

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 185**

51 Int. Cl.:

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

C07C 277/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2015** **E 15771843 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018** **EP 3174848**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de poliguanidinas**

30 Prioridad:

31.07.2014 AT 6092014

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

07.02.2019

73 Titular/es:

SEALIFE PHARMA GMBH (100.0%)
Technopark 1, Geb. B/EG
3430 Tulln, AT

72 Inventor/es:

PRETSCH, ALEXANDER;
NAGL, MICHAEL;
WIESNER, CHRISTOPH;
HOLLAUS, RALPH y
GENOV, MIROSLAV

74 Agente/Representante:

CAPITAN GARCÍA, Nuria

ES 2 699 185 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

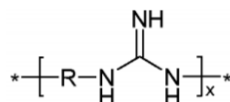
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de poliguanidinas

5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de poliguanidinas, a productos de policondensación preparados de esta forma y su uso como agentes antimicrobianos o antiinfectivos.

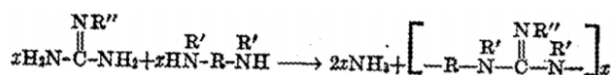
Estado de la técnica

10 Las poliguanidinas de la siguiente fórmula general como también diversos derivados de estas son conocidas desde hace tiempo.

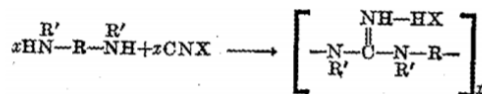


15 En la bibliografía de patentes se describieron ya en 1943 en la patente de Estados Unidos 2.325.586 varios procedimientos de preparación de distintas poliguanidinas mediante policondensación de i) guanidina o sales de la misma, ii) cianohalogenuros, iii) dicianamidas o iv) halogenuros de isocianida con diaminas o v) dos dicianodiamidas entre sí (lo que da poliguanidinas sustituidas con ciano), así como la poliguanidina así generada como coadyuvante de color:

20 i)

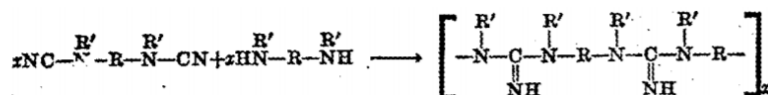


(ii)

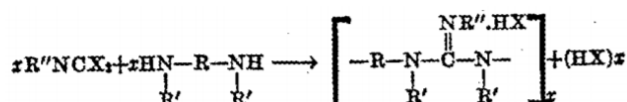


25

(iii)

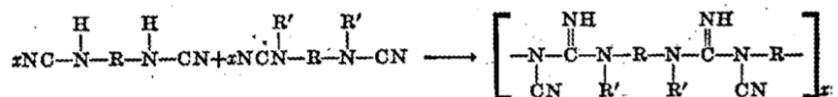


(IV)



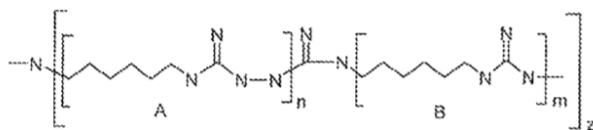
30

v



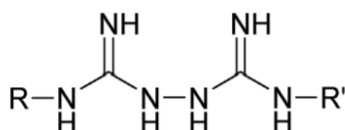
35 Como diaminas en las reacciones i) a iv) ya se dieron a conocer tanto alquilen- y fenilendiaminas así como también oxalquilen- o polieterdiaminas, como se dieron a conocer posteriormente también con Jeffamine®.

Décadas posteriores han demostrado tales poliguanidinas también como biocidas extraordinarios. De este modo da a conocer un grupo en torno a Oskar Schmidt en el documento WO 99/54291 A1 la preparación de polihexametilenguanidinas microbiocidas, en el documento WO 01/85676 A1 poliguanidinas biocidas, que se preparan mediante condensación de guanidina con polioxalquilenos, y en el documento WO 2006/047800 A1 derivados de poliguanidina efectivos como biocidas, de forma particular como fungicidas, que se forman mediante policondensación de guanidina con una mezcla de alquilendiamina y oxalquilendiamina y presentan toxicidad menor que los polímeros que contienen solo uno de los dos tipos del resto R1 divalente. Dafu Wei, et. al. e-Polymers, nº 072, 26. Agosto de 2012, páginas 1-10, indican el efecto antibacteriano de derivados de guanidina. En el documento WO 02/30877 A1 se describen poliguanidinas similares como agentes desinfectantes que contienen adicionalmente agrupaciones de fenileno en las cadenas. Un grupo de investigación ruso (Tets, Tets und Krasnov) da a conocer en el documento WO 2011/043690 A1, derivado de los documentos US 2011/0269936 A1 y EP 2.520.605 A1, poliguanidinas biocidas de la siguiente fórmula, que se preparan mediante policondensación de guanidina y hexametildiamina en presencia de hidrato de hidrazina:



5 La hidrazina reemplaza por tanto durante la policondensación - al menos formalmente- un grupo amino bien solo uno o también dos agrupaciones guanidina, por lo cual se deben obtener copolímeros de bloques, en los que se intercambian bloques de poli(hexametilenguanidina) con bloques de poli(hexameilenaminoguanidina) y los dos tipos de bloques respectivamente están conectados entre sí por dímeros de guanidina, como se representa a continuación:

10



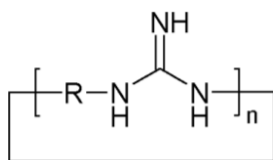
15

También estos polímeros y sales de adición de ácido de los mismos deben actuar como biocidas frente a bacterias, virus y hongos. Sin embargo se encuentran en los ejemplos de estas solicitudes, en las que se prepararon 7 polímeros distintos, a parte de las indicaciones, que en el ejemplo 1 se cita una «sustancia sólida, casi incolora, transparente», sin apenas datos físicos respecto a los productos obtenidos.

20

En lo referente a las posibles estructuras, que pueden generarse durante las policondensaciones de guanidinas con diaminas, existen varios artículos de un grupo de investigación de la Universidad Técnica de Graz, por ejemplo, Albert et al., Biomacromoleculas 4(6), 1811-1817 (2003), und Feiertag et al., Macromol. Rap. Commun. 24(9), 567-570 (2003). Adicionalmente a las distintas posibilidades de terminación de cadenas poliméricas lineales respectivamente con uno de los monómeros de partida se forman normalmente en una proporción no despreciable, que depende entre otros de la longitud de cadena de la diamina, también moléculas cíclicas de la siguiente fórmula general:

25



30

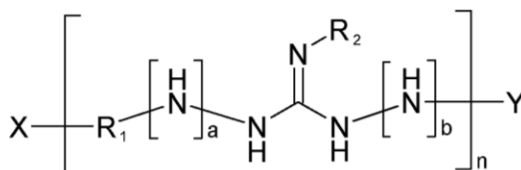
Las desventajas principales de prácticamente todos los derivados de poliguanidina descritos anteriormente se encuentran por un lado en una toxicidad no despreciable de estos productos así como - en el caso del uso de componentes altamente reactivos - en procedimientos de preparación comparativamente costosos, así como también en el uso de componentes problemáticos desde el punto de vista toxicológico como hidrazina, por lo que los presentes inventores ha comenzado la investigación de soluciones.

35

Tras sus investigaciones los inventores han encontrado que productos de policondensación de amino- y diaminoguanidina con aminas muestran de forma sorprendente claramente menor toxicidad que los policondensados estructuralmente similares con guanidina de los documentos citados anteriormente WO 2011/043690 A1, US 2011/0269936 A1 y EP 2.520.605 A1, pero son sustancias antimicrobianas igualmente efectivas.

40

Estos resultados se dan a conocer en las solicitudes de patente dependientes AT A 53/2013 y PCT/AT2014/050026, en las que se reivindicaron derivados de poliguanidina de la siguiente fórmula así como sales de las mismas:



45

en la que
X se selecciona de -NH₂, aminoguanidino y 1,3-diaminoguanidino;
Y se selecciona de -H y -R₁-NH₂;

o X e Y juntos representan un enlace químico, para generar una estructura cíclica;

R₁ se selecciona de restos orgánicos divalentes con 2 a 20 átomos de carbono, en los que están reemplazados dado el caso uno o varios átomos de carbono por O o N;

5 a y b son respectivamente 0 ó 1, en donde a+b ≠ 2, si no están contenidas ninguna de las unidades de 1,3-diaminoguanidina; R₂ se selecciona de -H y -NH₂, en la que

R₂-NH₂, si a+b = 0,

R₂-H o -NH₂, si a+b = 1 y

10 R₂-H, si a+b = 2; y

n ≤ 2.

15 Como procedimientos para la preparación de estas nuevas poli(di)aminoguanidinas se policondensaron diaminas correspondientes - en analogía a las conocidas del estado de la técnica - con amino- y/o diaminoguanidina mediante calentamiento.

20 Sin pretender unirse a teoría alguna, los inventores suponen que agrupaciones amino- y diaminoguanidino (en lo sucesivo designadas de forma colectiva como «aminoguanidinas», en tanto no se deduzca otra cosa del contexto) son más compatibles con células eucarióticas humanas que las agrupaciones guanidino y de forma particular que cualquier polímero que contenga los dímeros de guanidina con puente hidrazo representados anteriormente.

