

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges

Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum

4. Februar 2016 (04.02.2016)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 2016/015081 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07C 277/08 (2006.01) A61K 31/155 (2006.01)

C07C 279/04 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT2015/050187

(22) Internationales Anmeldedatum:

30. Juli 2015 (30.07.2015)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

A609/2014 31. Juli 2014 (31.07.2014) AT

(71) Anmelder: SEALIFE PHARMA GMBH [AT/AT];  
Technopark 1/Geb. B/EG, 3430 Tulln (AT).

(72) Erfinder: PRETSCH, Alexander; Roseldorf 48, 2002  
Großmugl (AT).

(74) Anwalt: ELLMEYER, Wolfgang; Mariahilfer Straße 50,  
Häupl & Ellmeyer KG, Patentanwaltskanzlei, 1070 Wien  
(AT).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,  
BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP,  
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME,  
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,  
OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,  
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,  
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST,  
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG,  
KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH,  
CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE,  
IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,  
RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

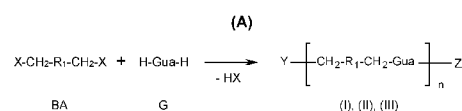
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz  
3)

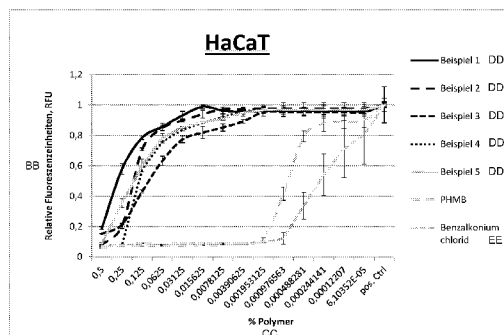
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING POLYGUANIDINES

(54) Bezeichnung : VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON POLYGUANIDINEN



AA  
Toxizitätstests - HaCaT-Zelllinie:



Figur 1

AA Toxicity test - HaCaT cell line.  
BB Relative fluorescence units RFU  
CC % polymer  
DD Example  
EE Benzalkonium chloride

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing polycondensation products of guanidine, aminoguanidine or diaminoguanidine G with one or more benzyl- or allyl-derivatives BA according to the following reaction scheme: wherein X represents, respectively independently, a leaving group; each R<sub>1</sub> represents independently either an aromatic ring system with at least one aromatic ring, which optionally contains one or more heteroatoms selected from O, N and S and which is optionally substituted with one or two vinyl groups, to which the group(s) -CH<sub>2</sub>-X is/are bound, or represents ethylene; Gua represents a guanidindiy-, aminoguanidindiy- or diaminoguanidindiy-group; Y represent H-Gua and Z represents H; or Y and Z together represent a chemical bond in order to produce a cyclic structure; wherein at least one benzyl- or allyl-derivative BA is subjected to a polycondensation reaction with an excess of guanidine, aminoguanidine or diaminoguanidine G with the elimination of HX.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Polykondensationsprodukten von Guanidin, Aminoguanidin oder Diaminoguanidin G mit einem oder mehreren Benzyl- oder Allyl-Derivaten BA nach dem folgenden Reaktionsschema: (A), worin X jeweils unabhängig für eine Abgangsgruppe steht; R<sub>1</sub> jeweils unabhängig entweder für ein aromatisches Ringsystem mit zumindest einem aromatischen Ring, das gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus O, N und S enthält und das gegebenenfalls mit einer oder zwei Vinylgruppen substituiert ist, an die die Gruppe(n) -CH<sub>2</sub>-X gebunden ist/sind, oder

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



- 
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

---

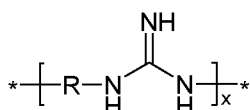
für Ethylen steht; Gua für einen Guanidindiyl-, Aminoguanidindiyl- oder Diaminoguanidindiyl-Rest steht; Y für H-Gua steht und Z für H steht; oder Y und Z zusammen für eine chemische Bindung stehen, um eine zyklische Struktur zu ergeben; wobei zumindest ein Benzyl- oder Allyl-Derivat BA einer Polykondensationsreaktion mit einem Überschuss an Guanidin, Aminoguanidin oder Diaminoguanidin G unter Abspaltung von HX unterzogen wird.

