compuestos. La fracción (24.8 mg) se disolvió en EtOAc hasta una concentración final de 6 mg/ml y 350 ml de alícuotas se inyectaron en una columna de sílice de fase normal (Phenomenex Luna Si 10 μ , 100Å; 250 mm de longitud por 21.2 mm id). Los compuestos relativamente puros de las Fórmulas XXIII y XVIII se eluyeron después de 29 minutos y 35 minutos, respectivamente.

Otras fracciones obtenidas de la purificación parcial del extracto crudo se procesaron adicionalmente para obtener análogos de las Fórmulas XX, XXI' y XXIV utilizando el mismo método isocrático antes descrito para los compuestos de las Fórmulas XXIII y XVIII. El compuesto de la Fórmula XX se eluyó después de 35 minutos con una pureza de > 98%. El compuesto de la Fórmula XXI' se eluyó después de 25 minutos; sin embargo, la muestra pareció contener aproximadamente 30% del compuesto de la Fórmula II. El compuesto de la Fórmula XXIV se eluyó después de 26

minutos; este compuesto se purificó adicionalmente disolviendo en 750 μ l de 2:1 $H_2O/MeOH$ (6.2 mg del compuesto), se cargó sobre un C-18 Sep-pak, y se eluyó con 10 ml de 70% $MeOH/30\% H_2O$. Los datos espectroscópicos
5 referentes a los compuestos anteriores de las diversas Fórmulas se presentan abajo.

Compuesto de la Fórmula XVIII: espectrometría UV (acetonitrilo/ H_2O) $\lambda_{max} = 224,268$, sh 338. HRESI MS $M+H = 450.1279$ $\Delta_{calc} C_{24}H_{18}N_3O_4F_2$ (450.1265) = 3.1 ppm. 1H NMR
10 (CD_2Cl_2) Figura 3G.

Compuesto de la Fórmula XX: espectrometría UV (acetonitrilo/ H_2O) $\lambda_{max} = 228,268$, sh 340. HRESI MS $M+H = 466.0966$ $\Delta_{calc} C_{24}H_{18}N_3O_4ClF$ (466.0970) = 0.9 ppm.

Compuesto de la Fórmula XXI': espectrometría UV (acetonitrilo/ H_2O) $\lambda_{max} = 230,291$. HRESI MS $M+H = 442.0510$
15 $\Delta_{calc} C_{22}H_{15}N_3O_2FCl_2$ (442.0525) = 3.4 ppm.

Compuesto de la Fórmula XXIII: espectrometría UV (acetonitrilo/ H_2O) $\lambda_{max} = 223,268$, sh 321. HRESI MS $M+H = 432.1350$ $\Delta_{calc} C_{24}H_{19}N_3O_4F$ (432.1360) = 2.1 ppm. 1H NMR
20 (CD_2Cl_2) ver Figura 3J.

Compuesto de la Fórmula XXIV: espectrometría UV (acetonitrilo/ H_2O) $\lambda_{max} = 227,290$ nm. HRESI MS $M+H = 426.0819$ $\Delta_{calc} C_{22}H_{15}N_3O_2F_2Cl_2$ (426.0821) = 0.3 ppm. 1H NMR
(CD_2Cl_2) ver Figura 3K.

25 EJEMPLO 4

Producción de compuestos de NPS012745 7-azatriptofán
Fermentación.

El cultivo semilla de la cepa NPS012745 se preparó transfiriendo 1.5 ml del cultivo criopreservativo a
30 un tubo de 40 ml conteniendo 10 ml de medio vegetativo estéril consistiendo de lo siguiente por litro de agua de

mar: almidón, 10 g; extracto de levadura, 4 g; y peptona, 2 g. El cultivo semilla se incubó a 28 grados C durante 3 días en un agitador giratorio operando a 250 rpm. Se inocularon cinco ml de este cultivo semilla en un matraz de 500 ml conteniendo 100 ml del medio vegetativo. El segundo cultivo semilla se incubó a 28 grados C durante 2 días en un agitador giratorio operando a 250 rpm. Se inocularon cinco ml de cada uno de los segundos cultivos semilla en un matraz de 500 ml conteniendo 100 ml del medio de producción consistiendo de los siguiente por litro de agua desionizada; almidón, 10 g; extracto de levadura, 4 g; y peptona, 2 g y sal de mar sintética (Instant Ocean, Aquarium Systems), 30 g. El cultivo de producción se incubó a 28 grados C durante 2 días en un agitador giratorio operando a 250 rpm. Se agregó 7-azatriptofán (25 mg en 0.15 ml de DMSO) al cultivo de producción. El cultivo de producción se incubó adicionalmente a 28 grados C durante 5 días en un agitador giratorio operando a 250 rpm. El caldo de cultivo se extrajo con igual volumen de etil acetato. El extracto se secó in vacuo. El extracto seco, conteniendo los compuestos de NPS012745 7-azatriptofán, se procesó entonces para la recuperación de nuevos análogos NPS012745 7-azatriptofán de las Fórmulas XIII, XIV y XXVI.

25 Purificación

La purificación inicial del extracto crudo conteniendo análogos de 7-azatriptofán se logró mediante cromatografía líquida al vacío (VLC) en gel de sílice. El extracto crudo (1g) se disolvió en diclorometano (5 ml) y se cargó en una columna VLC de sílice de fase normal (25 mm de diámetro x 70 mm de longitud). La columna se empacó en

142

seco y se eluyó en un gradiente de etapa con volúmenes de 100 ml de las siguientes fases móviles:

1. 30% EtOAc/70% Hexano
2. 35% EtOAc/65% Hexano
- 5 3. 40% EtOAc/60% Hexano
4. 45% EtOAc/55% Hexano
5. 50% EtOAc/50% Hexano
6. 55% EtOAc/45% Hexano
7. 60% EtOAc/40% Hexano
- 10 8. 70% EtOAc/30% Hexano
9. 80% EtOAc/20% Hexano
10. 90% EtOAc/10% Hexano
11. 100% EtOAc

La mayoría de los análogos 7-azatriptofán se eluyeron en la 10ª etapa del gradiente como una mezcla de XIII, XIV y XXVI (17.1 mg masa total). La mezcla se purificó adicionalmente mediante HPLC semi preparatoria en fase inversa (Eclipse Zorbax XDB C-18, 250 mm x 10 mm id, 5 micras) utilizando un HPLC Gilson equipado con un colector de fracción 215 Gilson. La muestra se disolvió en 20% DMSO/80% metanol a una concentración de 1 mg/ml, y 100 ml de alícuotas se inyectaron sobre la HPLC y se eluyeron con el siguiente gradiente de fase móvil a una relación de flujo de 3 ml/min: 50% MeOH/H₂O con 0.1% TFA para 100% MeOH durante 20 minutos. La purificación se monitoreó mediante detección UV a 254 nm. Los compuestos de las Fórmulas XXVI, XIII y XIV se eluyeron bajo estas condiciones. Los datos espectroscópicos de estos compuestos se presentan abajo.

30 Compuesto de la Fórmula XIII: espectrometría UV (acetonitrilo/H₂O) λ_{max} = 230,292 sh 245; espectrometría de

masa: HRESI MS M+H = 449.1018 Δ_{calc} $C_{23}H_{18}N_4O_4Cl$ (449.1017) = 0.3 ppm. 1H NMR (DMSO-d6) ver Figura 3B.

Compuesto de la Fórmula XIV: espectrometría UV (acetonitrilo/H₂O) λ_{max} = 229,290; espectrometría de masa: 5 HRESI MS M+H = 425.0567 Δ_{calc} $C_{21}H_{15}N_4O_2Cl_2$ (425.2670) = 1.2 ppm. 1H NMR (DMSO-d6) ver Figura 3C.

Compuesto de la Fórmula XXVI: espectrometría UV (acetonitrilo peso/ácido fórmico 0.05%/H₂O peso/ácido fórmico 0.05%) λ_{max} = 223,272; HRESI MS M+H = 415.1402 Δ_{calc} 10 $C_{23}H_{19}N_4O_4$ (415.1406) = 1.0 ppm. 1H NMR (DMSO-d6) ver Figura 3M.

Ejemplo 5

Producción de Análogos Bromados de las Fórmulas XV, XV' y XVI

15 Fermentación

El cultivo semilla de la cepa NPS012745 se preparó transfiriendo 1.5 ml del cultivo criopreservativo a un tubo de 40 ml conteniendo 10 ml de medio vegetativo estéril consistiendo de lo siguiente por litro de agua de 20 mar: almidón, 10 g; extracto de levadura, 4 g; y peptona, 2 g. El cultivo semilla se incubó a 28 grados C durante 3 días en un agitador giratorio operando a 250 rpm. Este cultivo semilla (5 ml) se inoculó en un matraz de 500 ml conteniendo 100 ml del medio vegetativo. El segundo 25 cultivo semilla se incubó a 28 grados C durante 2 días en un agitador giratorio operando a 250 rpm. El segundo cultivo semilla (5 ml) se inoculó en un matraz de 500 ml conteniendo 100 ml del medio de producción consistiendo de los siguiente por litro de agua desionizada; glucosa, 20 g; 30 L-arginina, 2 g; KH₂PO₄, 1 g; MgSO₄-7H₂O, 1 g; sulfato de amonio, 1 h; CaCO₃, 2 g; y NaBr, 10 g. El cultivo de

producción se incubó a 28 grados C durante 7 días en un agitador giratorio operando a 250 rpm. El caldo de cultivo se extrajo con igual volumen de etil acetato y el extracto se secó in vacuo.

5 Purificación

Los análogos bromados de las Fórmulas XV, XV' y XVI se aislaron del extracto crudo (376 mg) a través de dos rondas de HPLC en fase inversa en un HPLC Gilson equipado con un colector de fracción 215 Gilson utilizando detección de absorbencia UV a 214 nm para ambas rondas. El extracto crudo se disolvió en 9 ml de DMSO puro y 500 ml de la muestra se inyectaron en una columna HPLC de fase inversa (ACE 5u C18-HL, 150 mm de longitud por 21 mm ID) por ronda. Se utilizó un gradiente lineal superficial de 60% MeOH/40% H₂O a 100% MeOH durante 22 minutos a una relación de flujo de 14.5 ml/min para separar los compuestos de las Fórmulas XV, XV' u XVI casi eluyendo el compuesto de la Fórmula II.

La separación de los compuestos de la Fórmula XV' de XVI requirió HPLC preparatoria en fase inversa adicional. La muestra conteniendo ambos compuestos se disolvió en 1:1 DMSO/MeOH a una concentración de 1.0 mg/ml y se cargaron 500 ml en una columna HPLC de fase inversa (ACE 5u C18-HL, 150 mm de longitud por 21 mm ID). Se utilizó un sistema de solvente isocrático consistiendo de 35% H₂O/65% MeOH durante 30 minutos a una relación de flujo de 14.5 ml/min y los compuestos de las Fórmulas XV' y XVI se eluyeron a 18 y 20.5 minutos, respectivamente. Los 2 compuestos se co-eluyeron con el compuesto de la Fórmula VI bajo estas condiciones y se detectó la presencia de la mezcla mediante ¹H NMR. Parece que para el compuesto de la Fórmula XV', el compuesto de la Fórmula VI estuvo

presente en 5%. Un porcentaje similar se identificó en el compuesto de la Fórmula XVI. Las propiedades espectroscópicas de los productos para la síntesis de cada uno de los compuestos para las fórmulas anteriores se presentan abajo.

- Compuesto de la Fórmula XV': espectrometría UV (acetonitrilo/H₂O) λ_{max} = 231,292. HRESI MS M+H = 468.0120 Δ_{calc} C₂₂H₁₆N₃O₂ClBr (468.0114) = 1.2 ppm. ¹H NMR (CD₂Cl₂) ver Figura 3D.
- 10 Compuesto de la Fórmula XVI: espectrometría UV (acetonitrilo/H₂O) λ_{max} = 230,290; HRESI MS M+H = 511.9616 Δ_{calc} C₂₂H₁₆N₃O₂Br₂ (511.9609) = 1.4 ppm. ¹H NMR (CD₂Cl₂) ver Figura 3E.