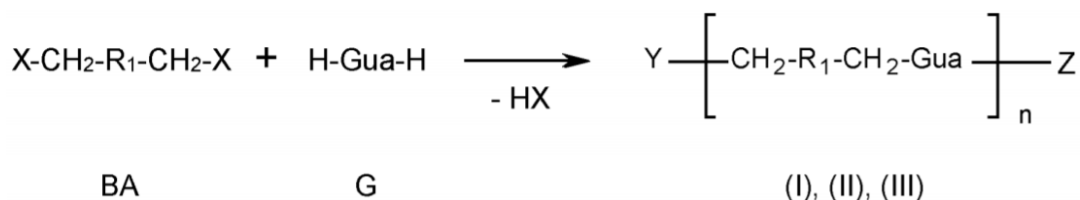
25 Sin embargo también algunos de estos nuevos compuestos de aminoguanidina demuestran se en relación a la actividad antimicrobiana o toxicidad no completamente satisfactorios, y también el procedimiento de preparación es mejorable en tanto que requiere con el uso de determinadas diaminas temperaturas muy altas para la polimerización en masa y también conlleva adicionalmente un contenido en monómeros residuales problemático.

El fin de la presente invención era por tanto la preparación de otros derivados de poliguanidina con propiedades aún mejores así como un procedimiento de preparación ventajoso para ello.

30 Divulgación de la invención

Este fin lo consigue la invención en un primer aspecto proporcionando un procedimiento para la preparación de productos de policondensación de guanidina, aminoguanidina o diaminoguanidina G con uno o varios derivados de bencilo o de alilo BA según el siguiente esquema de reacción:

35



en la que

40 X representa respectivamente independientemente un grupo saliente;

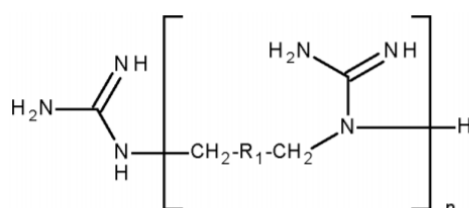
R₁ representa respectivamente independientemente bien un sistema de anillo aromático con al menos un anillo aromático, que contiene dado el caso uno o varios heteroátomos, seleccionados de O, N y S y está sustituido dado el caso con uno o dos grupos vinilo, en el que está/n unidos el/los grupo(s) -CH₂-X, o representa etileno; Gua

45

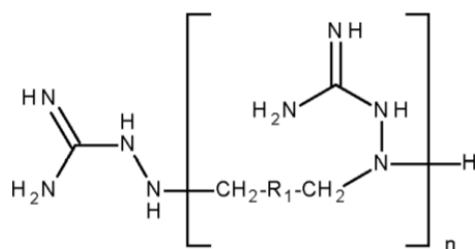
o X e Y juntos representan un enlace químico, para generar una estructura cíclica;

en donde se somete al menos un derivado de bencilo o de alilo BA a una reacción de policondensación con un exceso de guanidina, aminoguanidina o diaminoguanidina G con escisión de HX, para dar lugar a una poliguanidina de la siguiente fórmula (I), (II) o (III):

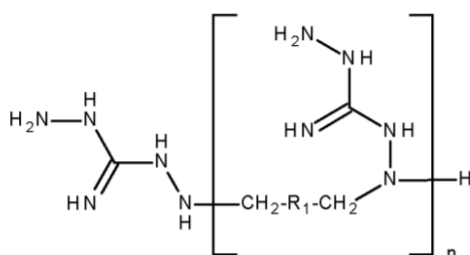
50



(I)



(II)



(III)

o con una estructura cíclica obtenida mediante cierre del anillo con eliminación de una guanidina correspondiente, o una sal de la poliguanidina.

15 En este procedimiento de preparación se realiza la policondensación al contrario que con el estado de la técnica no con escisión de amoníaco, sino con escisión del grupo saliente X, preferiblemente como halogenhídricos, por ejemplo HCl o HBr, o como ácido sulfónico, por ejemplo $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{OH}$ (MsOH), que forma con los grupos amino o imino que se encuentran en la molécula sales de adición de ácido, con lo que se vuelve innecesario el uso de un captador de ácido.

20 Esto tiene además la consecuencia de que la policondensación no se tiene que llevar a cabo necesariamente en la masa fundida, aunque por motivos de economía de procedimiento también según la presente invención la polimerización en masa fundida es realización de reacción preferida. Por tanto se hace reaccionar en formas de realización preferidas el al menos un derivado de bencilo o de alilo BA con guanidina, aminoguanidina o diaminoguanidina G mediante calentamiento de reactantes hasta una temperatura por encima de su temperatura de fusión, llevándose a cabo la reacción de polimerización preferiblemente durante un periodo de tiempo de al menos 2 h, aún más preferiblemente al menos 3 h. De forma particular se lleva a cabo la reacción - en analogía al procedimiento previo de los inventores - en dos etapas a distintas temperaturas, una primera temperatura menor y una segunda temperatura superior, para proporcionar conversión lo más completa posible y con ello mayores longitudes de cadena al mismo tiempo con contenido en monómero residual reducido.

35 Sin embargo de forma sorprendente los inventores han constatado que con uso de estructuras bencílicas o alílicas en concreto como en el estado de la técnica se generan mezclas de productos policondensados de distintas estructuras. Sin embargo los productos principales no corresponden a las estructuras conocidas de las solicitudes previas de los inventores con nitrógeno sustituido solo una vez, sino que el nitrógeno sustituido una vez reacciona aparentemente preferiblemente una segunda vez para dar lugar a las estructuras anteriores de fórmulas (I) a (III).

40 Sin pretender unirse a teoría alguna, los inventores suponen que la reactividad de los aductos, que se atribuye a la estabilización mesomérica del estado de transición durante la sustitución nucleófila en el grupo metileno bencílico o alílico, junto con la mayor reactividad de los aductos de nitrógeno sustituido una vez formado en primera instancia, conduce a la sustitución doble del nitrógeno dado, de modo que se supone adicionalmente que tiene lugar algo similar en al menos una gran parte de las estructuras bencílicas y alílicas conocidas, es decir, en estructuras con un grupo metileno, que se une a un anillo aromático o a un enlace doble, o también combinación de estas, es decir en el caso de estructuras cinámicas, en las que -en relación a los restos bencilo - aparentemente llega a tener efecto el principio de vinilología conocido (véase el ejemplo 8 posterior). Finalmente se pueden usar naturalmente también enlaces dobles conjugados en restos alifáticos, como por ejemplo en el caso de butadieno en lugar de etileno. Por

este motivo no deben limitarse en especial actualmente cualquier sustituyente adicional en estos anillos aromáticos y enlaces dobles, en tanto que la aromaticidad del anillo respectivo no aumente o la densidad electrónica en el anillo aromático o en el enlace doble se modifique considerablemente, especialmente en el caso de efectos tautoméricos como, por ejemplo, ceto-enol, imina-enamina y similares.

5 En las estructuras indicadas de fórmulas (I) a (III) las unidades de guanidina o de aminoguanidina están posicionadas fuera de la cadena sobre el doble en el átomo de nitrógeno integrado en la cadena, presentándose el tipo de estructura de fórmula (I), (II) o (III) en concordancia con la evidencia espectroscópica en una pluralidad de especies oligoméricas formadas.

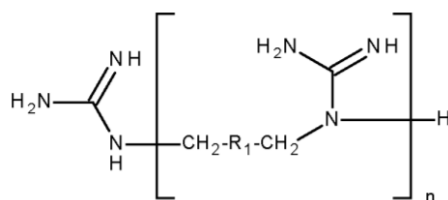
10 El tipo de unión obtenido de las nuevas poliguanidinas se determinó mediante HMBC-RMN: De este modo por ejemplo en la poliaminoguanidina del ejemplo 1 los acoplamientos de largo alcance correspondientes de protones CH₂ bencílicos unidos por un nitrógeno (sistema A a 3,8 y 4,2 ppm) son detectables por este átomo de N unido respectivamente a la cadena oligomérica así como los dos átomos de carbono bencílicos (a 64 ppm). Como
15 indicación de componentes secundarios de alta ramificación (~15 % según ¹H-RMN) se encontraron las señales adicionales que se correlacionan con una bencilación de un nitrógeno de guanidina que se encuentra más allá de la funcionalidad imino (sistema AB a 4,3y 4,5 ppm, señales de largo alcance en la región de carbono de guanidina a 160 ppm). Un grupo adicional de señales de RMN (desplazamiento de ¹H a 8 ppm, desplazamiento de ¹³C a 150 ppm) de funcionalidades imino bencílicas se correlacionan con pendientes de oligómero del tipo de oxidación
20 Sommelet, lo que se encuentra en coincidencia con los datos de espectroscopia de masas (líneas dobles del tipo m/z [M-2] para todos los oligómeros).

De este nuevo tipo de estructura se esperaba por parte de los inventores incluso mejor actividad antimicrobiana que de las poliaminoguanidinas previas, lo que también se podría confirmar, como constatan los ejemplos de realización
25 subsiguientes de la invención: La actividad biocida va claramente en aumento, mientras que al mismo tiempo la toxicidad cae un poco más abajo.

Esto último, suponen los inventores, sin pretender unirse a teoría alguna, que podría deberse entre otros a las poliaminoguanidinas previas de mayor longitud de cadena media así como al contenido de monómero residual más
30 bajo.