## Verfahren zur Herstellung von Polyguanidinen

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Polyguanidinen, auf diese Weise hergestellte Polykondensationsprodukte und deren Verwendung als antimikrobielle oder antiinfektive Mittel.

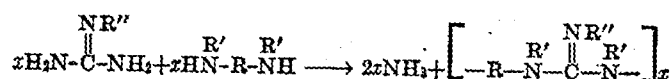
### STAND DER TECHNIK

Polyguanidine der nachstehenden allgemeinen Formel wie auch diverse Derivate davon sind seit langem bekannt.

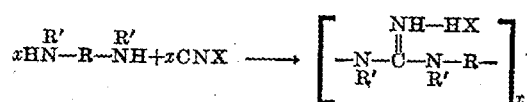


In der Patentliteratur wurden bereits 1943 im US-Patent 2.325.586 mehrere Herstellungsverfahren verschiedener Polyguanidine durch Polykondensation von i) Guanidin oder Salzen davon, ii) Cyanhalogeniden, iii) Dicyanamiden oder iv) Isocyaniddihalogeniden mit Diaminen oder v) zweier Dicyandiamide miteinander (was Cyano-substituierte Polyguanidine ergibt), sowie die Verwendung der so erzeugten Polyguanidine als Färbehilfsmittel beschrieben:

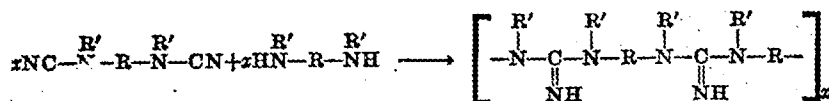
i)



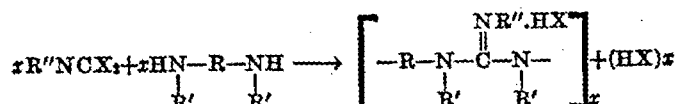
ii)



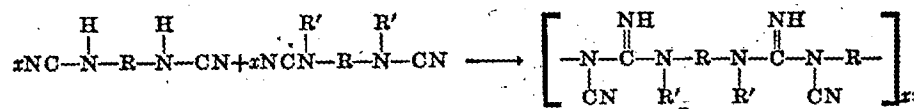
iii)



iv)



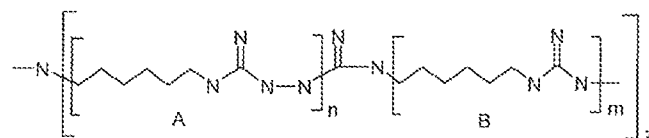
v)



Als Diamine in den Reaktionen i) bis iv) wurden bereits damals sowohl Alkylen- und Phenylendiamine als auch Oxyalkylen- oder Polyetherdiamine, wie sie später auch als Jeffamine® bekannt werden sollten, offenbart.

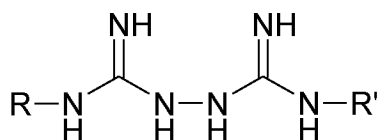
Jahrzehnte später haben sich derartige Polyguanidine auch als ausgezeichnete Biozide erwiesen. So offenbart eine Gruppe um Oskar Schmidt in WO 99/54291 A1 die Herstellung von mikrobioziden Polyhexamethylenguanidinen, in WO 01/85676 A1 biozide Polyguanidine, die durch Kondensation von Guanidin mit Polyoxyalkylenen hergestellt werden, und in WO 2006/047800 A1 als Biozide, insbesondere als Fungizide, wirkende Polyguanidinderivate, die durch Polykondensation von Guanidin mit einem Gemisch aus Alkylendiamin und Oxalkylendiamin gebildet werden und geringere Toxizität aufweisen sollen als die Polymere, die nur eine der beiden Arten des zweiwertigen Rests  $R_1$  enthalten.