EJEMPLO 6

- 15 Formación de derivados semisintéticos en base a hidrólisis
Preparación de productos de hidrólisis de éster VII, VIII,
y XII

Una mezcla de los compuestos de las Fórmulas II y VI se hidrolizó para obtener los ácidos carboxílicos correspondientes como sigue. La muestra sólida (24 mg) se disolvió en ACN (6 ml) y se basificó mediante la adición de una solución 2N de hidróxido de sodio (5 ml). Esto dio como resultado una mezcla bifásica. A fin de formar una solución mezclable, se agregó 1 ml de metanol y 5 ml de agua. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas, después de lo cual la reacción se acidificó mediante la adición de 20 ml de solución de HCl al 5%. Esta solución se extrajo con EtOAc (40 ml x 3), los extractos orgánicos combinados se secaron utilizando MgSO₄ y se secaron in vacuo. Una muestra separada del compuesto de la Fórmula III se hidrolizó utilizando

condiciones idénticas a las descritas anteriormente.

El extracto orgánico conteniendo los compuestos de las Fórmulas VIII y XII se purificó mediante HPLC de fase inversa utilizando una columna ACE de 5u de 250 X 10 mm con elución de los compuestos utilizando un gradiente de MeOH/H₂O. Bajo estas condiciones, el compuesto de la Fórmula VIII (el producto de hidrólisis del compuesto de la Fórmula VI) se eluyó a 11.5 minutos mientras que el compuesto de la Fórmula XII se eluyó a 16.5 minutos. El compuesto de la Fórmula VII (el producto de hidrólisis del compuesto de la Fórmula III) se purificó de manera similar y se eluyó a 15.5 minutos. Los datos espectroscópicos para los compuestos anteriores de las fórmulas particulares se describen abajo.

Compuesto de la Fórmula VII: espectrometría UV (acetonitrilo/H₂O) λ_{max} = 230,290. ESI MS M+H = 410.1; HRESI MS M+H = 410.0453 Δ_{calc} C₂₁H₁₄N₃O₂Cl₂ (410.0463) = 2.4 ppm.

Compuesto de la Fórmula VIII: espectrometría UV (acetonitrilo/H₂O) λ_{max} = 230,265 sh 300. ESI MS M+H = 453.8; HRESI MS M+H = 454.0355 Δ_{calc} C₂₂H₁₄N₃O₄Cl₂ (454.0361) = 1.5 ppm.

Compuesto de la Fórmula XII: espectrometría UV (acetonitrilo/H₂O) λ_{max} = 231,291; HRESI MS M+H = 444.0085 Δ_{calc} C₂₁H₁₃N₃O₂Cl₃ (444.0073) = 2.7 ppm. ¹H NMR ver Tabla 1; ¹³C NMR, ver Tabla 2.

Análisis Biológicos

EJEMPLO 7

Análisis Antimicrobianos

Se determinan concentraciones inhibitoras mínimas (MICs) de acuerdo con la guía de prueba de susceptibilidad

del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) M7-A5 (Ferraro, M. 2001 Methods for Dilution Antimicrobiano Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard (NCCLS), National Committee
5 for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), Villanova) para cuantificar la actividad antimicrobiano de los compuestos de la modalidad presente contra diversas bacterias patógenas. La prueba de susceptibilidad se realiza mediante microdilución del caldo de acuerdo con las guías
10 del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Este procedimiento implica combinar los compuestos de prueba con un número estandarizado de células, incubar a la temperatura y cantidad de tiempo apropiadas para cada organismo particular, y calificar
15 visualmente la concentración a la cual no fue aparente ningún crecimiento en los pozos de prueba. El panel incluye aislado tanto sensibles a la droga como resistentes a la droga de bacterias tanto gram positivas como gram negativas, incluyendo, *S. aureus* (tanto MSSA como MRSA), *S.*
20 *pneumoniae* (de tipo silvestre y resistente a penicilina), *E. faecalis* sensitivo a vancomicina, *E. faecium* resistente a vancomicina, *E. coli*, *H. influenzae* y *P. aeruginosa*.

La prueba de susceptibilidad se realizó mediante microdilución del caldo de acuerdo con las guías del
25 National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Los datos antimicrobianos para los compuestos de las Fórmulas II, III, IV, VI, VII, VIII, IX, XII, XIII, XIV, XV', XV, XVI, XVII, XVIII, XXI', XXII, XXIII, XXIV y XXV se muestran en las Tablas 3m 4 y 5. La Tabla 5
30 despliega los valores MIC en microorganismos por ml de compuestos de pirrol de bis-indol contra *E. coli* imp.

138

Tabla 3

Organismo	MIC (µg/ml)			
	Compuesto de la Fórmula III	Compuesto de la Fórmula II	Compuesto de la Fórmula IV	Compuesto de la Fórmula VI
S. aureus - MSSA	1.8	0.8	1.1	3
S. aureus - MRSA	2	1	1.5	3
S. epidermidis - ATCC 700578	4	1	1	4
S. epidermidis - ATCC 700582	4	1	1	4
S. pneumoniae - sensible a penicilina	24	8	20	24
S. pneumoniae - resistente a penicilina	24	8	20	20
E. faecalis - Van ^a	8	1.5	2.5	8
E. faecium - Van ^r	8	2	2	8
E. coli - imp	16	6	6	>32
E. coli - ATCC 25922	>32	>32	>32	>32
H. influenzae - ATCC 48766	12	6	5	8
H. influenzae -ATCC 49247	16	2	4	5

Tabla 4

Forma #	MSS A 2921 3 MIC	MRS A 4330 0 MIC	Staph Epi 7005 78 MIC	Staph Epi 70058 2 MIC	S. pneumo 49619 Pen S MIC	S. pneumo 51915 Pen R MIC	VSE 2921 2 MIC	VRE 70022 1 MIC	H. inf. 49247	H. inf. 49766
VII	12*	16*	16*	16*	>32*	>32*	>32*	>32*	>32*	>32*
VIII	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16
IX	>32	>32	16	16	32, >32	>32	>32	>32	>32	>32

139

138

XII	4	6	3	6	>32	>32	8	8	8	10
XIII	3*	4*	8*	8*	>32*	>32*	16*	32*	>32*	>32*
XIV	6	6	8*	8*	32*	24*	12	6	>32*	>32*
XV'	1*	1*	1*	1+	16*	16*	4*	4*	>32*	>32*
XVI	1.4	2.5	2.5	2.5	20	24	5	6	>32	16, >32
XVII	1*	1*	1*	1*	16*	24*	4*	4*	>32*	16*
XVIII	8*	12*	16*	16*	>32*	>32*	>32*	>32*	>32*	>32*
XX	4	5	8	8	32	>32, 32	24	>32	16, 4	>32
XXI' **	0.5*	0.75*	1*	1*	16*	16*	2*	4*	>32*	16*
XXII	1.25	1.5	2.5	2	32	32	6	16, >32	4, >32	4
XXII	16*	>32*	>32*	16*	>32*	>32*	>32*	>32*	>32*	>32*
XXIV	1*	1.5*	2*	2*	23*	16*	4*	8*	16*	16*
XXV	4*	8*	8*	8*	32*	>32*	>32*	>32*	8*	16*

Todos los datos reportados como promedios de 2 experimentos excepto cuando se indica (*) o cuando los dos valores difieren por > 2 veces.

En el último caso, ambos valores se reportan por separado.

- 5
- *Datos reportados como resultado de un solo experimento.

**Contiene aproximadamente 30% del compuesto de la Fórmula II.

TABLA 5

Fórmula #	E. coli imp. MIC (µg/ml
VII	>32
VIII	>16
IX	>32
XII	20
XIII	>32
XV (XV')	8
XVI	>32, 32
XVII	8

142

XVIII	>32
XX	>32
XXII	>32
XXIII	>32
XXIV	8
XXV	>32

Muchos de los compuestos de las fórmulas anteriores fueron potentes contra Staphylococci y Enterococci tanto sensibles a la droga como resistentes a la droga, con una muy buena actividad contra Haemophilus influenzae y un aislado de Escherichia coli, indicando un potente antibiótico de amplio espectro. Como puede observarse de los datos anteriores, parece que la halogenación es benéfica para la actividad antimicrobiano. Los datos también indican que la presencia de cloro es benéfica para la actividad antimicrobiano. Adicionalmente parece que la sustitución de bromo puede ser tolerada en estos pirroles de bis-indol para producir aún antimicrobianos altamente efectivos.

EJEMPLO 8

15 Bactericidad

La bactericidad se logra utilizando cinética de destrucción por tiempo (Hoellman, D. B. et al., 1998 Antimicrob. Agents Chemother. 42:857) en organismos susceptibles, preferentemente, pero sin limitarse a: B. anthracis, S. aureus, S. pneumoniae, E. faecalis, H. influenzae, E. coli.

EJEMPLO 9

Sinergia o antagonismo de la droga

La sinergia o antagonismo de la droga con terapias antimicrobianos actuales (ciprofloxacina,

doxiciclina, ampicilina, cloranfenicol, norfloxacin, clindamicina, y vancomicina) se examina a través de la tabla de verificación (Eliopoulos, G. M. & C. B. Wennerten 2002 Antimicrob. Agents Chemother. 46:1319) o técnicas de destrucción por tiempo.

EJEMPLO 10

Resistencia a la droga innata o adquirida

La resistencia a la droga innata o adquirida se evalúa determinando las frecuencias de resistencia espontánea (Adrian, P. V. et al., 2000 Antimicrob. Agents Chemother. 44:3101) y la resistencia adquirida al paso serial a largo plazo de *S. aureus* en concentraciones del compuesto sub-MIC (Choe, C. H. et al., 2000 Antimicrob. Agents Chemother. 44:1766). Los compuestos de la modalidad presente muestran poca o ninguna emergencia de resistencia (frecuencia de resistencia espontánea $< 1 \times 10^{-8}$ o $10^{-9} < 2$ desplazamiento de dilución en MIC sobre 22 pasos seriales en concentraciones de droga sub-letales).

EJEMPLO 11

Evaluación de la máxima dosis tolerada (MTD)

Se realizan estudios de MTD aguda en ratones de prueba con concentraciones de prueba que fluctúan desde 1 mg/kg hasta tan altas como pueda lograrse, sin exceder 50 mg/kg. Aproximadamente 10 mg del material se prepararán para efectuar estos estudios. El compuesto se introducirá de acuerdo con la vía de administración del modelo microbial en dosis únicas. Estos estudios de exploración comenzarán con 5-10 ratones por grupo de dosis, ascendiendo al doble de la concentración precedente en los ratones que sobreviven. La concentración más alta a la cual $> 75\%$ de los ratones sobreviven sin daño observable puede

considerarse la MTD.

Formulaciones Farmacéuticas

EJEMPLO 12

Formulación Administrada de Manera Intravenosa, por Goteo,

5 Inyección o lo Similar

A viales conteniendo 5 g de glucosa en polvo se agregan de manera aséptica 10 mg de un compuesto sintetizado mediante el método de la modalidad y se sellan. Después de cargarse con nitrógeno, helio u otro gas inerte, 10 los viales se almacenan en un lugar fresco. Antes de utilizarse, el contenido se disuelve en etanol y se agrega a 100 ml de una solución de agua de sal fisiológica al 0.85%. La solución resultante se administra como un método para inhibir el crecimiento de un tumor canceroso en un 15 humano diagnosticado con tal tumor a entre aproximadamente 10 ml/día hasta aproximadamente 1000 ml/día, de manera intravenosa, mediante goteo, o a través de una inyección subcutánea o intraperitoneal, según se considere apropiado por los de experiencia ordinaria en la técnica.