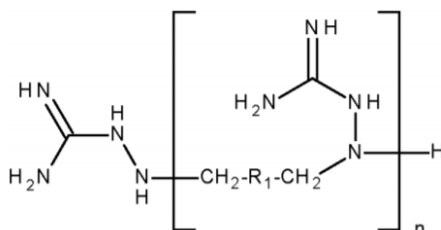
Para la optimización de las condiciones de reacción para encontrar en la medida de lo posible un buen compromiso entre tiempo de reacción, longitud de cadena y contenido en monómero residual, los inventores han llevado a cabo series de ensayos con distintas relaciones entre el derivado de bencilo y de alilo BA y las guanidinas G, distintas
35 temperaturas así como distintos tiempos de reacción y averiguado que con una relación G/BA justo por debajo de 2 los productos obtenidos han dado los mejores resultados biológicos, debiendo calentarse las mezclas de reacción preferiblemente de 2 a 3 horas a una temperatura de aproximadamente 150-170° C y a continuación de 1 a 2 h a una temperatura de 18-190° C.

40 En un segundo aspecto de la invención se proporcionan mediante la presente invención nuevas poliguanidinas, que corresponde a la siguiente fórmula (I) a (III), a saber una poliguanidina, que corresponde a la siguiente fórmula (I):



(I)

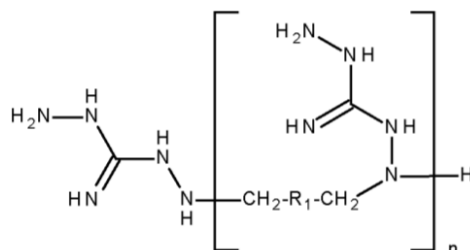
45 O que presenta una estructura cíclica obtenida mediante cierre de anillo con eliminación de una guanidina; una poliguanidina, que corresponde a la siguiente fórmula (II):



(II)

o que presenta una estructura cíclica obtenida mediante cierre de anillo con eliminación de una aminoguanidina, así como una poliguanidina, que corresponde a la siguiente fórmula (III):

5



(III)

o que presenta una estructura cíclica obtenida mediante cierre de anillo con eliminación de una diaminoguanidina; en la que R₁ representa un sistema de anillo aromático con al menos un anillo aromático, que contiene dado el caso uno o varios heteroátomos, seleccionados de O, N y S y está sustituido dado el caso con uno o dos grupos vinilo, en el que está/n unidos el/los grupo(s) -CH₂-X, o representa etileno y en formas de realización preferidas se selecciona de restos divalentes de benceno, divinilbenceno, furano, pirrol, tiofeno, piridina, bifenilo, fluoreno y etileno dado el caso sustituidos, aún más preferiblemente de restos divalentes de benceno, divinilbenceno, piridina, bifenilo y etileno, que han dado ya buenos resultados.

Debido a la alta actividad antimicrobiana de las nuevas estructuras la invención proporciona en un tercer aspecto una poliguanidina nueva definida anteriormente para el uso como antibiótico y antiinfectivo, preferiblemente para combatir infecciones bacterianas, virales y fúngicas en un paciente humano o animal. La poliguanidina puede servir a este respecto para la administración tópica o sistémica, preferiblemente para la administración en forma de un medicamento o de una composición farmacéutica.

De forma alternativa se pueden usar las nuevas poliguanidinas también como agentes antimicrobianos ex vivo, preferiblemente como componentes activos de pinturas antimicrobianas, recubrimientos, láminas o membranas o similares.

En consecuencia en un cuarto aspecto la invención proporciona un medicamento o una composición farmacéutica para combatir infecciones por bacterias, virus y hongos en un paciente humano o animal, que comprende al menos una de las nuevas poliguanidinas como antiinfectivo y preferiblemente además al menos un sustrato o excipiente farmacéutico y dado el caso uno o varios adyuvantes y/o uno o varios principios activos distintos.

Preferiblemente el medicamento o la composición farmacéutica comprende al menos otro principio activo, de efecto igualmente antimicrobiano, para reforzar el efecto y aprovechar en todo momento los efectos sinérgicos. El al menos otro principio activo puede ser efectivo a este respecto a veces también contra otra dolencia distinta a la infección bacteriana. Solo como ejemplos son de citar antidiarreicos y los denominados protectores de estómago.

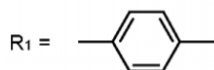
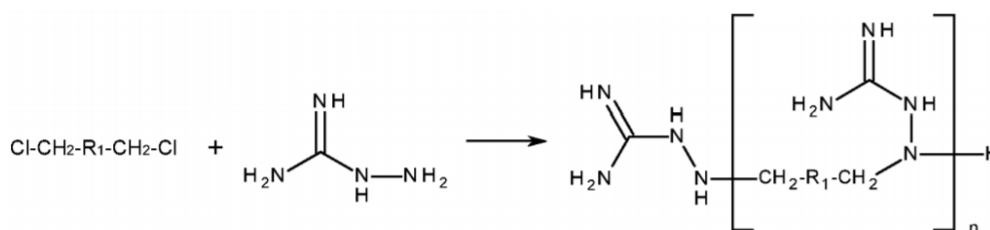
A continuación se describe la invención más detalladamente en función de ejemplos no limitantes.

Ejemplos

40

Ejemplo 1

Preparación de poliaminoguanidina (1)



(1)

45

Se calentaron α,α' -dicloro-p-xileno (880 mg, 5,03 mmol) y 1,95 equivalentes de clorhidrato de aminoguanidina (1083 mg, 9,80 mmol) en un recipiente de reacción abierto con agitación durante 3 h a 160 °C, luego 2 h a 180 °C. Tras enfriamiento de la mezcla de reacción por debajo de 80° C se añadió al producto de reacción aproximadamente diez veces la cantidad de agua, y tras mezcla minuciosa mediante agitación o tratamiento con ultrasonidos se obtuvo una solución transparente, ligeramente amarilla con trazas de porciones sólidas. Esta se filtró a través de una membrana de PTFE de 0,2 μm y luego se evaporó, para obtener poliguanidina (1) como sólido amorfo amarillento.

Para el análisis se disolvió una muestra en diez veces la cantidad de D_2O . En el registro del espectro de ^1H - y de ^{13}C -RMN se añadió para la referencia DSS (ácido 4,4-dimetil-4-silapentan-1-sulfónico) como patrón interno:

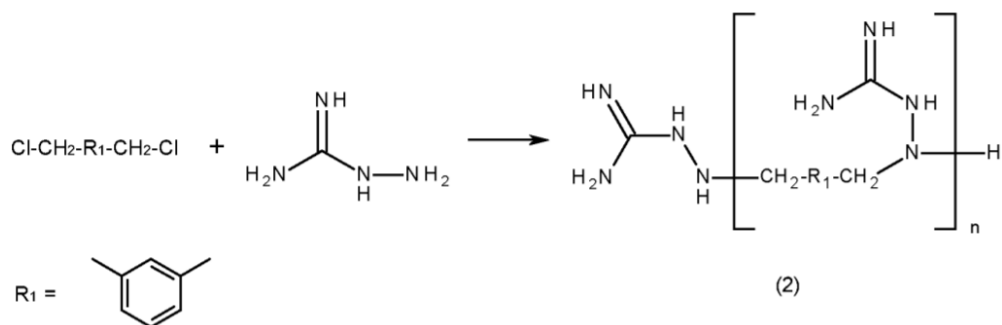
^1C -RMN (D_2O), δ (ppm): 3,72-3,91 (ad, $\text{CH}_{2\text{A}}\text{-N(Gua)-CH}_{2\text{A}}$, $J_{\text{A,B}} = 12,4$ Hz, cadena de $\text{CH}_{2\text{A}}$), 3,93-4,05 (as, $\text{CH}_2\text{-NHGua}$, CH_2 terminal), 4,10-4,23 (ad, $\text{CH}_{2\text{B}}\text{-N(Gua)-CH}_{2\text{B}}$, $J_{\text{A,B}} = 12,4$ Hz, cadena de $\text{CH}_{2\text{B}}$), 4,29-4,39 (m, $\text{CH}_{2\text{A}}$ α -Gua), 4,45-4,52 (m, $\text{CH}_{2\text{B}}$ α -Gua), 7,30-7,83 (m, =CH Ar), 8,08 (as, N=CH).

^{13}C -RMN (D_2O), δ (ppm): 46,25, 46,56, 46,94 (CH_2 α -Gua), 56,90, 56,97,57,03 (CH_2 terminal), 63,87 (cadena de $\text{CH}_2\text{-N(Gua)-CH}_2$), 128,93, 129,04, 129,57, 129,63, 129,78, 129,84, 130,20, 130,32, 130,49, 130,66, 132,10, 132,17, 132,30, 132,40, 132,62, 132,67, 132,75, 132,83, 132,92, 133,20, 135,29 (CH Ar), 135,02, 135,19, 137,54, 137,92, 138,13, 138,50, 139,07, 139,23, 141,31, 142,53 (C_q Ar), 151,05, 151,12 (N=CH), 159,73, 160,85 (C_q Gua).

Las señales de RMN en el intervalo de 3,72-3,91 ppm y 4,10-4,23 ppm (eje ^1H) y en 64,02 ppm (eje ^{13}C) confirman a su vez la presencia de un átomo de nitrógeno sustituido dos veces de la aminoguanidina. MALDI-MS - MALDI-TOF (en el modo de iones positivos (supresión de matriz de)); Scan 20-3000 m/z (Deflexión de); matriz: ACH (ácido aciano-4-hidroxicinámico); (m/z): 247,3, 249,3, 251,4, 425,3, 427,3, 601,4, 603,4, 777,5, 779,5, 953,7, 955,7, 1129,8, 1131,9, 1306,0, 1308,0, 1482,1, 1484,1, 1658,0, 1660,0, 1834,1, 1836,1, 2010,2, 2012,2, 2186,3, 2188,3, 2362,4.