In WO 02/30877 A1 werden ähnliche Polyguanidine als Desinfektionsmittel beschrieben, die zusätzlich Phenylengruppierungen in den Ketten enthalten. Eine russische Forschergruppe (Tets, Tets und Krasnov) offenbart in WO 2011/043690 A1, von der US 2011/0269936 A1 und EP 2.520.605 A1 abgeleitet wurden, biozide Polyguanidine der nachstehenden Formel, die durch Polykondensation von Guanidin und Hexamethyldiamin in Gegenwart von Hydrazinhydrat hergestellt werden:



Das Hydrazin ersetzt somit während der Polykondensation – zumindest formal – eine Aminogruppe entweder nur einer oder auch zweier Guanidin-Gruppierungen, wodurch Block-Copolymere erhalten werden sollen, in denen sich Poly(hexamethylen-

guanidin)-Blöcke mit Poly(hexamethylenaminoguanidin)-Blöcken abwechseln und die beiden Arten von Blöcken jeweils über Guanidin-Dimere miteinander verknüpft sind, wie nachstehend dargestellt ist:



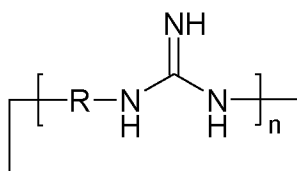
5

Auch diese Polymere und Säureadditionssalze davon sollen als Biozide gegen Bakterien, Viren und Pilze wirken. Allerdings finden sich in den Beispielen dieser Anmeldungen, in denen 7 verschiedene Polymere hergestellt wurden, außer der Angabe, dass jenes aus Beispiel 1 eine "feste, nahezu farblose, transparente Substanz" sei, keinerlei physikalische Daten zu den erhaltenen Produkten.

10

Bezüglich der möglichen Strukturen, die während der Polykondensationen von Guanidinen mit Diaminen entstehen können, existieren mehrere Artikel einer Forschergruppe der Technischen Universität Graz, z.B. Albert et al., Biomacromolecules 4(6), 1811-1817 (2003), und Feiertag et al., Macromol. Rap. Comm. 24(9), 567-570 (2003). Zusätzlich zu den verschiedenen Möglichkeiten der Terminierung der linearen Polymerketten mit jeweils einem der Ausgangsmonomere bilden sich üblicherweise in einem nicht zu vernachlässigenden Anteil, der u.a. von der Kettenlänge des Diamins abhängt, auch zyklische Moleküle der folgenden allgemeinen Formel aus:

20

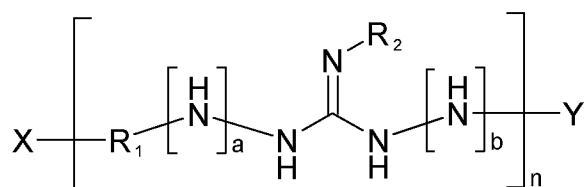


Die Hauptnachteile praktisch aller der oben beschriebenen Polyguanidin-Derivate liegen zum einen in einer nicht zu vernachlässigenden Toxizität dieser Produkte sowie – im Fall des Einsatzes hochreaktiver Komponenten – in vergleichsweise aufwändigen Herstellungsverfahren, sowie auch in der Verwendung von aus toxikologischer Sicht bekanntermaßen problematischen Komponenten wie Hydrazin, weswegen die vorliegenden Erfinder nach Lösungen zu forschen begonnen haben.

25

Im Zuge ihrer Forschungen hatten die Erfinder herausgefunden, dass Polykondensationsprodukte von Amino- und Diaminoguanidin mit Aminen überraschenderweise deutlich geringere Toxizität als die strukturell ähnlichen Polykondensate mit Guanidin aus den oben zitierten Dokumenten WO 2011/043690 A1, US 2011/0269936 A1 und  
 5 EP 2.520.605 A1 zeigen, aber ebenfalls wirksame antimikrobielle Substanzen sind.

Diese Ergebnisse werden in den anhängigen Patentanmeldungen AT A 53/2013 und PCT/AT2014/050026 offenbart, in denen Polyguanidin-Derivate der nachstehenden Formel sowie Salze davon beansprucht werden:



10

worin

X aus  $-NH_2$ , Aminoguanidino und 1,3-Diaminoguanidino ausgewählt ist;

Y aus  $-H$  und  $-R_1-NH_2$  ausgewählt ist;

oder X und Y zusammen für eine chemische Bindung stehen, um eine zyklische Struktur zu ergeben;  
 15

$R_1$  aus zweiwertigen organischen Resten mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen ausgewählt ist, in denen gegebenenfalls ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch O oder N ersetzt sind;

a und b jeweils 0 oder 1 sind, wobei  $a+b \neq 2$  ist, wenn keine 1,3-Diaminoguanidin-Einheiten enthalten sind;  
 20

$R_2$  aus  $-H$  und  $-NH_2$  ausgewählt ist,

wobei  $R_2 -NH_2$  ist, wenn  $a+b = 0$  ist,

$R_2 -H$  oder  $-NH_2$  ist, wenn  $a+b = 1$  ist und

$R_2 -H$  ist, wenn  $a+b = 2$  ist; und

25  $n \geq 2$  ist.