20 EJEMPLO 13

Formulación para Administración Oral o lo Similar

Se forma una mezcla obtenida mezclando completamente 1 g de un compuesto obtenido y purificado mediante el método de la modalidad, 98 g de lactosa y 1 g 25 de hidroxipropil celulosa en gránulos mediante cualquier método convencional. Los gránulos se secan completamente y se criban para obtener una preparación granulada adecuada para empacarse en botellas o mediante sellado térmico. Las preparaciones granuladas resultantes se administran 30 oralmente a entre aproximadamente 100 ml/día hasta aproximadamente 1000 ml/día, dependiendo de los síntomas,

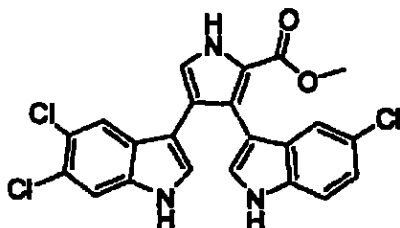
142

según se considere apropiado por los de experiencia ordinaria en la técnica para tratar tumores cancerosos en humanos.

EJEMPLO 14

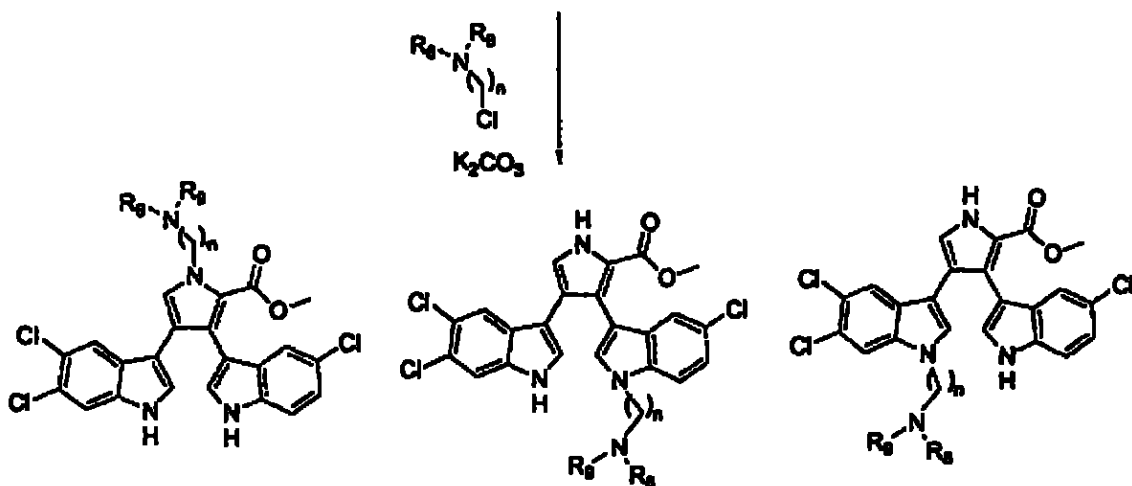
5 Preparación de Compuestos de las Fórmulas XXVII, XXVIII y XXIX a partir del compuesto de la Fórmula II

El compuesto de la Fórmula II puede derivarse con varios haluros aminoalquilo en presencia de una base tal como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 o NaH para producir diversos compuestos de las fórmulas generales XXVII, XXVIII o XXIX. La sustitución puede presentarse en uno o más de los nitrógenos de la Fórmula II. Las mezclas pueden separarse cromatográficamente para obtener compuestos puros.



15

Fórmula II



20

Fórmulas XXVII

Fórmula XXVIII

Fórmula XXIX

EJEMPLO 15

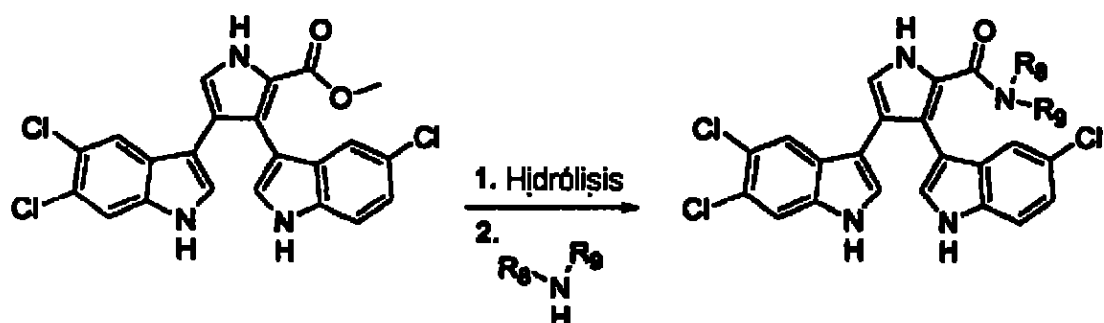
Preparación de Compuestos de la Fórmula XXXI a partir del Compuesto de la Fórmula II

Los derivados amida del compuesto de la Fórmula

144

143

II pueden prepararse mediante hidrólisis del metil éster para producir el ácido carboxílico de la Fórmula XII, que entonces se sigue por acoplamiento de péptido para formar la amida correspondiente de la Fórmula XXXI.



5

Fórmula II

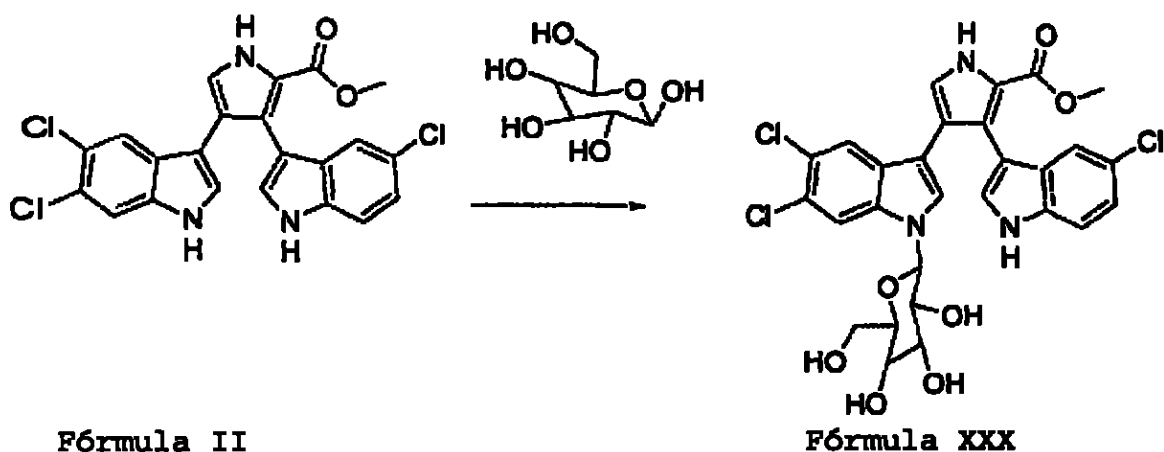
Fórmula XXXI

EJEMPLO 16

Preparación del Compuesto de la Fórmula XXX a partir del Compuesto de la Fórmula II

El compuesto de la Fórmula II puede derivarse con varios azúcares (con grupos hidroxilo todos protegidos, algunos protegidos o no protegidos) a bajas temperaturas para producir diversos derivados de azúcar, por ejemplo, el compuesto de la Fórmula XXX. La sustitución puede presentarse en uno o más de los nitrógenos de la Fórmula II con o sin preferencia. Las mezclas pueden separarse cromatográficamente para obtener compuestos puros.

15



20

Fórmula II

Fórmula XXX

EJEMPLO 17

445

Método Sintético General para Preparar Compuestos de la
Fórmula II, III, VII, XII, XV, XVI, XVII, XIX, XXI, XXIV y

V

Las Fórmulas II, III, VII, XII, XV, XVI, XVII,
5 XIX, XXI, XXIV y V pueden sintetizarse mediante reacciones
de acoplamiento conocidas tales como las reacciones de
acoplamiento Stelle, Suziki y Negishi en bromopirrol con
varios bloques de construcción de indol halogenado. El
Esquema I, ilustrado en la Figura 4, es el método general
10 utilizando reacciones de acoplamiento Negishi. El
compuesto de la Fórmula V puede sintetizarse utilizando 3-
bromo-5,6-dicloroindol como bloque de construcción en el
Esquema I. NBS es N-bromosuccinimida, TIPS es
trisisopropilsilil, PhLi es fenil litio, THF es
15 tetrahidrofuran, PPh₃ es trifenilfosfina y TBAF es fluoruro
de tetrabutilamonio.

Los ejemplos antes descritos se mencionan
solamente para asistir en la comprensión de las
modalidades. Por tanto, los expertos en la técnica
20 apreciarán que los métodos pueden proporcionar derivados de
compuestos.

El experto en la técnica apreciará fácilmente que
la presente invención se encuentra muy adaptada para
realizar los objetivos y obtener los fines y ventajas
25 mencionadas, así como aquellos inherentes a la misma. Los
métodos y procedimientos descritos en la presente son
actualmente representativos de las modalidades preferidas,
y son ejemplares y no se pretenden como limitaciones del
alcance de la invención. Se presentarán a los expertos en
30 la técnica, los cambios a la misma y otros usos abarcados
dentro de la esencia de la invención.

146

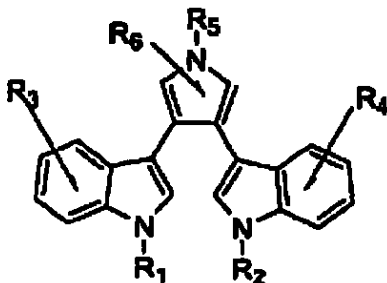
Será fácilmente aparente para el experto en la técnica que pueden realizarse diversas sustituciones y modificaciones a las modalidades descritas en la presente sin apartarse del alcance y esencia de la invención.

5 Todas las patentes y publicaciones mencionadas en la especificación son indicativas de los niveles de los expertos en la técnica a los cuales pertenece la invención. Todas las patentes y publicaciones se incorporan en la presente por la referencia igual que si se indicara que
10 cada publicación individual se incorpora específica e individualmente por la referencia.