Ejemplo 2

Preparación de poliaminoguanidina (2)



De forma análoga al ejemplo 1 se obtuvo a partir de α,α' -dicloro-m-xileno y clorhidrato de aminoguanidina poliguanidina (2) como sólido completamente soluble en agua, amarillento, amorfo.

^1H -RMN (D_2O), δ (ppm): 3,73-3,92 (ad, $\text{CH}_{2\text{A}}\text{-N(Gua)-CH}_{2\text{A}}$, $J_{\text{A,B}} = 12,7$ Hz, cadena de $\text{CH}_{2\text{A}}$), 3,94-4,05 (as, $\text{CH}_2\text{-NHGua}$, CH_2 terminal), 4,10-4,23 (ad, $\text{CH}_{2\text{B}}\text{-N(Gua)-CH}_{2\text{B}}$, $J_{\text{A,B}} = 12,7$ Hz, cadena de $\text{CH}_{2\text{B}}$), 4,29-4,38 (m, $\text{CH}_{2\text{A}}$ α -Gua), 4,45-4,53 (m, $\text{CH}_{2\text{B}}$ α -Gua), 7,23-7,85 (m, =CH Ar), 8,10 (as, N=CH).

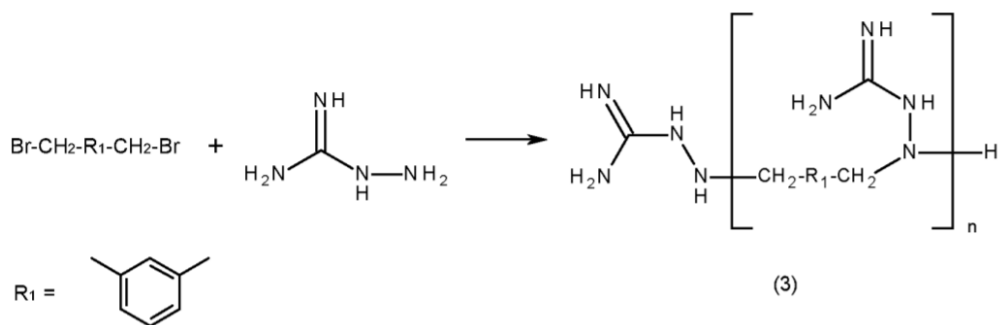
^{13}C -RMN (D_2O), δ (ppm): 46,36, 46,66, 47,01 (CH_2 α -Gua), 57,01, 57,04,57,12 (CH_2 terminal), 63,94 (cadena de $\text{CH}_2\text{-N(Gua)-CH}_2$), 129,63, 129,75, 130,09, 130,20, 130,83, 131,38, 131,44, 131,53, 131,57, 131,67, 131,82, 131,89, 132,18, 132,34, 132,73, 133,52, 132,75, 134,23, 134,52, 135,29, 135,29 (CH Ar), 135,72, 135,81, 136,12, 138,59, 138,69, 138,73, 139,13, 139,77, 139,90, 140,30 (C_q Ar), 151,05, 151,12 (N=CH), 159,81, 160,86 (C_q Gua).

Las señales de RMN en el intervalo de 3,73-3,92 ppm y 4,10-4,23 ppm (eje ^1H) y en 63,94 ppm (eje ^{13}C) confirman a su vez la presencia de un átomo de nitrógeno sustituido dos veces de la aminoguanidina.

MALDI-MS - MALDI-TOF (m/z): 247,3, 249,3, 251,4, 425,3, 427,3, 601,4, 603,4, 777,5, 779,5, 953,7, 955,7, 1129,8, 1131,9, 1306,0, 1308,0, 1482,1, 1484,1, 1658,0, 1660,0, 1834,1, 1836,1, 2010,2, 2012,2, 2186,3, 2188,3.

Ejemplo 3

Preparación de poliaminoguanidina (3)



5 De forma análoga al ejemplo 2 se obtuvo a partir de 132 mg (0,5 mmol) de α,α' -dibromo-*m*-xileno (en lugar del derivado dicloro) así como 1,75 equivalentes de clorhidrato de aminoguanidina (97 mg, 0,88 mmol) de poliguanidina (3) como sólido soluble en agua, pardo, amorfo.

^1H -RMN (D_2O), δ (ppm): 3,63-3,95 (m, $\text{CH}_2\text{A-N(Gua)-CH}_2\text{A}$, cadena de CH_2A), 3,95-4,08 (as, $\text{CH}_2\text{-NH-Gua}$, CH_2 terminal), 4,13-4,24 (ad, $\text{CH}_2\text{B-N(Gua)-CH}_2\text{B}$, $J_{\text{A,B}} = 12,5$ Hz, cadena de CH_2B), 4,31-4,40 (m, $\text{CH}_2\text{A } \alpha\text{-Gua}$), 4,47-4,55 (m, $\text{CH}_2\text{B } \alpha\text{Gua}$), 7,17-7,86 (m, =CH Ar), 8,12 (as, N=CH).

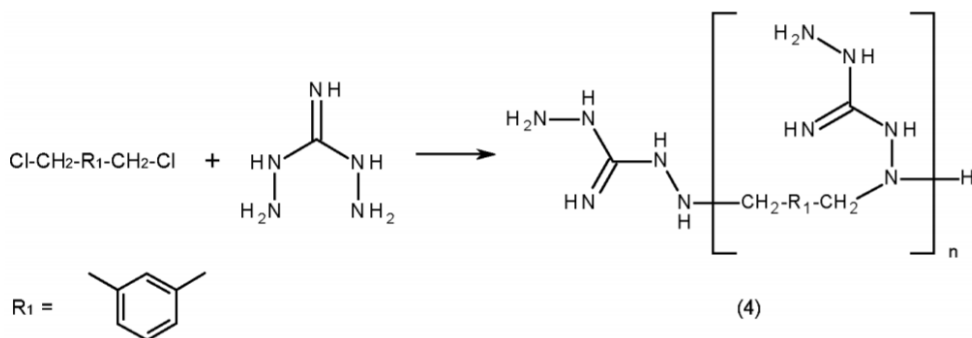
10 ^{13}C -RMN (D_2O), δ (ppm): 46,38, 46,64, 46,99 (CH_2 $\alpha\text{-Gua}$), 56,98, 57,11,57,48 (CH_2 terminal), 63,90 ($\text{CH}_2\text{-N(Gua)-CH}_2$ cadena), 128,58, 129,08, 129,64, 129,76, 130,05, 130,20, 130,81, 130,98, 131,35, 131,41, 131,51, 131,71, 131,80, 131,87, 132,16, 132,33, 132,69, 133,49, 134,21, 134,51, 135,29 (CH Ar), 135,66, 135,76, 136,06, 138,68, 138,98, 139,07, 139,25, 139,72, 139,85, 140,25 (C_q Ar), 150,46, 151,29 (N=CH), 159,73, 160,84 (C_q Gua).

15 Las señales de RMN en el intervalo de 3,63-3,95 ppm y 4,13-4,24 ppm (eje ^1H) y en 63,90 ppm (eje ^{13}C) confirman a su vez la presencia de un átomo de nitrógeno sustituidos dos veces de la aminoguanidina.

MALDI-MS - MALDI-TOF (m/z): 247,3, 249,3, 251,4, 425,3, 427,3, 601,4, 603,4, 777,5, 779,5, 953,7, 955,7, 1129,8, 1131,9, 1306,0, 1308,0, 1482,1, 1484,1, 1658,0, 1660,0, 1834,1, 1836,1, 2010,2, 2012,2, 2186,3, 2188,3.

20 **Ejemplo 4**

Preparación de poliaminoguanidina (4)

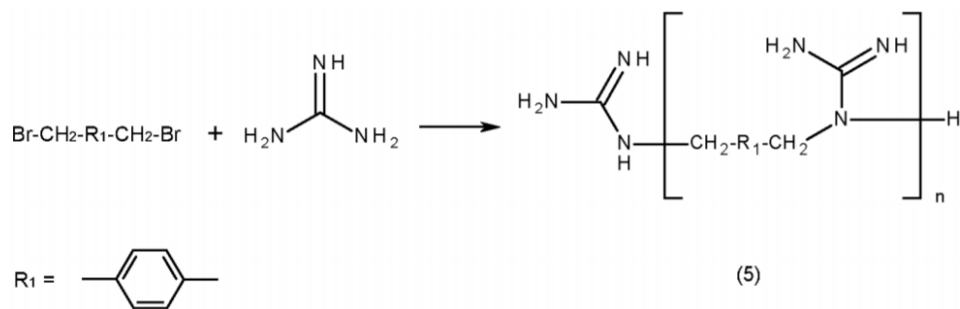


25 De forma análoga al ejemplo 2 se obtuvo a partir de 88 mg (0,5 mmol) de α,α' -dibromo-*m*-xileno y 1 equivalente de clorhidrato de aminoguanidina (68 mg, 0,5 mmol) de poliguanidina (4) como sólido soluble en agua, amarillento, amorfo.

30 La aclaración de la estructura mediante ^1H - y ^{13}C -RMN mostró por la presencia de especies de producto encontradas en los ejemplos 1 a 3 también la presencia de mayores proporciones de componentes muy ramificados, en los que se bencila otro nitrógeno de guanidina más allá de la funcionalidad imino.