Als Verfahren zur Herstellung dieser neuen Poly(di)aminoguanidine wurden – in Analogie zum damals bekannten Stand der Technik – entsprechende Diamine mit Amino- und/oder Diaminoguanidin durch Erhitzen polykondensiert.

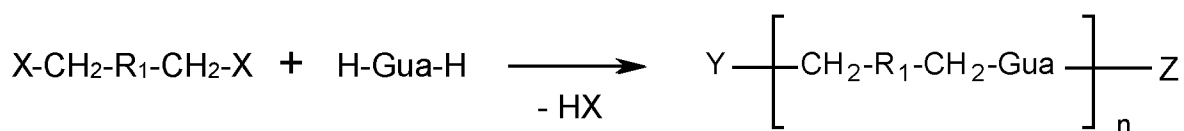
Ohne sich auf eine Theorie festlegen zu wollen, nehmen die Erfinder an, dass Amino- und Diaminoguanidino-Gruppierungen (nachstehend kollektiv als "Aminoguanidine" bezeichnet, sofern aus dem Kontext nichts anderes hervorgeht) für humane eukaryotische Zellen besser verträglich sind als Guanidino-Gruppierungen und insbesondere als jene Polymere, die die oben dargestellten hydrazoverbrückten Guanidin-Dimere enthalten.

Allerdings haben sich auch manche dieser neuen Aminoguanidin-Verbindungen in Bezug auf antimikrobielle Wirksamkeit bzw. Toxizität nicht als vollständig zufrieden stellend erwiesen, und auch das Herstellungsverfahren ist insofern verbesserungswürdig, als es bei Verwendung bestimmter Diamine sehr hohe Temperaturen für die Schmelzpolymerisation erfordert und auch weiterhin einen mitunter problematischen Restmonomergehalt mit sich bringt.

Das Ziel der vorliegenden Erfindung war daher die Bereitstellung weiterer Polyguanidin-Derivate mit noch besseren Eigenschaften sowie eines vorteilhaften Herstellungsverfahrens dafür.

#### OFFENBARUNG DER ERFINDUNG

Dieses Ziel erreicht die Erfindung in einem ersten Aspekt durch Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung von Polykondensationsprodukten von Guanidin, Aminoguanidin oder Diaminoguanidin G mit einem oder mehreren Benzyl- oder Allyl-Derivaten BA nach dem folgenden Reaktionsschema:



BA

G

(I), (II), (III)

worin

X jeweils unabhängig für eine Abgangsgruppe steht;

R<sub>1</sub> jeweils unabhängig entweder für ein aromatisches Ringsystem mit zumindest einem aromatischen Ring, das gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus O, N und S enthält und das gegebenenfalls mit einer oder zwei Vinyl-

gruppen substituiert ist, an die die Gruppe(n)  $-\text{CH}_2\text{-X}$  gebunden ist/sind, oder für Ethylen steht;

Gua für einen Guanidindiyl-, Aminoguanidindiyl- oder Diaminoguanidindiyl-Rest steht;

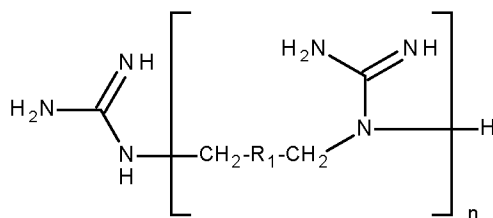
Y für H-Gua steht und

5 Z für H steht; oder

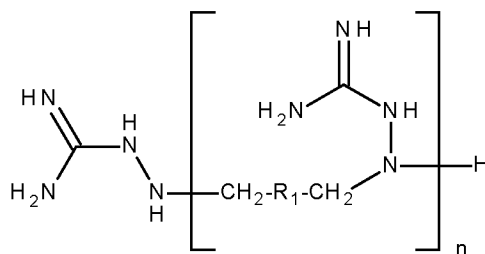
Y und Z zusammen für eine chemische Bindung stehen, um eine zyklische Struktur zu ergeben;

wobei zumindest ein Benzyl- oder Allyl-Derivat BA einer Polykondensationsreaktion mit einem Überschuss an Guanidin, Aminoguanidin oder Diaminoguanidin G unter