La invención descrita de manera ilustrativa en la presente puede practicarse adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos, cuya limitación o
15 limitaciones no se describen específicamente en la presente. Los términos y expresiones empleados se utilizan como términos de descripción y no de limitación, y no existe intención de que en el uso de tales términos y expresiones se indique la exclusión de equivalentes de las
20 características mostradas y descritas de sus porciones. Se reconoce que son posibles diversas modificaciones dentro del alcance de la invención. Por tanto, debe entenderse que aunque la presente invención se ha descrito específicamente por las modalidades preferidas y
25 características opcionales, pueden seleccionarse modificaciones y variaciones de los presentes conceptos por los expertos en la técnica, y que tales modificaciones y variaciones se consideran dentro del alcance de las modalidades de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una estructura de la Fórmula I, y sus sales y ésteres de pro-droga farmacéuticamente aceptables:



5

Fórmula I

en donde un anillo puede incluir uno o más hetero-átomos adicionales, tales como nitrógeno, azufre u oxígeno; y puede incluir un hetero-átomo no de nitrógeno, tal como azufre u oxígeno, en lugar de nitrógeno(s) en la Fórmula I; y

en donde cada uno de R₁, R₂ y R₅ se selecciona por separado del grupo que consiste de átomo de hidrógeno, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C₁-C₂₄ saturado, alquenilo C₂-C₂₄ insaturado, o alquinilo C₂-C₂₄, acilo, aciloxi, alquilocarboniloxi, ariloxicarboniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo, hidroxilo, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado, y alguna combinación de los mismos;

en donde cada cinco R₃ y cada cinco R₄ representan sustituyente(s) en un anillo de indol en la(s) posición(es) 2-, 4-, 5-, 6-, o 7- y cada uno de los cinco R₃ y cada uno de los cinco R₄ se seleccionan por separado

147

del grupo que consiste de átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C₁-C₂₄, saturado, alquenilo C₂-C₂₄ insaturado, o alquinilo C₂-C₂₄,
5 acilo, aciloxi, alquilocarboniloxi, ariloxycarboniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo, hidroxilo, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi,
10 ciano, alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado, y alguna combinación de los mismos;

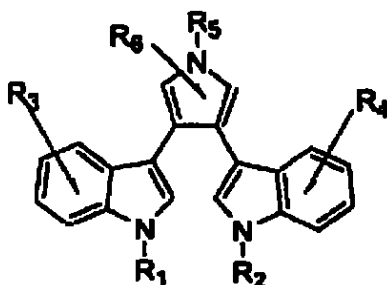
en donde R₄ representa sustituyente(s) en un anillo de pirrol en la(s) posición(es) 2- o 5-, y cada uno de los dos R₄ se seleccionan por separado del grupo que
15 consiste de átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C₁-C₂₄, saturado, alquenilo C₂-C₂₄ insaturado, o alquinilo C₂-C₂₄, acilo, aciloxi, éster, alquilocarboniloxi, ariloxycarboniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi,
20 cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo, hidroxilo, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, alquilo halogenado
25 incluyendo alquilo polihalogenado, y alguna combinación de los mismos;

con la salvedad de que si todos los R₃ y R₄ son ya sea hidrógeno o hidroxilo, R₄ en la posición 5- y R₄ en la posición 2- no sean ésteres idénticos o ácidos
30 carboxílicos.

2. Un compuesto que tiene una estructura de la

749

Fórmula I, y sus sales y ésteres de pro-droga farmacéuticamente aceptables:



Fórmula I

- 5 en donde un anillo puede incluir uno o más hetero-átomos adicionales, tales como nitrógeno, azufre u oxígeno; y puede incluir un hetero-átomo no de nitrógeno, tal como azufre u oxígeno, en lugar de nitrógeno(s) en la Fórmula I; y
- 10 en donde cada uno de R_1 , R_2 y R_3 se selecciona por separado del grupo que consiste de átomo de hidrógeno, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C_1-C_{24} saturado, alquenilo C_2-C_{24} insaturado, o alquinilo C_2-C_{24} ,
- 15 acilo, aciloxi, alquilocarboniloxi, ariloxicarboniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, azúcar, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo, hidroxilo, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo,
- 20 carboxi, ciano, $CO-O-R_7$, carbonil- $CCO-R_7$, $-(CH_2)_n-COOR_7$, $CO-(CH_2)_n-COOR_7$, aminoalquil ($-(CH_2)_n-NR_8R_9$), y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado, en donde n es un entero de 1 a 6,

- en donde cada uno de R_7 , R_8 y R_9 se selecciona por
- 25 separado del grupo que consiste de átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C_1-C_{24} saturado, alquenilo C_2-C_{24} insaturado, o

alquinilo C_2-C_{24} , acilo, aciloxi, alquilocarboniloxi, ariloxicarboniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo, hidroxilo, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado, un anillo de 5 miembros, un anillo de 6 miembros o combinación de los mismos;

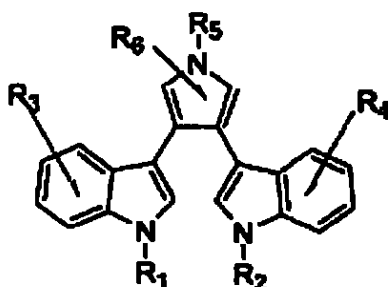
en donde cada cinco R_3 y cada cinco R_4 representa sustituyente(s) en un anillo de indol en la(s) posición(es) 2-, 4-, 5-, 6- o 7- y cada uno de los cinco R_3 y cada uno de los cinco R_4 se selecciona por separado del grupo que consiste de átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C_1-C_{24} saturado, alquenilo C_2-C_{24} insaturado, o alquinilo C_2-C_{24} , acilo, aciloxi, alquilocarboniloxi, ariloxicarboniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo, hidroxilo, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado;

en donde cada dos R_6 representa sustituyente(s) en un anillo de pirrol en la(s) posición(es) 2- o 5-, y cada uno de los dos R_6 se selecciona por separado del grupo que consiste de átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C_1-C_{24} saturado, alquenilo C_2-C_{24} insaturado, o alquinilo C_2-C_{24} , acilo, aciloxi, amida ($-CO-NR_8R_9$), alquilocarboniloxi,

ariloxycarboniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo, hidroxilo, éster, 5 alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, CO-O-R₇, carbonil-CCO-R₇, -(CH₂)_n-COOR₇, -CO-(CH₂)_n-COOR₇, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado;

con la salvedad de que R₆ en la posición 5- y R₆ en la posición 2- no sean idénticos si todos los R₃ y R₄ son ya sea hidrógeno o hidroxilo y con la salvedad adicional de que si existe 1) un grupo alquilo en R₅ y si 2) R₆ en la posición 2- y en la posición 5- es ya sea hidrógeno u oxígeno, entonces R₃ y R₄ no son simétricos.

3. Un compuesto que tiene una estructura de la Fórmula I, y sus sales y ésteres de pro-droga farmacéuticamente aceptables:



Fórmula I

20

en donde un anillo puede incluir uno o más hetero-átomos adicionales, tales como nitrógeno, azufre u oxígeno; y puede incluir un hetero-átomo no de nitrógeno, tal como azufre u oxígeno, en lugar de nitrógeno(s) en la 25 Fórmula I;

en donde cada uno de R₁, R₂ y R₅ se selecciona por separado del grupo que consiste de átomo de hidrógeno, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no

151

sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C_1-C_{24} saturado, alquenilo C_2-C_{24} insaturado, o alquinilo C_2-C_{24} , aciloxi, alquiloxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, acilo, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, carbohidrato, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo, hidroxilo, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, $-CO-O-R_7$, carbonil- $CCO-R_7$, $-(CH_2)_n-COOR_7$, $-CO-(CH_2)_n-COOR_7$, $-(CH_2)_n-NR_8R_9$, y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado, en donde n es un entero entre 1 y 6;

en donde cada uno de R_7 , R_8 y R_9 se selecciona por separado del grupo que consiste de átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C_1-C_{24} saturado, alquenilo C_2-C_{24} insaturado, o alquinilo C_2-C_{24} , acilo, aciloxi, alquiloxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo, hidroxilo, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado, un anillo de 5 miembros, un anillo de 6 miembros o combinación de los mismos;

en donde los cinco R_3 y los cinco R_4 representan sustituyente(s) en un anillo de indol en la(s) posición(es) 2-, 4-, 5-, 6- o 7-, en donde cada uno de los cinco R_3 y cada uno de los cinco R_4 se selecciona por separado del grupo que consiste de átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C_1-C_{24}

103

saturado, alqueno C_2-C_{24} insaturado, o alquino C_2-C_{24} ,
acilo, aciloxi, alquiloxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi,
cicloalquilo, cicloalqueno, alcoxi, cicloalcoxi, arilo,
heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo,
5 amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido,
fenilo, hidroxilo, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi,
ciano, y alquilo halogenado incluyendo alquilo
polihalogenado;

en donde cada dos R_6 representa sustituyente(s)
10 en un anillo de pirrol en la(s) posición(es) 2- o 5-, y
cada uno de los dos R_6 se selecciona por separado del grupo
que consiste de átomo de hidrógeno, átomo de halógeno,
variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no
sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C_1-C_{24}
15 saturado, alqueno C_2-C_{24} insaturado, o alquino C_2-C_{24} ,
acilo, aciloxi, $-CO-NR_8R_9$, alquiloxicarboniloxi,
ariloxicarboniloxi, cicloalquilo, cicloalqueno, alcoxi,
cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo,
alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo,
20 aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo, hidroxilo, alquiltio,
ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, $-CO-O-R_7$, carbonil -
 $CCO-R_7$, $-(CH_2)_n-COOR_7$, $-CO-(CH_2)_n-COOR_7$, $-(CH_2)_n-NR_8R_9$, éster,
alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, y alquilo halogenado
incluyendo alquilo polihalogenado;

25 con la salvedad de que R_6 en la posición 5- y R_6
en la posición 2- no sean idénticos, con la salvedad de que
si existe una alquilamina en R_1 o R_2 , entonces existe al
menos una sustitución no de hidrógeno en R_6 , o existen al
menos 3 halógenos en la combinación de R_3 y R_4 ; y los
30 átomos de anillo no se encuentran modificados.

4. El compuesto de la Reivindicación 1, 2 o 3

en donde al menos dos de los cinco R_3 son átomos de hidrógeno y al menos dos de los R_4 que átomos de hidrógeno.

5 5. El compuesto de la Reivindicación 1, 2 o 3 en donde al menos uno de los cinco R_3 es un átomo de halógeno y los anillos de indol no incluyen hetero-átomos adicionales, pero incluyen el nitrógeno de indol.

6. El compuesto de la Reivindicación 5 en donde al menos uno de los cinco R_3 es un átomo de halógeno y al menos uno de los cinco R_4 es un átomo de halógeno.

10 7. El compuesto de la Reivindicación 1, 2 o 3 en donde al menos dos de los cinco R_3 es un átomo de halógeno.

8. El compuesto de la Reivindicación 1, 2 o 3 en donde al menos uno de los cinco R_3 es un átomo de
15 cloruro.

9. El compuesto de la Reivindicación 8 en donde uno de los dos R_6 es un alcoxi carbonilo, uno de los R_6 es un átomo de hidrógeno, al menos uno de los cinco R_3 es un átomo de
20 cloruro, y

R_1 , R_2 y R_5 son cada uno átomos de hidrógeno.

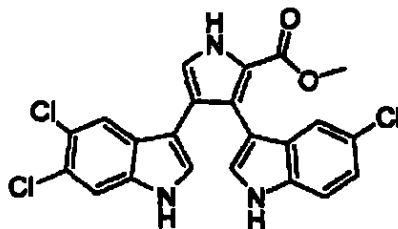
10. El compuesto de la Reivindicación 1, 2 o 3 en donde una de las dos posiciones en R_6 es un alcoxi carbonilo.

25 11. El compuesto de la Reivindicación 10 en donde R_6 es un metoxi carbonilo.

12. El compuesto de la Reivindicación 2 que tiene la estructura seleccionada del grupo que consiste de las estructuras de las Fórmulas II, III, IV, V, VI, VII, VIII, XI, XII, XIII, XIV, XV, XV', XVI, XVII, XVIII, XIX, XIX', XX, XXI', XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII,
30 XIX', XX, XXI', XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII,

XXVII-A, XXVII-B, XXVII-C, XXVIII, XXVIII-A, XXIX, XXIX-A, XXX, XXXI, XXXI-A, y XXXI-B y sus sales y ésteres de pro-droga farmacéuticamente aceptables.

13. El compuesto de la Reivindicación 12 en donde el compuesto tiene la estructura de la Fórmula II, y sus sales y ésteres de pro-droga farmacéuticamente aceptables:



Fórmula II

14. El compuesto de la Reivindicación 1, 2 o 3 en donde al menos dos de los diez R_3 y R_4 son átomos de halógeno.

15. El compuesto de la Reivindicación 1, 2 o 3 en donde al menos tres de los diez R_3 y R_4 son átomos de halógeno.

16. El compuesto de la Reivindicación 1, 2 o 3 en donde al menos dos de los diez R_3 y R_4 son átomos de cloro.

17. El compuesto de la Reivindicación 1, 2 o 3 en donde al menos tres de los diez R_3 y R_4 son átomos de cloro.

18. El compuesto de la Reivindicación 1, 2 o 3 en donde al menos dos de los diez R_3 y R_4 son átomos de bromo.

19. El compuesto de la Reivindicación 1, 2 o 3 en donde al menos tres de los diez R_3 y R_4 son átomos de bromo.

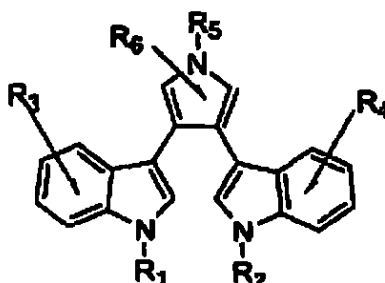
20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Reivindicación 1, 2, 3 o 12.