35 **Ejemplo 5**

Preparación de poliguanidina (5)



De forma análoga al ejemplo 3 se obtuvo a partir de 132 mg (0,5 mmol) de α,α' -dibromo-m-xileno y 1,75 equivalente de clorhidrato de guanidina (83 mg, 0,88 mmol) de poliguanidina (5) como sólido soluble en agua, rojizo, amorfo.

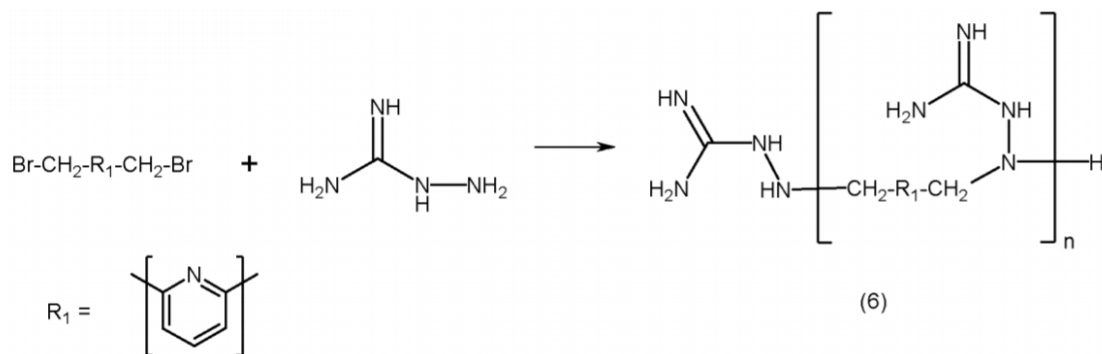
5 La aclaración de la estructura mediante ¹H- y ¹³C-RMN mostró por la presencia de especies de producto encontradas en los ejemplos 1 a 3 también la presencia de mayores proporciones de componentes muy ramificados, en los que se beneficia otro nitrógeno de guanidina más allá de la funcionalidad imino.

10 MALDI-MS - MALDI-TOF (m/z): 355,3, 382,3, 516,4, 543,4, 677,3, 704,5, 838,5, 865,5, 999,6, 1026,6, 1160,7, 1187,7, 1321,8, 1348,8, 1483,9, 1510,9, 1672,0, 1833,1, 1995,2.

Ejemplo 6

Preparación de poliaminoguanidina (6)

15



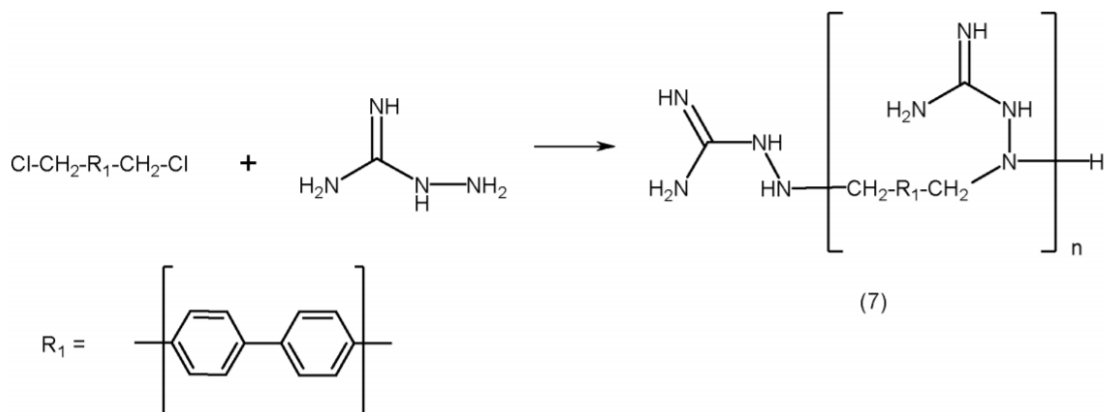
Se calentaron 2,6-bis(bromometil)piridina (265 mg, 1 mmol) y 1,95 equivalentes de clorhidrato de aminoguanidina (216 mg, 1,95 mmol) en un recipiente de reacción abierto con agitación durante 1,5 h a 160 °C, luego 1,5 h a 180 °C. Tras enfriamiento de la mezcla de reacción por debajo de 80° C se añadió agua al producto de reacción (4,81 ml), y tras mezcla minuciosa con agitación o tratamiento con ultrasonidos así como filtración a través de una membrana de PTFE de 0,2 μm se obtuvo una solución transparente, parda oscura.

20 MALDI-MS - MALDI-TOF (m/z): 248,4, 250,4, 252,4, 421,4, 423,4, 425,4, 427,4, 429,4, 598,4, 600,4, 602,4, 604,4.

Ejemplo 7

Preparación de poliaminoguanidina (7)

25



De forma análoga al ejemplo 2 se obtuvo a partir de 4,4'-bis(clorometil)bifenilo (251 mg, 1 mmol) así como 1,95 equivalentes de clorhidrato de aminoguanidina (216 mg, 1,95 mmol) de poliguanidina (7) como sólido amarillento, amorfo, que aparte de cantidad pequeña de un residuo sólido es ligeramente soluble en agua.

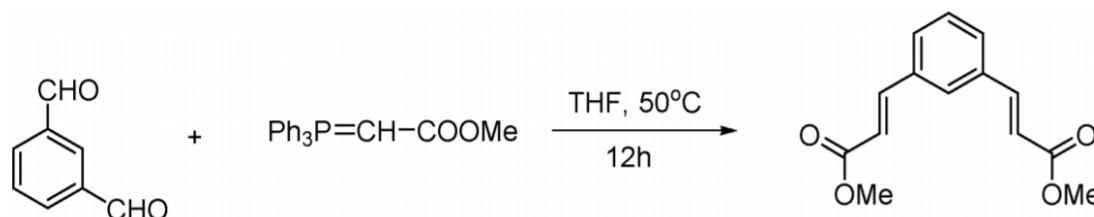
5 MALDI-MS - MALDI-TOF (m/z): 327,4, 575,4, 577,4, 579,4, 377,3, 423,3, 827,6, 829,6, 831,6.

Ejemplo 8

Preparación de poliaminoguanidina (8)

10

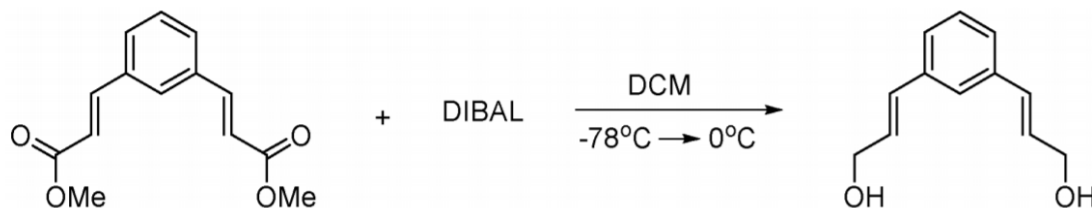
8.1 Preparación de dimetil-3,3'-(1,3-fenilen)-(2E,2'E)-diacrilato



15 A una solución de 0,75 mmol de isoftalaldehído en 10 ml de THF se añadió bajo exclusión de aire una solución de 2,05 equivalentes de (metoxicarbonilmetil)trifenilfosforano (1,54 mmol) en 15 ml de THF. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 12 horas a 50° C. La purificación cromatográfica (gel de sílice, diclorometano) dio 0,62 mmol (83% del valor teórico) de un sólido blanco.

20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 3,82 (s, 6H), 6,47 (d, *J* = 16 Hz, 2H), 7,42 (dd, *J* = 7,7 + 7,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 7,7 + 1,7 Hz, 2H), 7,64 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 16 Hz, 2H).

8.2 Preparación de (2E,2'E)-3,3'-(1,3-fenilen)-bis(prop-2-en-1-ol)



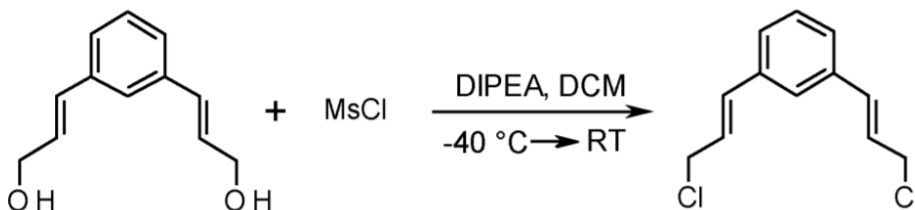
25

En un recipiente Schlenk se disolvieron 1,50 mmol de dimetil-3,3'-(1,3-fenilen)-(2E,2'E)-diacrilato en 30 ml de diclorometano anhidro. A -78° C se añadieron lentamente por goteo 4,5 equivalentes de hidruro de diisobutilaluminio como solución 1 M en tolueno (6,75 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a -78° C y a continuación se hidrolizó a 0° C con metanol. El precipitado blanco generado se separó por filtración, el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía (gel de sílice DCM:EE 1:1), aislándose 1,05 mmol (70 % del valor teórico) de un sólido blanco.

30

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,26 (m, 4H), 6,33 (dm, *J* = 16 Hz, 2H), 6,56 (d a, *J* = 16 Hz, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,34 (s a, 1H).