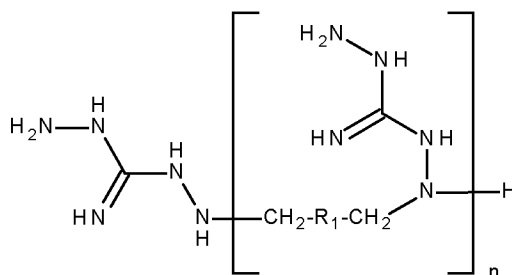
10 Abspaltung von HX unterzogen wird, um ein Polyguanidin der nachstehenden Formel (I), (II) oder (III):



(I)



(II)



(III)



oder mit einer durch Ringschluss unter Eliminierung eines entsprechenden Guanidins erhaltenen zyklischen Struktur, oder ein Salz des Polyguanidins zu ergeben.

In diesem Herstellungsverfahren erfolgt die Polykondensation im Gegensatz zum Stand der Technik nicht unter Abspaltung von Ammoniak, sondern unter Abspaltung der Abgangsgruppe X, vorzugsweise als Halogenwasserstoff, z.B. HCl oder HBr, oder als Sulfonsäure, z.B.  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{OH}$  (MsOH), der/die mit den im Molekül befindlichen Amino- oder Iminogruppen Säureadditionssalze bildet, wodurch sich die Verwendung eines Säurefängers erübrigt.

Dies hat weiters zur Folge, dass die Polykondensation nicht notwendigerweise in der Schmelze durchgeführt zu werden braucht, obwohl aus Gründen der Verfahrensökonomie auch gemäß vorliegender Erfindung Schmelzpolymerisation die bevorzugte Reaktionsführung ist. Daher wird in bevorzugten Ausführungsformen das zumindest eine Benzyl- oder Allyl-Derivaten BA mit Guanidin, Aminoguanidin oder Diaminoguanidin G durch Erhitzen der Reaktanten auf eine Temperatur oberhalb ihrer Schmelztemperaturen umgesetzt, wobei die Polymerisationsreaktion vorzugsweise über einen Zeitraum von zumindest 2 h, noch bevorzugter zumindest 3 h, durchgeführt wird. Insbesondere wird die Reaktion – in Analogie zum früheren Verfahren der Erfinder – in zwei Stufen bei unterschiedlichen Temperaturen, einer ersten, niedrigeren und einer zweiten, höheren Temperatur, durchgeführt, um für möglichst vollständigen Umsatz und dadurch größere Kettenlängen bei gleichzeitig verringertem Restmonomergehalt zu sorgen.

Überraschenderweise jedoch haben die Erfinder festgestellt, dass bei Verwendung von benzyllischen oder allyllischen Strukturen zwar wie im Stand der Technik Gemische von Polykondensationsprodukten unterschiedlicher Strukturen entstehen. Allerdings entsprechen die Hauptprodukte nicht den aus den früheren Anmeldungen der Erfinder bekannten Strukturen mit jeweils nur einfach substituiertem Stickstoff, sondern bereits einfach substituierter Stickstoff reagiert offenbar bevorzugt ein zweites Mal, um die obigen Strukturen der Formeln (I) bis (III) zu ergeben.