21. La composición farmacéutica de la Reivindicación 20, que comprende además un agente antimicrobiano.

22. La composición farmacéutica de la Reivindicación 21 en una forma de dosis unitaria sólida.

23. La composición farmacéutica de la Reivindicación 21, que comprende el compuesto de la Reivindicación 13.

24. Un método para tratar una infección microbiana que comprende la administración de un compuesto que tiene una estructura de la Fórmula I, y sus sales y ésteres de pro-droga farmacéuticamente aceptables:



Fórmula I

en donde un anillo puede incluir uno o más hetero-átomos adicionales, tales como nitrógeno, azufre u oxígeno; y puede incluir un hetero-átomo no de nitrógeno, tal como azufre u oxígeno, en lugar de nitrógeno(s) en la Fórmula I; y

en donde cada uno de R₁, R₂ cinco R₃, cinco R₄, un R₅ y dos R₆ se selecciona independientemente del grupo que consiste de átomo de hidrógeno, un halógeno, un azúcar, un aminoalquilo, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C₁-C₂₄ saturado, alquenilo C₂-C₂₄ insaturado, o alquinilo C₂-C₂₄,

acilo, aciloxi, alquiloxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo, hidroxilo, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado, $-CO-O-R_7$, carbonil- $CCO-R_7$, $-CO-NR_8R_9$, $-(CH_2)_n-COOR_7$, $-CO-(CH_2)_n-COOR_7$, $-(CH_2)_n-NR_8R_9$, éster, alcóxicarbonilo, ariloxicarbonilo, en donde n es un entero de 1 a 6;

en donde cada uno de R_7 , R_8 y R_9 se selecciona por separado del grupo que consiste de un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, variantes mono-sustituidas, polisustituidas o no sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C_1-C_{24} saturado, alquenilo C_2-C_{24} insaturado, o alquinilo C_2-C_{24} , acilo, aciloxi, alquiloxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo, hidroxilo, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado, un anillo de 5 miembros, un anillo de 6 miembros o combinación de los mismos.

25. El método de la Reivindicación 24, en donde al menos una de las sustituciones R_1 , R_2 , cinco R_3 , cinco R_4 , R_5 y dos R_6 son asimétricas.

26. El método de la Reivindicación 24, en donde las dos sustituciones R_6 son asimétricas.

27. El método de la Reivindicación 24, en donde las cinco sustituciones R_4 y las cinco R_3 son asimétricas.

28. El método de la Reivindicación 24, en donde

al menos cinco R_3 son un átomo de halógeno, y al menos un R_4 es un átomo de halógeno, y los anillos de indol no incluyen hetero-átomos adicionales, pero incluyen el nitrógeno de indol.

5 29. El método de la Reivindicación 24, en donde R_8 es $-(CH_2)_2-$ y R_9 es $-(CH_2)_2-$, en donde R_8 y R_9 se encuentran directamente conectados entre sí a fin de formar un anillo de cinco miembros.

10 30. El método de la Reivindicación 29, en donde R_8 es $-(CH_2)_2-$ y R_9 es $-(CH_2)_2-$, en donde R_8 y R_9 se encuentran conectados entre sí a través de R_{10} a fin de formar un anillo de seis miembros, en donde R_{10} se selecciona del grupo que consiste de CH_2 , NH , O y S .

15 31. El método de la Reivindicación 28, en donde uno de los dos R_6 es un alcoxi carbonilo, uno de los R_6 es un átomo de hidrógeno, al menos uno de los cinco R_3 es un átomo de cloruro, y

R_1 , R_2 y R_5 son cada uno átomos de hidrógeno.

20 32. El método de la Reivindicación 31, en donde el alcoxi carbonilo es un metoxi carbonilo.

33. El método de la Reivindicación 24, que comprende además las etapas de:

25 identificar a un sujeto que se beneficiaría de la administración de un agente antimicrobiano;

llevar a cabo el método en el sujeto.

34. El método de la Reivindicación 24, en donde la infección microbiana es una infección de al menos una bacteria gram positiva.

30 35. El método de la Reivindicación 24, en donde la infección microbiana es una infección de al menos E .

faecalis-Vans.

36. El método de la Reivindicación 24, en donde la infección microbiana es una infección de al menos *H. influenzae*.

5 37. Un método para tratar una infección microbiana que comprende administrar un compuesto que tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste de la Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XV', XVI, XVII, XVIII, XIX, XIX', XX, XXI, XXI', XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVII-A, XXVII-B, XXVII-C, XXVIII, XXVIII-A, XXIX, XXIX-A, XXX, XXXI, 10 XXXI-A, y XXXI-B y V, y 1) una sal farmacéuticamente aceptable o 2) éster de pro-droga de la misma.

38. El método de la Reivindicación 37, en donde 15 el compuesto tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste de la Fórmula II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XV', XVI, XVII, XVIII, XIX, XIX', XX, XXI, XXI', XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVII-A, XXVII-B, XXVII-C, XXVIII, XXVIII-A, XXIX, XXIX-A, 20 XXX, XXXI, XXXI-A, y XXXI-B.

39. Un método para elaborar el compuesto de la Reivindicación 1, 2 o 3 que comprende las etapas de:
cultivar la cepa NPS012745 en un cultivo; y
recuperar el compuesto de la fórmula I del
25 cultivo.

40. El método de la Reivindicación 39, que comprende además la etapa de aislar un solo compuesto análogo de pirrol de bis-indol.

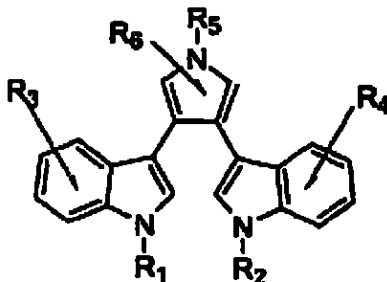
41. El método de la Reivindicación 40, en donde 30 el compuesto único es el compuesto de la reivindicación 12.

42. El método de la Reivindicación 40, en donde

Alto

el compuesto único es el compuesto de la reivindicación 13.

43. El uso de un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula I en la fabricación de un medicamento para tratar una infección microbiana.



5

Fórmula I

en donde un anillo puede incluir uno o más hetero-átomos adicionales, tales como nitrógeno, azufre u oxígeno; y puede incluir un hetero-átomo no de nitrógeno, tal como azufre u oxígeno, en lugar de nitrógeno(s) en la Fórmula I; y

en donde cada uno de R_1 , un R_2 cinco R_3 , cinco R_4 , un R_5 y dos R_6 se selecciona independientemente del grupo que consiste de un átomo de hidrógeno, un azúcar, un aminoalquilo, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C_1-C_{24} saturado, alquenilo C_2-C_{24} insaturado, o alquinilo C_2-C_{24} , acilo, aciloxi, alquiloxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo, hidroxilo, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado, $-CO-O-R_7$, carbonil- $CCO-R_7$, $-CO-NR_8R_9$, $-(CH_2)_n-COOR_7$, $-CO-(CH_2)_n-COOR_7$, $-(CH_2)_n-NR_8R_9$, éster, alcoxycarbonilo, ariloxicarbonilo, en donde n es un entero de 1 a 6;

25

en donde cada uno de R_7 , R_8 y R_9 se selecciona por separado del grupo que consiste de un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas o no sustituidas de los siguientes residuos:

5 alquilo C_1-C_{24} saturado, alquenido C_2-C_{24} insaturado, o alquinilo C_2-C_{24} , acilo, aciloxi, alquilocarboniloxi, ariloxycarboniloxi, cicloalquilo, cicloalquenido, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo,

10 aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo, hidroxilo, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, y alquilo halogenado incluyendo alquilo polihalogenado, un anillo de 5 miembros, un anillo de 6 miembros o combinación de los mismos.

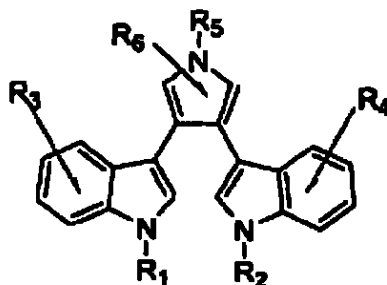
44. El uso de la Reivindicación 43, en donde al menos una de las sustituciones R_1 , R_2 , cinco R_3 , cinco R_4 , un R_5 y dos R_6 son asimétricas.

45. El uso de la Reivindicación 43, en donde las dos sustituciones R_6 son asimétricas.

46. El uso de la Reivindicación 43, en donde R_8 es $-(CH_2)_2-$ y R_9 es $-(CH_2)_2-$, en donde R_8 y R_9 se encuentran directamente conectados entre sí a fin de formar un anillo de cinco miembros.

47. El uso de la Reivindicación 43, en donde R_8 es $-(CH_2)_2-$ y R_9 es $-(CH_2)_2-$, en donde R_8 y R_9 se encuentran conectados entre sí a través de R_{10} a fin de formar un anillo de seis miembros, en donde R_{10} se selecciona del grupo que consiste de CH_2 , NH , O y S .

48. Un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula I como un medicamento.



Fórmula I

en donde un anillo puede incluir uno o más
5 hetero-átomos adicionales, tales como nitrógeno, azufre u
oxígeno; y puede incluir un hetero-átomo no de nitrógeno,
tal como azufre u oxígeno, en lugar de nitrógeno(s) en la
Fórmula I; y

en donde cada uno de R₁, R₂ cinco R₃, cinco R₄, un
10 R₅ y dos R₆ se selecciona independientemente del grupo que
consiste de un átomo de hidrógeno, un azúcar, un
aminoalquilo, variantes mono-sustituidas, poli-sustituidas
o no sustituidas de los siguientes residuos: alquilo C₁-C₂₄
saturado, alquenilo C₂-C₂₄ insaturado, o alquinilo C₂-C₂₄,
15 acilo, aciloxi, alquiloxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi,
cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo,
heteroarilo, arilalcoxi carbonilo, alcoxi carbonilacilo,
amino, aminocarbonilo, aminocarboiloxi, nitro, azido,
fenilo, hidroxilo, alquiltio, ariltio, oxisulfonilo, carboxi,
20 ciano, y alquilo halogenado incluyendo alquilo
polihalogenado, -CO-O-R₇, carbonil-CCO-R₇, -CO-NR₈R₉, -
(CH₂)_n-COOR₇, -CO-(CH₂)_n-COOR₇, -(CH₂)_n-NR₈R₉, éster,
alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, en donde n es un entero
de 1 a 6;

25 en donde cada uno de R₇, R₈ y R₉ se selecciona por
separado del grupo que consiste de un átomo de hidrógeno,
átomo de halógeno, variantes mono-sustituidas, poli-
sustituidas o no sustituidas de los siguientes residuos:

alquilo C_1-C_{24} saturado, alquenilo C_2-C_{24} insaturado, o
alquinilo C_2-C_{24} , acilo, aciloxi, alquiloxicarboniloxi,
ariloxicarboniloxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi,
cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, arilalcoxi carbonilo,
5 alcoxi carbonilacilo, amino, aminocarbonilo,
aminocarboiloxi, nitro, azido, fenilo, hidroxilo, alquiltio,
ariltio, oxisulfonilo, carboxi, ciano, y alquilo halogenado
incluyendo alquilo polihalogenado, un anillo de 5 miembros,
un anillo de 6 miembros o combinación de los mismos.