8.3 Preparación de 1,3-bis(E)-3-cloroprop-1-en-1-il)benceno



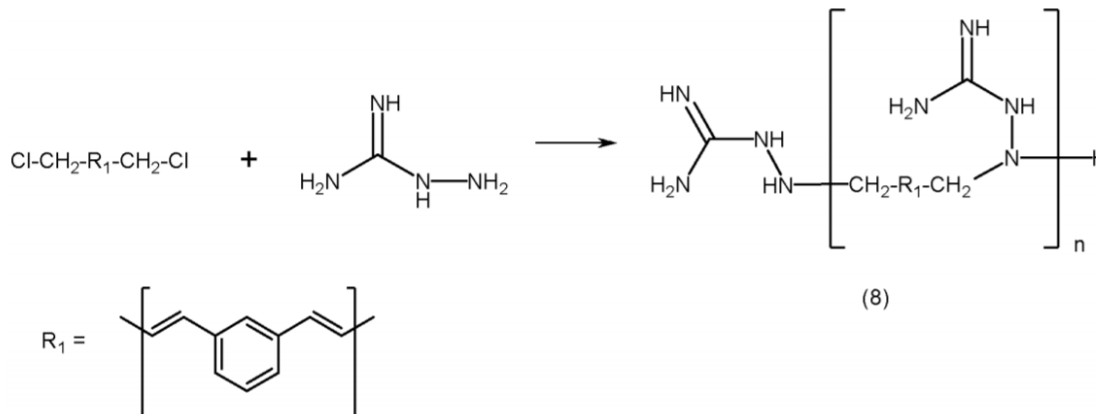
40

En un recipiente Schlenk se dispusieron 0,95 mmol de dimetil-3,3'-(1,3-fenilen)-(2E,2'E)-diacrilato y 3 equivalentes de diisopropiletilamina (DIPEA, 2,85 mmol) en 20 ml de diclorometano y se enfriaron a -40° C, después de esto se añadieron 2,38 mmol de cloruro de metanosulfonilo y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras eliminación del disolvente se purificó el producto bruto por (gel de sílice, DCM), aislándose 0,57 mmol (60% del valor teórico) de un sólido blanco, cristalino.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,25 (dd, $J = 7,1 + 1,2$ Hz, 4H), 6,34 (dt, $J = 15,7 + 7,1$ Hz, 2H), 6,65 (dt, $J = 15,7 + 1,2$ Hz, 2 H), 7,30 (m, 3H), 7,40 (m, 1H).

8.4 Preparación de poliaminoguanidina (8)

5



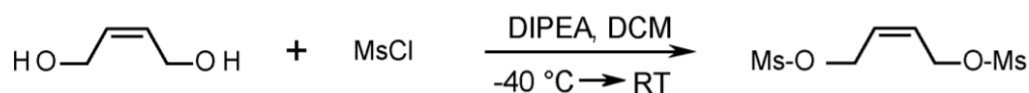
De forma análoga al ejemplo 2 se obtuvieron a partir de 1,3-bis((E)-2-clorovinil)benceno (200 mg, 1 mmol) y 1,95 equivalentes de clorhidrato de aminoguanidina (216 mg, 1,95 mmol) de poliguanidina (8) como gel soluble en agua, translúcido, amarillo,
MALDI-MS - MALDI-TOF (m/z): 303,3, 531,4, 759,6, 833,7, 987,8, 1061,9, 1216,0.

10

Ejemplo 9

15 Preparación de poliaminoguanidina (9)

9.1 Preparación de cis-1,4-bis(metilsulfonilo)but-2-eno



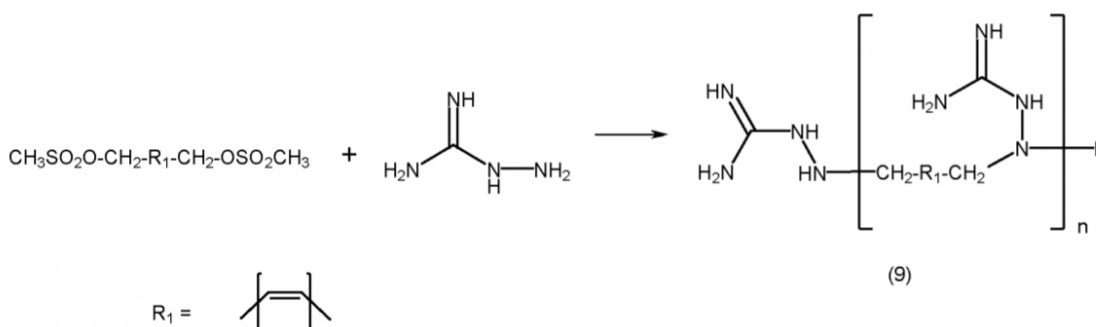
20

Se disolvieron 10 g de cis-but-2-en-1,4-diol (113 mmol) y 3,0 equivalentes de diisopropiletilamina (44 g, 340 mg, 60 ml) en 250 ml de diclorometano y se enfriaron a -40°C en atmósfera de argón, después de lo cual se añadieron 2,4 equivalentes de cloruro de metanosulfonilo (30,9 g, 270 mmol, 20,9 ml) en porciones y se dejó calentar la mezcla de reacción dentro de 1 h hasta $+10^\circ\text{C}$. La solución transparente amarilla se vertió sobre 500 m de agua enfriada con hielo y se lavó la fase orgánica con otros 500 m de agua fría, después con 200 ml de HCl 2 N, luego dos veces con 200 ml cada vez de solución de NaHCO_3 saturada y a continuación otras dos veces con 200 ml cada vez de agua. La solución de de diclorometano del producto se secó sobre Na_2SO_4 , y se eliminó el disolvente a vacío, hasta dar un precipitado blanco, después de lo cual se añadió la cantidad mínima de diclorometano para obtener de nuevo una solución transparente. Tras adición de 25 ml de dietiléter se dejó cristalizar el producto a -20°C en la solución, después de lo cual se aislaron 10 g de cis-1,4-bis(metil-sulfonilo)-but-2-eno como sólido blanco cristalino. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,04 (s, 3H), 4,84 (m, 2H), 5,95 (m, 1H).

25

30

9.2 Preparación de poliaminoguanidina (9)



35

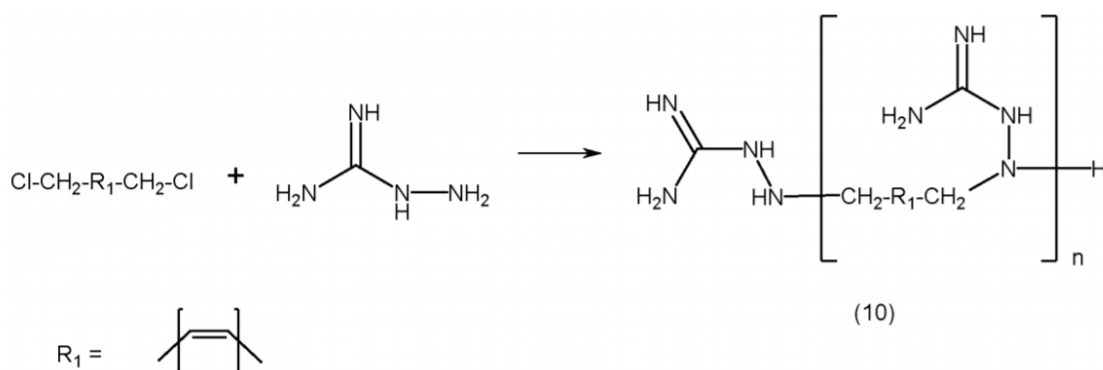
Se calentaron cis-1,4-bis(metilsulfonilo)but-2-eno (246 mg, 1 mmol) y 1,95 equivalentes de clorhidrato de aminoguanidina (216 mg, 1,95 mmol) en un recipiente de reacción cerrado en atmósfera de argón con agitación durante 3 h a 160 °C, luego 2 h a 180 °C. Tras enfriamiento de la mezcla de reacción por debajo de 80° C se añadió al producto de reacción agua (4,67 ml) y se obtuvo una solución transparente amarillo rojiza.

5 MALDI-MS - MALDI-TOF (m/z): 201,3, 251,3, 253,3, 297,2, 325,3, 327,3, 349,2, 377,3, 423,3, 451,3, 453,3, 519,3.

Ejemplo 10

Preparación de poliaminoguanidina (10)

10

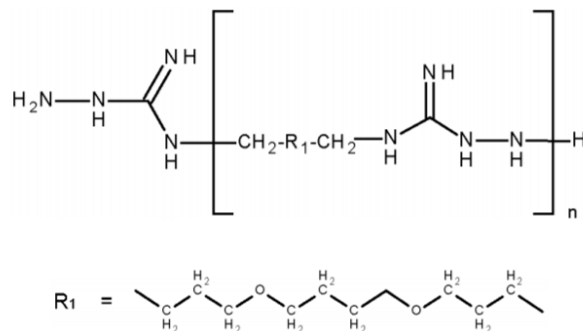


Se calentaron 1,4-dicloro-2-buteno (262 mg, 1,3 mmol) y 1,95 equivalentes de clorhidrato de aminoguanidina (216 mg, 1,95 mmol) en un recipiente de reacción cerrado en atmósfera de argón con agitación y con intercambio repetido (tres veces por hora) de atmósfera frente a argón fresco durante 2 h a 150° C, después 1 h hasta 170° C. Tras enfriamiento de la mezcla de reacción por debajo de 80° C se añadió al producto de reacción agua (4,67 ml) y se obtuvo una solución transparente amarillo rojiza. MALDI-MS - MALDI-TOF (m/z): 201,3, 251,3, 253,3, 297,2, 325,3, 327,3, 377,3, 423,3, 451,3, 453,3.