Ohne sich auf eine Theorie festlegen zu wollen, nehmen die Erfinder an, dass die Reaktivität der Edukte, die auf Mesomeriestabilisierung des Übergangszustands während der nukleophilen Substitution an der benzyllischen oder allyllischen Methylengruppe zurückzuführen ist, zusammen mit der erhöhten Reaktivität der primär gebildeten, einfach substituierten Stickstoffaddukte zur gegebenen Stickstoff-Doppelsubstitution führt, so dass weiters anzunehmen ist, dass Ähnliches bei zumindest einem Großteil der bekannten benzyllischen und allyllischen Strukturen festzustellen sein wird, d.h. bei Strukturen mit einer Methylengruppe, die an einen aromatischen Ring oder an eine Doppelbindung gebunden ist, oder auch Kombinationen davon, d.h. im Falle von cinnamylischen Strukturen, bei denen – in Bezug auf Benzylreste – offenbar das bekannte Vinylogie-Prinzip zur Wirkung kommt (vgl. das spätere Beispiel 8). Letzteres ist natürlich auch auf konjugierte Doppelbindungen in aliphatischen Resten anwendbar, wie z.B. im Falle von Butadien anstelle von Ethylen. Aus diesem Grund sollen derzeit auch etwaige weitere Substituenten an diesen aromatischen Ringen und Doppelbindungen nicht speziell eingeschränkt sein, solange dadurch die Aromatizität des jeweiligen Rings nicht aufgehoben oder die Elektronendichte im aromatischen Ring oder an der Doppelbindung erheblich verändert wird, speziell im Falle von Tautomerieeffekten, wie z.B. Keto-Enol, Imin-Enamin usw.

In den gegebenen Strukturen der Formeln (I) bis (III) sind die Guanidin- bzw. Aminoguanidin-Einheiten über das doppelt in die Kette eingebundene Stickstoffatom, außerhalb der Kette positioniert, wobei der Strukturtyp der Formel (I), (II) bzw. (III) in Übereinstimmung mit der spektroskopischen Evidenz in der Mehrzahl der gebildeten Oligomerspezies vorliegt.

Der erhaltene Verknüpfungstyp der neuen Polyguanidine wurde mittels HMBC-NMR ermittelt: So sind beispielsweise beim Polyaminoguanidin aus Beispiel 1 die entsprechenden Long-Range-Kopplungen der über einen Stickstoff verbundenen benzyllischen CH<sub>2</sub>-Protonen (AB-System bei 3,8 und 4,2 ppm) über dieses jeweils in die Oligomer-Kette eingebundene N-Atom sowie die beiden benzyllischen Kohlenstoffatome (bei 64 ppm) nachweisbar. Als Hinweis auf höher verzweigte NebenkompONENTEN (~15 % laut <sup>1</sup>H-NMR) wurden des weiteren Signale, die mit einer Benzylierung eines

weiteren, jenseits der Iminofunktionalität liegenden Guanidinstickstoffs korrelieren, vorgefunden (AB-System bei 4,3 und 4,5 ppm, HMBC-Long-Range-Signale in die Guanidinkohlenstoffregion bei 160 ppm). Eine weitere Gruppe von NMR-Signalen ( $^1\text{H}$ -Shift bei 8 ppm,  $^{13}\text{C}$ -Shift bei 150 ppm ) benzyli-scher Iminofunktionalitäten sind  
5 korreliert mit Oligomer-Pendants vom Sommelet-Oxidationstypus, was in Übereinstimmung mit den massenspektroskopischen Daten (Doppellinien vom Typ  $m/z$  [M-2] für alle Oligomere) steht..

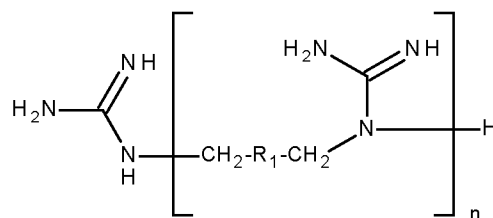
Von diesem neuen Strukturtyp wurde von den Erfindern sogar noch bessere anti-  
10 mikrobielle Aktivität erhofft als von ihren früheren Polyaminoguanidinen, was auch bestätigt werden konnte, wie die nachstehenden Ausführungsbeispiele der Erfindung belegen: Die Biozid-Aktivität ist deutlich gesteigert, während gleichzeitig die Toxizität noch etwas geringer ausfällt.

15 Letzteres, nehmen die Erfinder an, ohne sich auf eine Theorie festlegen zu wollen, dürfte unter anderem auf die gegenüber den früheren Polyaminoguanidinen höheren mittleren Kettenlängen sowie den noch niedrigeren Restmonomergehalt zurückzuführen sein.