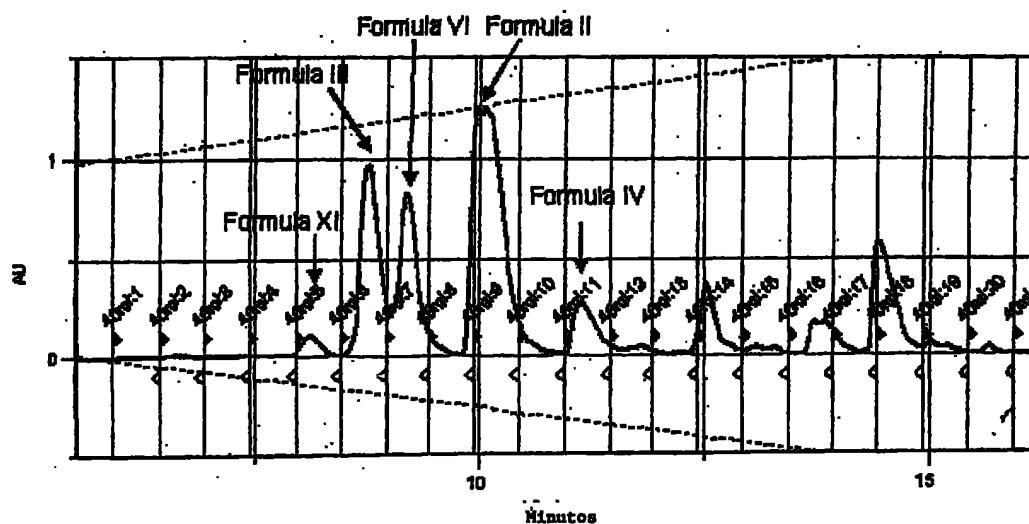


Figure 1

111

1/17

1

163

Figura 2A

El espectro UV de la fórmula III

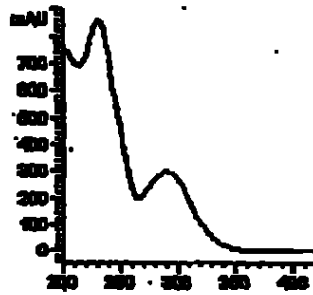


Figura 2B

El espectro UV de la fórmula II

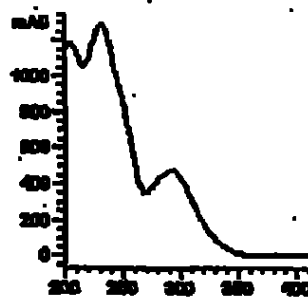


Figura 2C

El espectro UV de la formula VI

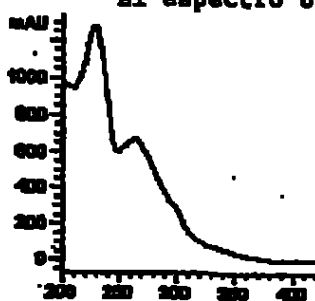


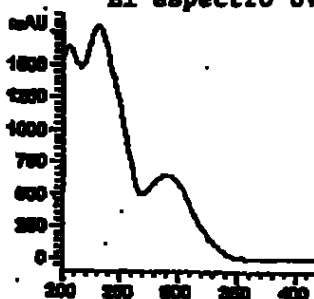
Figure 2D

El espectro UV de la fórmula IX



Figura 2E

El espectro UV de la fórmula XII



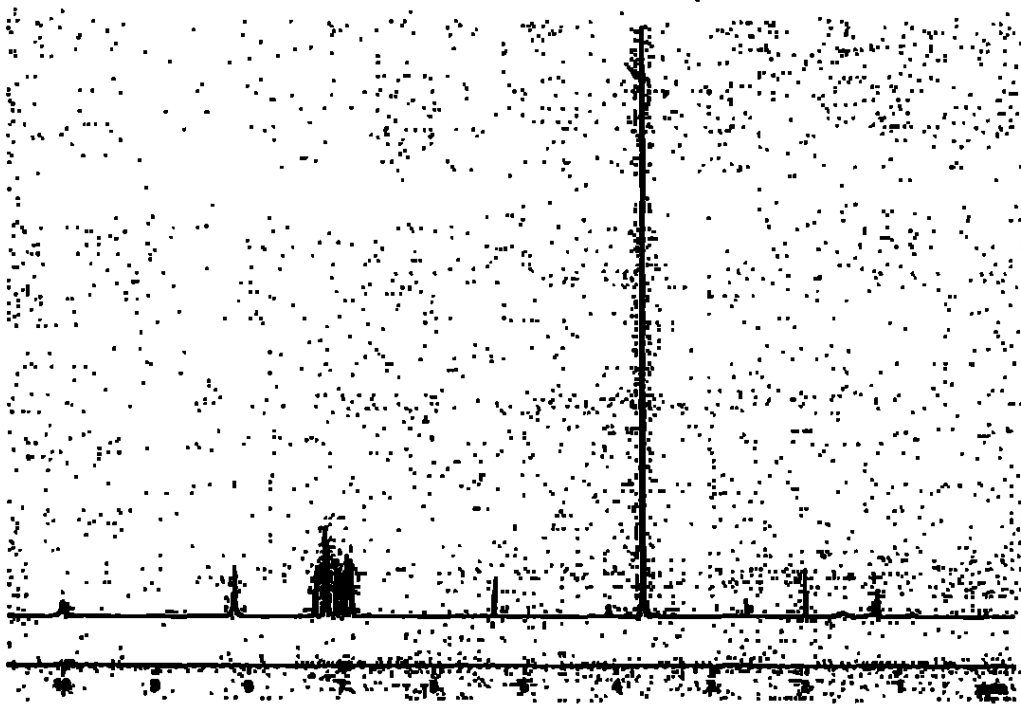


FIG 3A

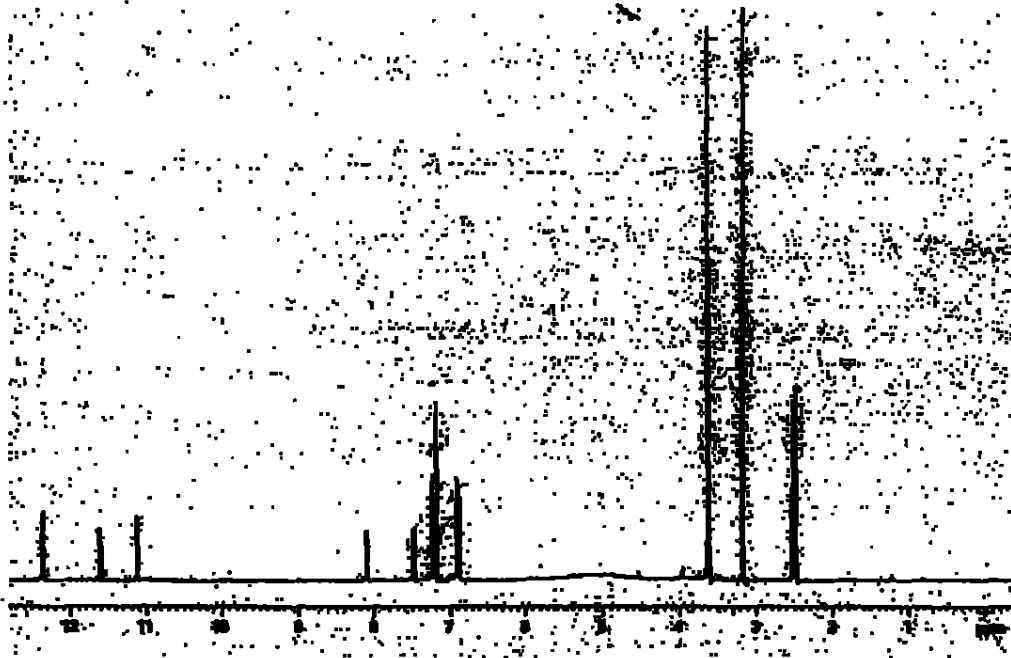


FIG 3B

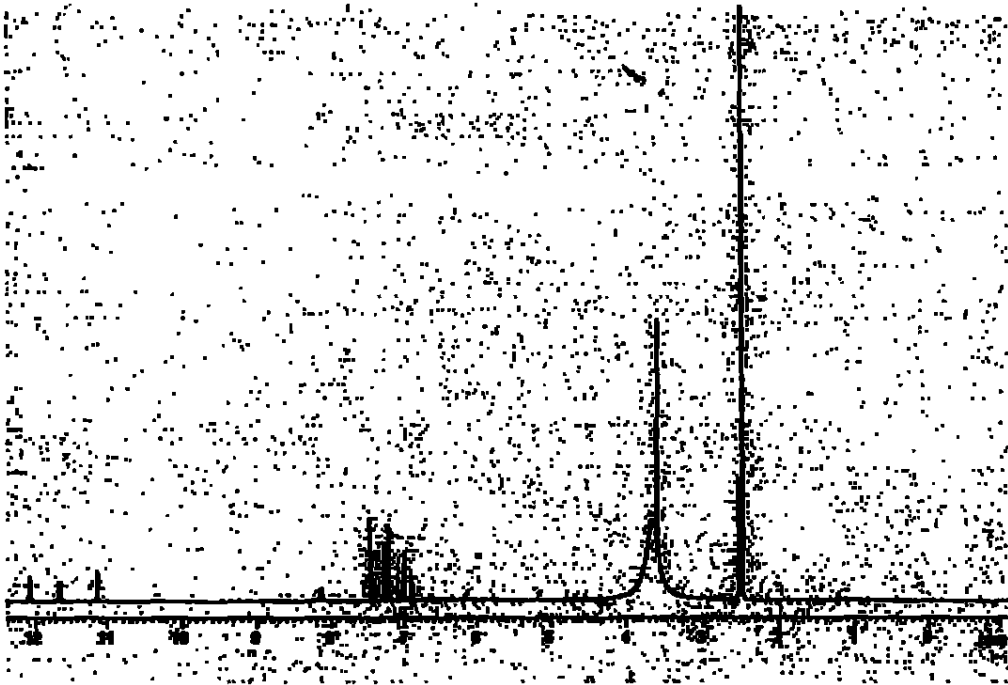


FIG 3C

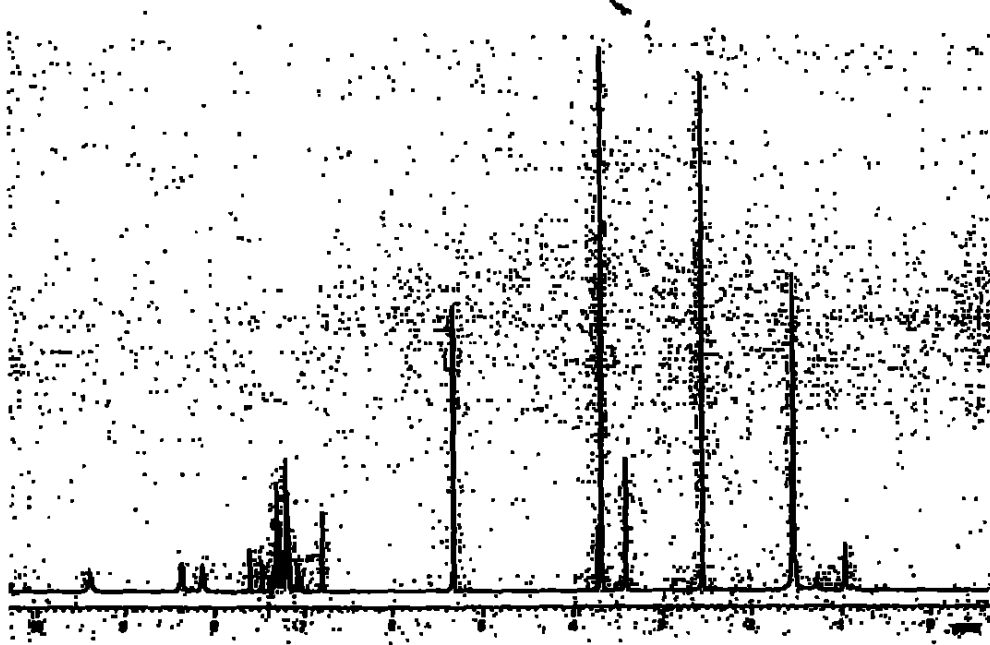


FIG 3D

170