15

Ejemplo comparativo 1

Preparación de una poliaminoguanidina de diamina y aminoguanidina



25

Se calentaron 23 mmol de clorhidrato de 1,3-diaminoguanidinio y 24 mmol de 4,9-dioxadodecan-1,12-diamina en un recipiente de reacción cerrado con un tubo de secado durante 90 minutos con agitación hasta 120° C, después se aumentó la temperatura durante 100 min hasta 180° C, al final de este tiempo de reacción durante 45 min a presión reducida (50 bar). Tras enfriamiento de la mezcla de reacción hasta por debajo de 80° C se añadió al producto de reacción gelatinoso 25 ml de agua. Tras alguna horas se obtuvo una solución transparente.

30

Se evaporó el agua de una muestra de la solución acuosa obtenida, y se secó a vacío el residuo obtenido, obteniéndose un fluido viscoso, rojizo. Este se disolvió en 2 ml de D2O (con un grado de deutерación > 99,5%), y se registró un espectro de resonancia nuclear ¹H (¹H-RMN) La situación de los grupos diferenciables de este modo de metilen-propones de los restos R1 en el producto es como sigue: ¹H-RMN (D₂O), δ (ppm): 1,54-1,67 (m, OCH₂CH₂CH₂CH₂O), 1,80-1,95 (m, NCH₂CH₂), 3,23-3,38 ppm (m, NCH₂), 3,42-3,65 ppm (m, CH₂CH₂OCH₂CH₂).

35

Esto confirma la estructura del componente diamina usado, 4,9-dioxadodecan-1,12-diamina.

Ejemplo 11

40

Determinación de la actividad: efecto / antifúngico / antiviral

5 La actividad de los nuevos compuestos se ensayó en varios sistemas de seguimiento. La actividad antibacteriana y antifúngica se estudió mediante ensayo MHK. MHK representa la «concentración de inhibición mínima» (engl.: MIC para "minimal inhibitory concentration") y designa la menor concentración de una sustancia a la que a simple vista no se percibe multiplicación alguna de microorganismos. Se determina la MHK con el denominado procedimiento de títulos, en el que la sustancia se diluye y a continuación se incorpora el agente patógeno.

10 Por lo general se determina la concentración de un antibiótico tal que apenas inhiba el crecimiento de una cepa de bacterias. La MHK se determina en microgramo por mililitro (mg/ml) o en % en volumen, y las diluciones se realizan por lo general en etapas de log2. Aquí se diluyó una concentración de salida de 1% respectivamente al doble, lo que dio a continuación concentraciones de ensayo de 0,5 %, 0,25 %, 0,125 % y similares. En consecuencia valores inferiores reflejan mejor actividad como antiinfectivo.

15 Los ensayos se llevaron a cabo según las normas requeridas por EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing) y según las prescripciones de AFST- ("Antifungal Susceptibility Testing") de European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID).

20 El sistema de cribado para virus es un sistema de infección, en el que las células anfitrionas se infectan in vitro y se añade la sustancia de ensayo antes o después de la infección y se determina su actividad. Todos estos ensayos llevaron a cabo según las prescripciones convencionales de operación interna de SeaLife Pharma para el cribado de medicamentos, usándose series de dilución análogas como en el ensayo antibacteriano/antifúngico.

25 En las tablas 1 a 3 al dorso se indican los resultados de ensayo en relación al efecto antiinfectivo de los nuevos compuestos según la invención de los ejemplos 1, 3, 4 y 5 y del ejemplo comparativo 1 frente a bacterias y hongos multiresistentes así como virus. Los datos son respectivamente valores medios de determinaciones múltiples.

30 Es evidente que los nuevos compuestos de la invención muestran actividad extraordinaria tanto contra agentes patógenos gram-positivos o también gram-negativos.

Ejemplo 12

Ensayos de toxicidad

35 De la Fig. 1 adjunta se desprende que las poliguanidinas nuevas según la invención en cualquier concentración poseen actividad antimicrobiana extraordinaria, al tiempo que muestran extraordinaria baja toxicidad, como se desprende claramente de la proporción de células sobrevivientes de la línea celular HaCaT expuesta como modelo celular sobre el eje Y.

Tabla 1 - Efecto contra agentes patógenos gram-positivos y gram-negativos

MIC [%]	MRSA	Enterococcus	Streptococcus pneumoniae	Staphylococcus epidermis	E. coli	Klebsiella pneumoniae	Enterobacterias	Pseudomonas aeruginosa	Clostridium def.	Salmonella
Ejemplo 1	>0,0016	>0,0002	>0,0016	>0,0008	>0,0016	>0,025	>0,003	>0,003	>0,0008	>0,003
Ejemplo 2	>0,0008	>0,0008	>0,0008	>0,0002	>0,0008	>0,025	>0,0008	>0,0016	>0,0004	>0,0008
Ejemplo 3	>0,0004	>0,0008	>0,0008	>0,0004	>0,0008	n.d.	>0,0016	>0,003	>0,0004	>0,0008
Ejemplo 4	>0,003	>0,003	>0,003	>0,0016	>0,0063	n.d.	>0,0125	>0,0125	>0,003	>0,0125
Ejemplo 5	>0,0008	>0,0002	>0,0004	>0,0004	>0,0016	>0,0125	>0,0016	>0,003	>0,0004	>0,0016
Ejemplo 6	>0,025	>0,0125	>0,025	>0,025	>0,025	>0,05	>0,025	>0,025	>0,025	>0,05
Ejemplo 7	>0,0002	>0,0002	>0,0002	>0,0002	>0,0008	>0,0004	>0,0008	>0,0008	>0,0008	>0,0008
Ejemplo 8	>0,0004	>0,0004	>0,0004	>0,0004	>0,0008	>0,0008	>0,0008	>0,0008	>0,0008	>0,0008
Ejemplo 9	>0,0125	>0,0003	>0,0125	>0,0125	>0,0008	>0,0008	>0,025	>0,025	>0,025	>0,025
Ejemplo 10	>0,0125	>0,0125	>0,0125	>0,0125	>0,025	>0,025	>0,025	>0,025	>0,025	>0,025
Ejemplo comparativo	>0,001	>0,0008	>0,004	>0,001	>0,016	>0,02	>0,008	>0,02	n.d.	>0,03

Tabla 2 - Efecto contra hongos y levaduras

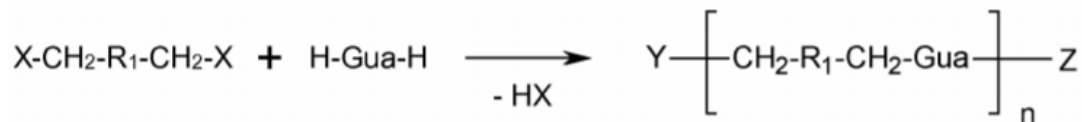
MIC [%]	Candida albicans	Candida papillosis	Candida glabrata	Candida krusei	Aspergillus terreus	Aspergillus fumigates	Fusarium rosei	Trichophyton sp.	Alternaria sp.	Microsporium canis	Dematiacea sp.
Ejemplo 1	>0,025	>0,025	>0,025	>0,025	>0,05	>0,05	>0,05	>0,025	>0,025	>0,025	>0,025
Ejemplo 2	>0,025	>0,025	>0,025	>0,025	>0,05	>0,05	>0,025	>0,025	>0,05	>0,025	>0,05
Ejemplo 3	>0,025	>0,025	>0,025	>0,025	>0,05	>0,05	>0,025	>0,025	>0,05	>0,025	>0,05
Ejemplo 4	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,1	>0,1	>0,1	>0,05	>0,05	>0,05	>0,1
Ejemplo 5	>0,025	>0,025	>0,025	>0,025	>0,05	>0,05	>0,025	>0,025	>0,05	>0,025	>0,05
Ejemplo 6	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05				
Ejemplo 7	>0,025	>0,025	>0,025	>0,025	>0,05	>0,05	>0,025				
Ejemplo 8	>0,025	>0,025	>0,025	>0,025	>0,05	>0,05	>0,05				
Ejemplo 9	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05				
Ejemplo 10	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05				
Ejemplo comparativo 1	>0,008	>0,03	>0,02	>0,02	>0,02	>0,03	>0,03	>0,02	>0,02	>0,03	>0,02

Tabla 3 - Efecto frente a virus

MIC [%]	Gripe A	Gripe B	Rinovirus humano
Ejemplo 1	>0,0016	>0,0016	>0,0016
Ejemplo 2	>0,0016	>0,0016	>0,0016
Ejemplo 3	>0,0016	>0,0016	>0,0016
Ejemplo 4	>0,003	>0,003	>0,003
Ejemplo 5	>0,0016	>0,0016	>0,0016
Ejemplo 6	>0,025	>0,05	>0,025
Ejemplo 7	>0,0016	>0,0016	>0,0016
Ejemplo 8	>0,0032	>0,0016	>0,0032
Ejemplo 9	>0,0125	>0,0125	>0,0125
Ejemplo 10	>0,0125	>0,0125	>0,0125
Ejemplo comparativo 1	>0,035	>0,008	>0,008

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de productos de policondensación de guanidina, aminoguanidina o diaminoguanidina G con uno o varios derivados de bencilo o de alilo BA según el siguiente esquema de reacción:



5 BA G (I), (II), (III)

en la que

X representa respectivamente independientemente un grupo saliente;

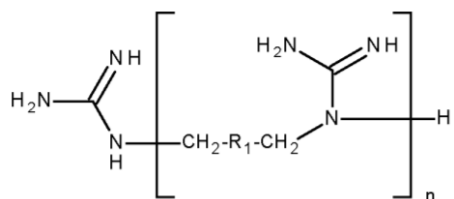
10 R₁ representa respectivamente independientemente bien un sistema de anillo aromático con al menos un anillo aromático, que contiene dado el caso uno o varios heteroátomos, seleccionados de O, N y S y está sustituido dado el caso con uno o dos grupos vinilo, en el que está/n unidos el/los grupo(s) -CH₂-X, o representa etileno; Gua representa un resto guanidindiílo, aminoguanidindiílo o diaminoguanidindiílo;

Y representa H-Gua y

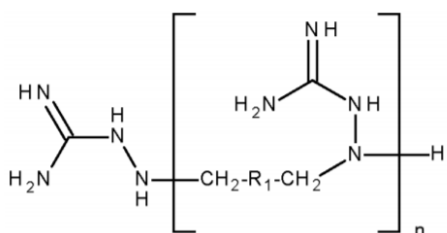
15 Z representa H; o

Y y Z representan juntos un enlace químico, para dar lugar a una estructura cíclica; y n es n ≤ 2;

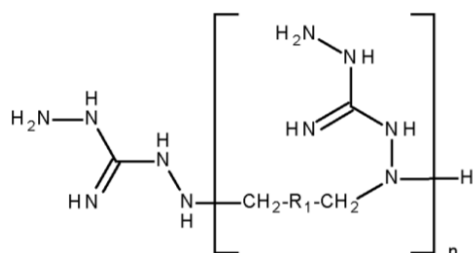
en donde se somete al menos un derivado de bencilo o alilo BA a una reacción de policondensación con un exceso de guanidina, aminoguanidina o diaminoguanidina G con escisión de HX, para dar lugar a una poliguanidina de la siguiente fórmula (I), (II) o (III):



(I)



(II)



(III)

25

30

o con una estructura cíclica obtenida mediante cierre del anillo con eliminación de una guanidina correspondiente, o una sal de la poliguanidina.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R₁ se selecciona de restos divalentes de benceno, divinilbenceno, furano, pirrol, tiofeno, piridina, bifenilo, fluoreno y etileno dado el caso sustituidos.

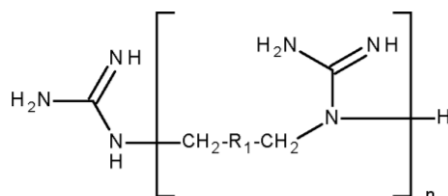
5 3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque R₁ se selecciona de restos divalentes de benceno, divinilbenceno, piridina, bifenilo y etileno.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el grupo saliente se selecciona de cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato y tosilato.

10 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el al menos un al menos un derivado de bencilo o de alilo BA se hace reaccionar con guanidina, aminoguanidina o diaminoguanidina G mediante calentamiento de reactantes a una temperatura por encima de su temperatura de fusión.

15 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo durante un periodo de tiempo de al menos 2 h, preferiblemente al menos 3 h.

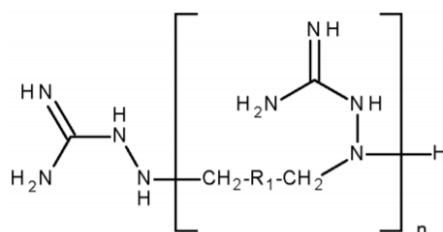
7. Poliguanidina, que corresponde a la siguiente fórmula (I):



20 (I)

25 en la que R₁ representa bien un sistema de anillo aromático con al menos un anillo aromático, que contiene dado el caso uno o varios heteroátomos, seleccionados de O, N y S y que está sustituido dado el caso con uno o dos grupos vinilo, en el que está/n unido/s el/los grupo(s) -CH₂-X, o representa etileno y en el que n ≤ 2; o que presenta una estructura cíclica obtenida mediante cierre de anillo con eliminación de una guanidina.

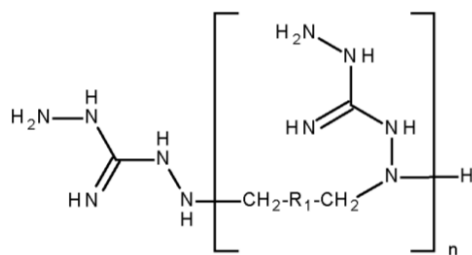
8. Poliguanidina, que corresponde a la siguiente fórmula (II):



30 (II)

35 en la que R₁ representa bien un sistema de anillo aromático con al menos un anillo aromático, que contiene dado el caso uno o varios heteroátomos, seleccionados de O, N y S y que está sustituido dado el caso con uno o dos grupos vinilo, en el que está/n unido/s el/los grupo(s) -CH₂-X, o representa etileno y en el que n ≤ 2; o que presenta una estructura cíclica obtenida mediante cierre de anillo con eliminación de una aminoguanidina.

9. Poliguanidina, que corresponde a la siguiente fórmula (I):



(III)

- 5 en la que R_1 representa bien un sistema de anillo aromático con al menos un anillo aromático, que contiene dado el caso uno o varios heteroátomos, seleccionados de O, N y S y que está sustituido dado el caso con uno o dos grupos vinilo, en el que está/n unido/s el/los grupo(s) $-CH_2-X$, o representa etileno y en el que $n \leq 2$; o que presenta una estructura cíclica obtenida mediante cierre de anillo con eliminación de una diaminoguanidina.
- 10 10. Poliguanidina según una de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizada porque R_1 se selecciona de restos divalentes de benceno, divinilbenceno, furano, pirrol, tiofeno, piridina, bifenilo, fluoreno y etileno dado el caso sustituidos.
- 15 11. Poliguanidina según la reivindicación 10, caracterizada porque R_1 se selecciona de restos divalentes de benceno, divinilbenceno, piridina, bifenilo y etileno.
12. Poliguanidina, como se define en una de las reivindicaciones 7 a 11, para uso como antiinfectivo.
- 20 13. Poliguanidina para uso según la reivindicación 12, caracterizada porque la poliguanidina sirve para combatir infecciones bacterianas, virales o fúngicas en un paciente humano o animal, dado el caso mediante administración tópica o sistémica y dado el caso en forma de un medicamento o una composición farmacéutica.
- 25 14. Uso de una poliguanidina, como se define en una de las reivindicaciones 7 a 11, como agente antimicrobiano *ex vivo*, en donde la poliguanidina sirve dado el caso como componente activo de pinturas, recubrimientos, láminas o membranas antimicrobianas.
- 30 15. Medicamento o composición farmacéutica para combatir infecciones bacterianas en un paciente humano o animal, que comprende una poliguanidina según una de las reivindicaciones 7 a 11 como antiinfectivo.
16. Medicamento o composición farmacéutica según la reivindicación 15, caracterizado porque comprende además al menos un sustrato o excipientes farmacéuticamente aceptables y dado el caso uno o varios adyuvantes y/o uno o varios principios activos distintos.
- 35 17. Medicamento o composición farmacéutica según la reivindicación 16, caracterizado porque comprende al menos otro principio activo, que actúa de igual modo antiinfectivamente, y/o comprende al menos otro principio activo, que es efectivo contra otra dolencia distinta a una infección bacteriana.

Ensayo de toxicidad - Línea celular HaCaT:

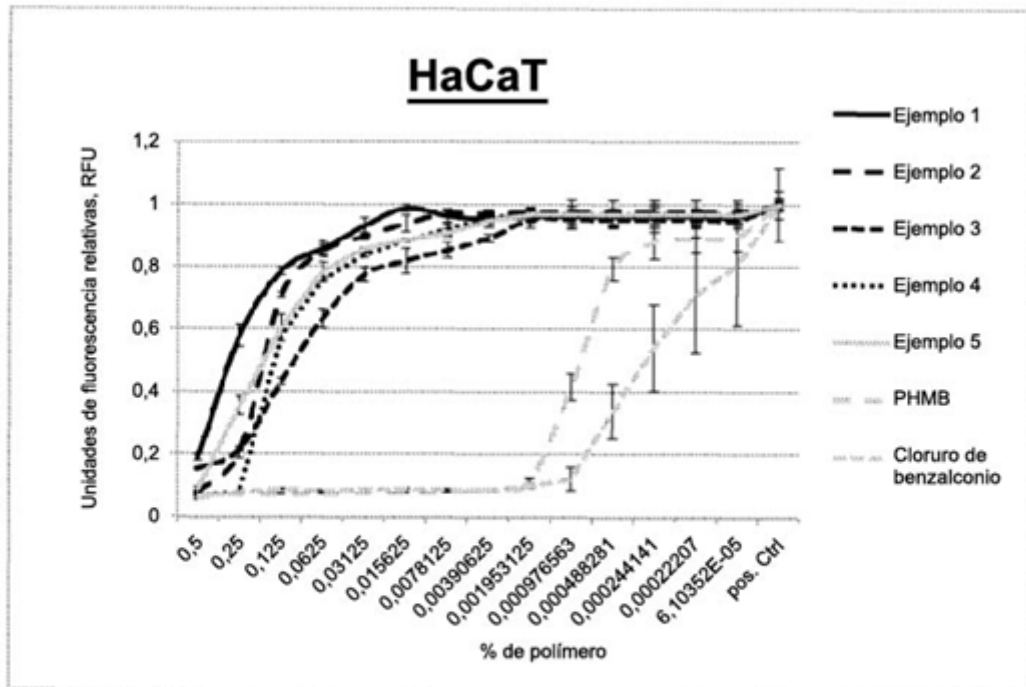


Figura 1