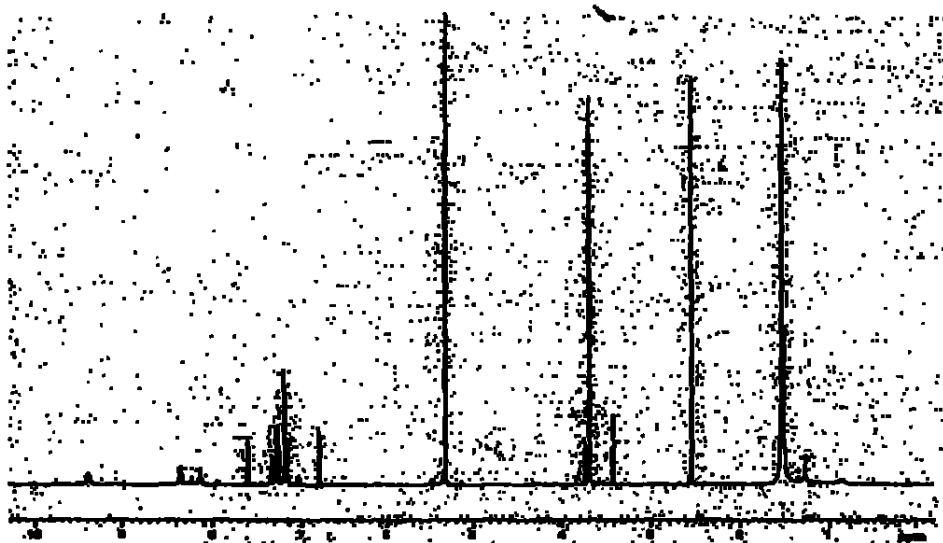


FIG 3E

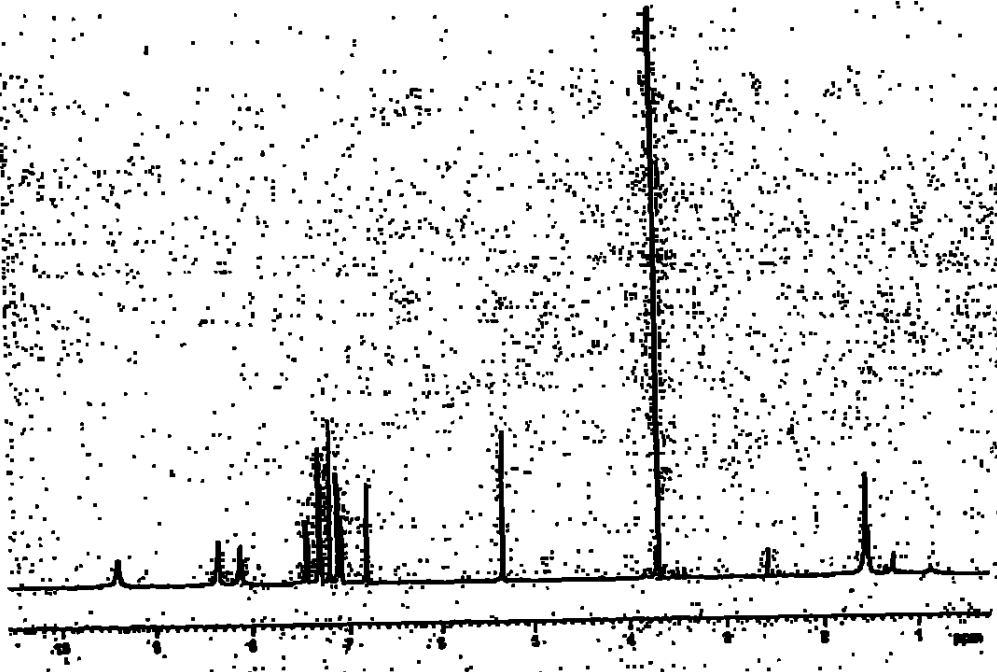


FIG 3F

172

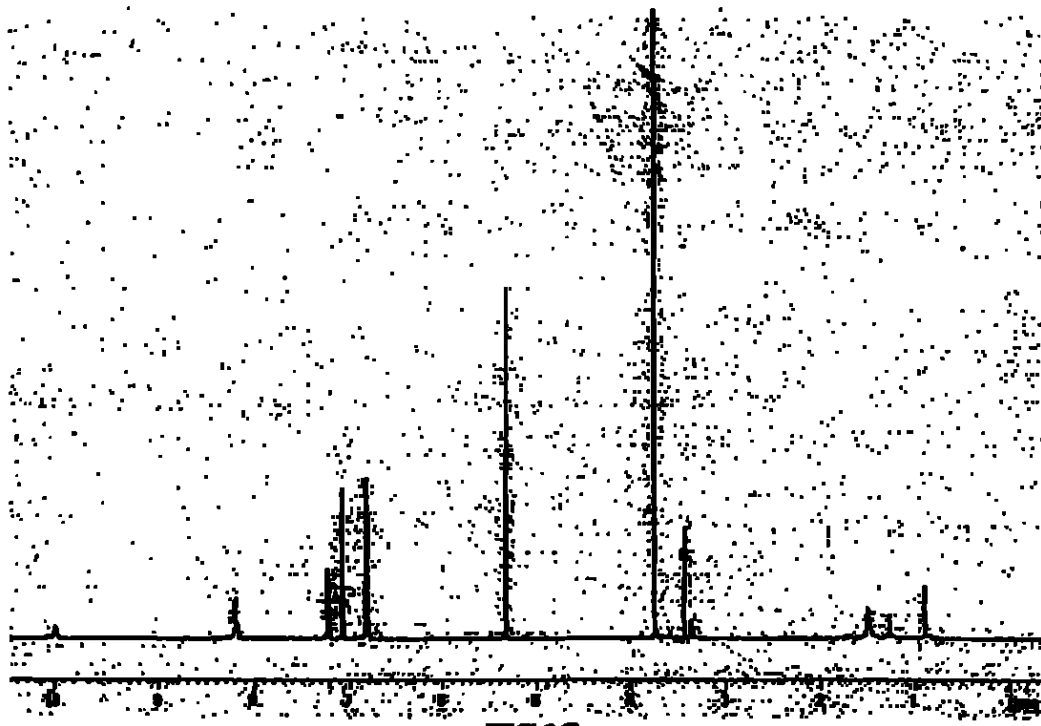


FIG 3G

174

173

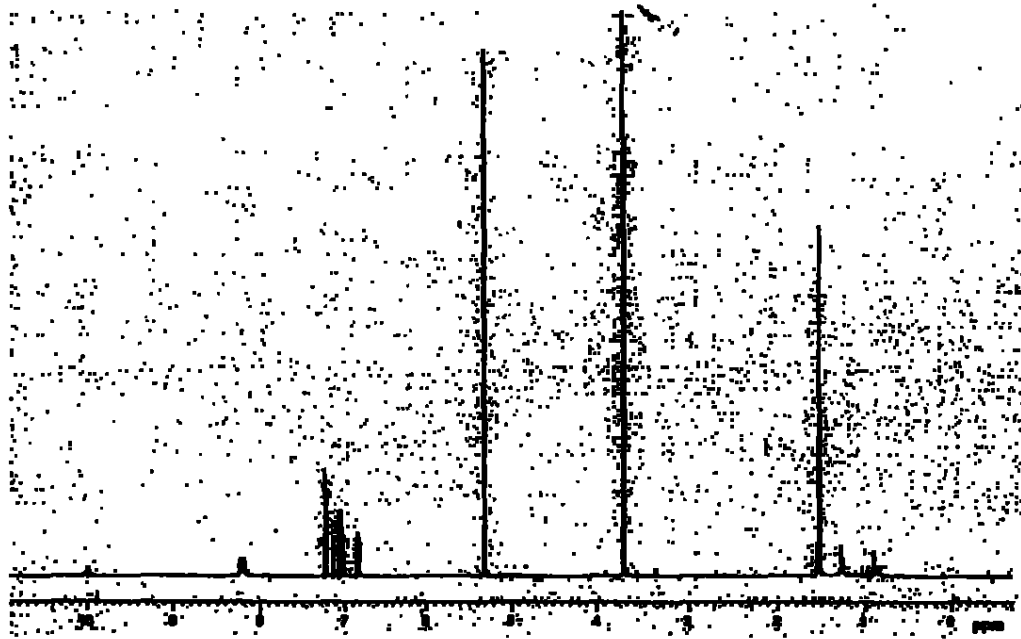


FIG 3H

179

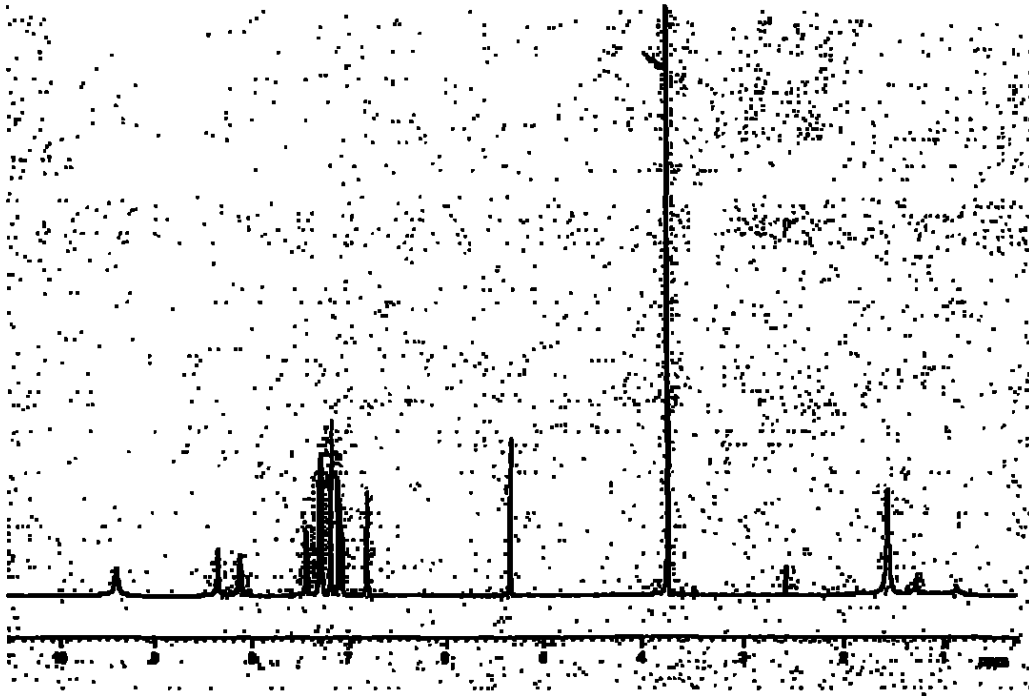


FIG 3I

176

175

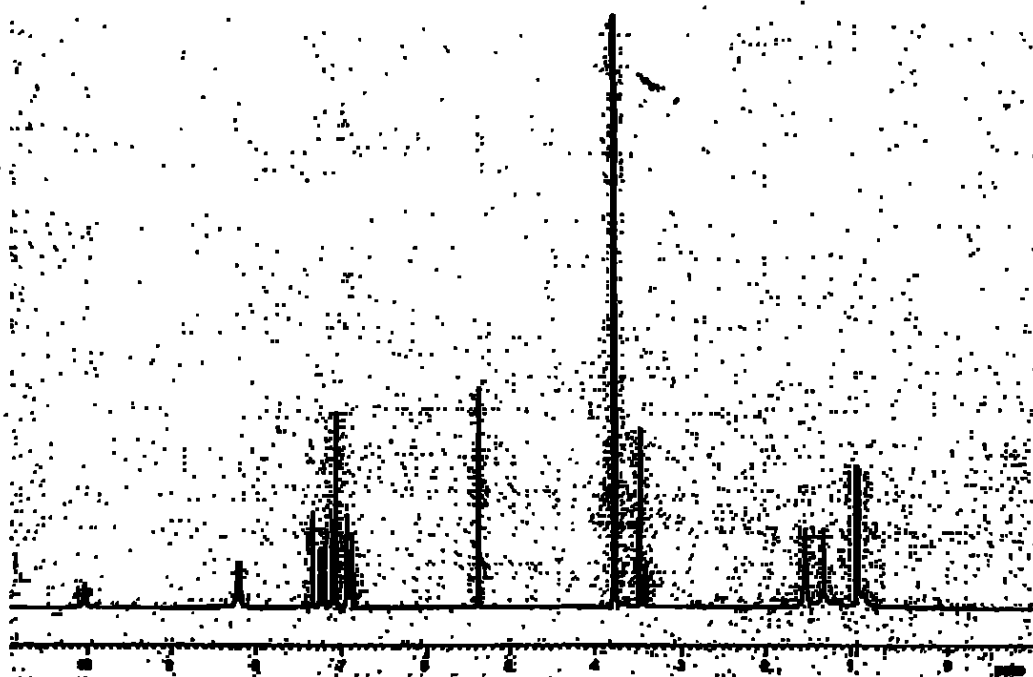


FIG 3J

~~APP~~

126

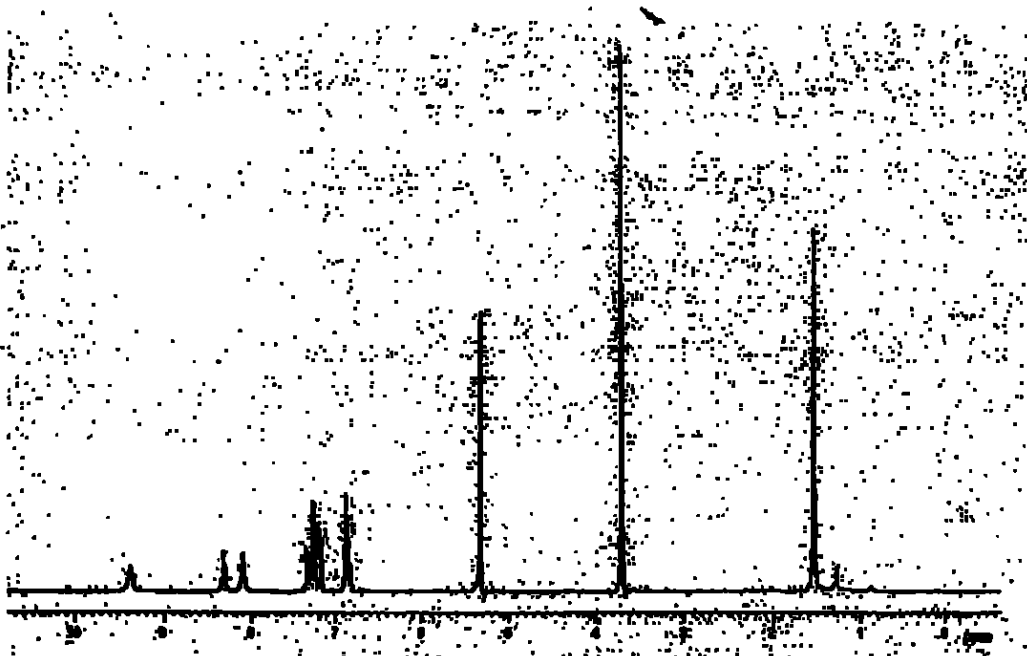


FIG 3K

A70

172

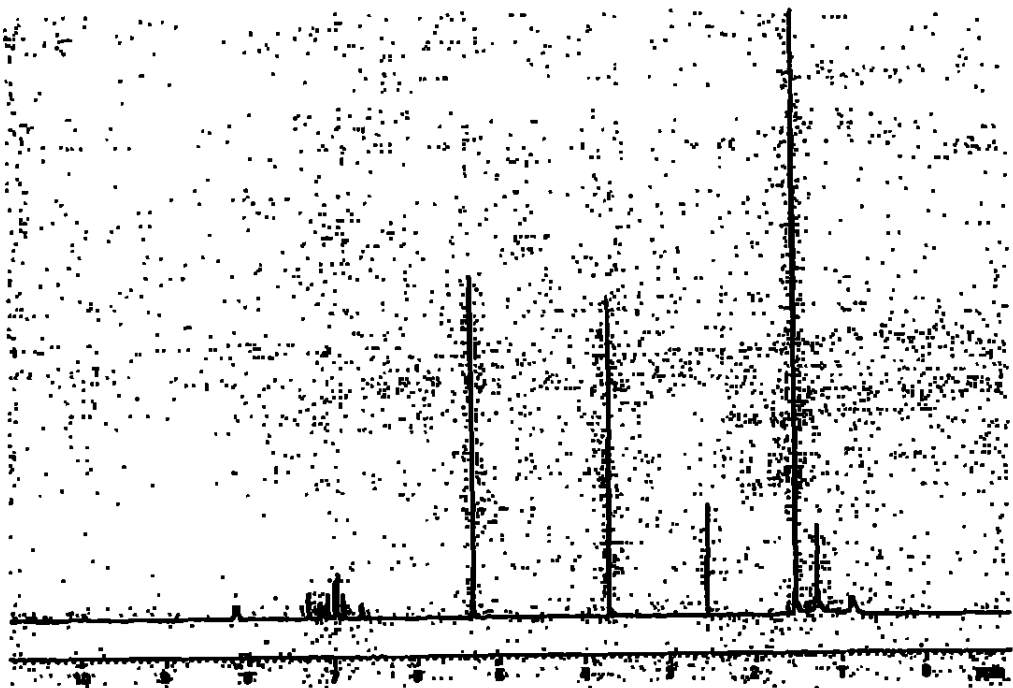


FIG 3L

179

128

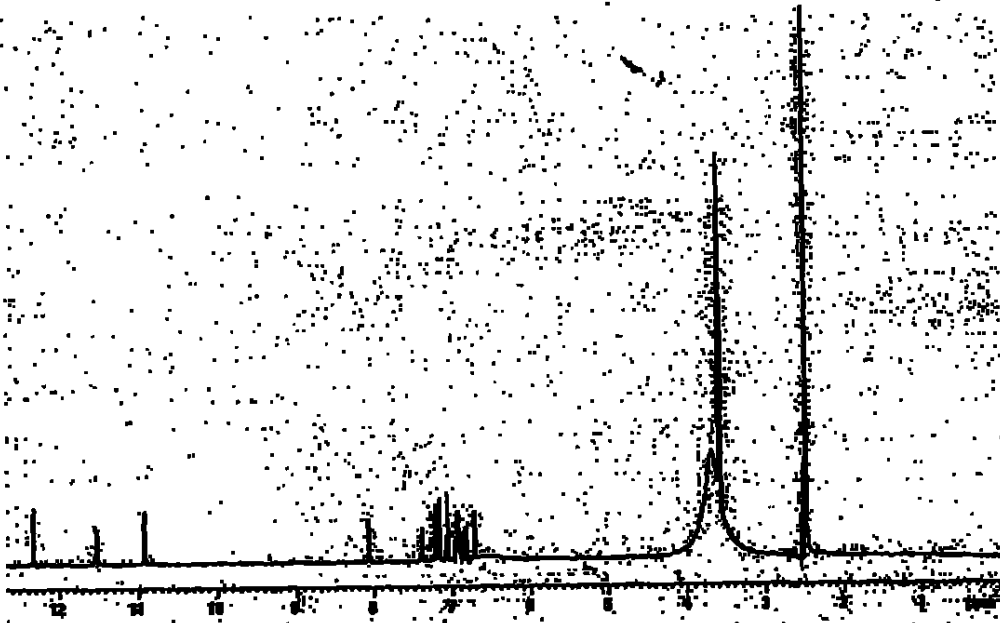
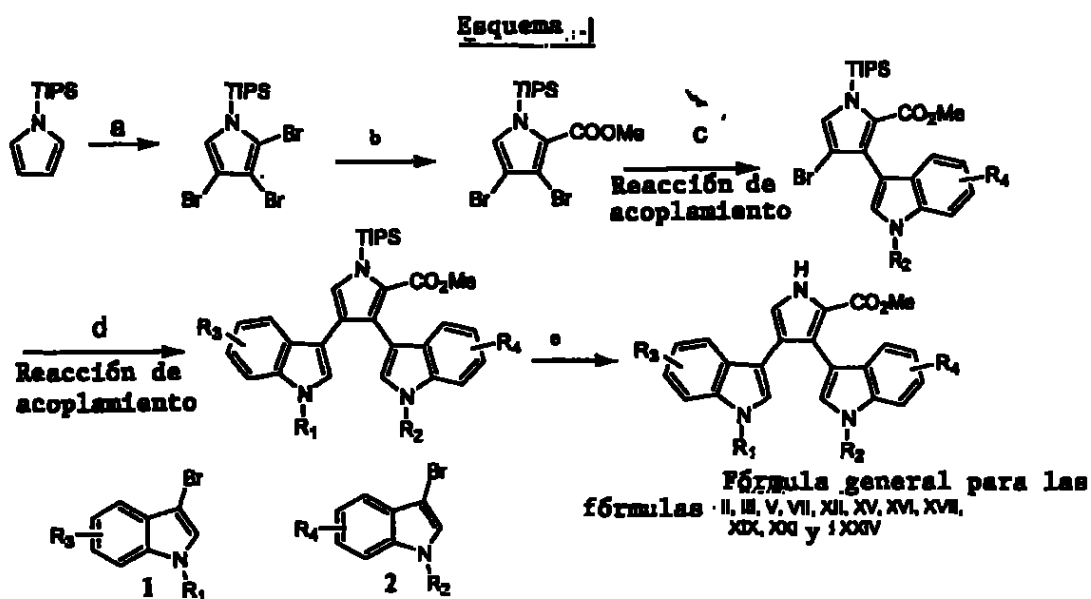


FIG 3M



a) NBS (3eq), THF, -78 °C to RT; b) PhI, -78 °C, ClCOOMe, -78 to 20 °C; c) i) PhI, THF, -78 °C
ii) ZnI₂, THF, -78 to 20 °C, iii) Indole 2, Pd(PPh₃)₄, THF, 20 °C; d) i) PhI, THF, -78 °C
ii) ZnI₂, THF, -78 to 20 °C, iii) Indole 1, Pd(PPh₃)₄, THF, 20 °C; e) TBAF

FIG. 4

182
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 33
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [x] 165
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

183
181

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
NEREUS PHARMACEUTICALS INC

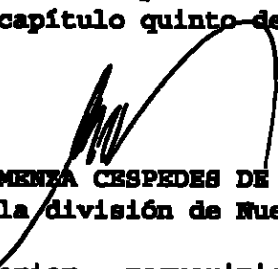
REFERENCIA	Radicación No.	6 73259
	Solicitud internacional	US2005/002039
	Fecha inicio fase nacional	23/08/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	10480

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 15 SET. 2006
adpal