20 Zur Optimierung der Reaktionsbedingungen, um einen möglichst guten Kompromiss zwischen Reaktionszeit, Kettenlänge und Restmonomergehalt zu finden, haben die Erfinder Versuchsreihen mit unterschiedlichen Verhältnissen zwischen dem Benzyl- oder Allyl-Derivat BA und den Guanidinen G, verschiedenen Temperaturen sowie unterschiedlichen Reaktionszeiten durchgeführt und herausgefunden, dass bei einem  
25 Verhältnis BA/G knapp unter 2 die so erhaltenen Produkte die besten biologischen Ergebnisse geliefert haben, wobei die Reaktionsgemische vorzugsweise zunächst 2 bis 3 h lang auf eine Temperatur von etwa 150-170 °C und anschließend 1 bis 2 h lang auf eine Temperatur von 180-190 °C erhitzt werden sollten.

30 In einem zweiten Aspekt der Erfindung werden durch die vorliegende Erfindung neue Polyguanidine bereitgestellt, die den nachstehenden Formeln (I) bis (III) entsprechen, nämlich

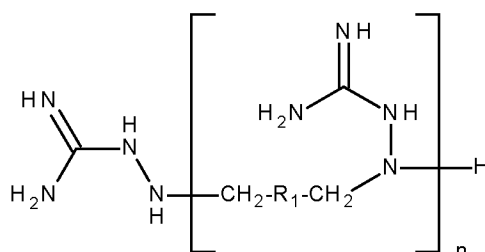
ein Polyguanidin, das der nachstehenden Formel (I) entspricht:



(I)

oder das eine durch Ringschluss unter Eliminierung eines Guanidins erhaltene zyklische Struktur aufweist;

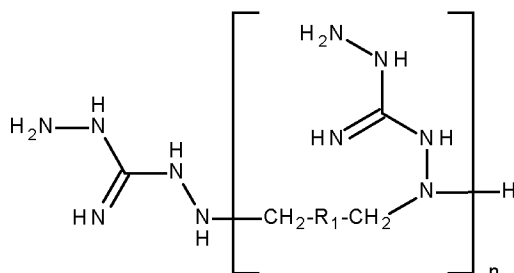
ein Polyguanidin, das der nachstehenden Formel (II) entspricht:



(II)

oder das eine durch Ringschluss unter Eliminierung eines Aminoguanidins erhaltene zyklische Struktur aufweist, sowie

ein Polyguanidin, das der nachstehenden Formel (III) entspricht:



(III)

oder das eine durch Ringschluss unter Eliminierung eines Diaminoguanidins erhaltene zyklische Struktur aufweist;

worin  $R_1$  entweder für ein aromatisches Ringsystem mit zumindest einem aromatischen Ring, das gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus O, N und S enthält und das gegebenenfalls mit einer oder zwei Vinylgruppen substituiert ist, an die die Gruppe(n)  $-CH_2-X$  gebunden ist/sind, oder für Ethylen steht und in bevorzugten Ausführungsformen aus zweiwertigen Resten von gegebenenfalls substituiertem Benzol, Divinylbenzol, Furan, Pyrrol, Thiophen, Pyridin, Biphenyl, Fluoren und Ethylen ausgewählt ist, noch bevorzugter aus aus zweiwertigen Resten von Benzol, Divinylbenzol, Pyridin, Biphenyl und Ethylen, die bereits gute Ergebnisse geliefert haben.

Aufgrund der hohen antimikrobiellen Wirksamkeit der neuen Strukturen stellt die Erfindung in einem dritten Aspekt ein oben definiertes neues Polyguanidin zur Verwendung als Antibiotikum und Antiinfektivum bereit, vorzugsweise zur Bekämpfung von bakteriellen, viralen und Pilz-Infektionen bei einem menschlichen oder tierischen Patienten. Das Polyguanidin kann dabei zur topischen oder systemischen Verabreichung dienen, vorzugsweise zur Verabreichung in Form eines Arzneimittels oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung.

Alternativ dazu können die neuen Polyguanidine aber auch als antimikrobielle Mittel ex vivo eingesetzt werden, vorzugsweise als Wirkkomponente von antimikrobiellen Anstrichen, Beschichtungen, Folien oder Membranen oder dergleichen.

In einem vierten Aspekt stellt die Erfindung demnach ein Arzneimittel oder eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Bekämpfung von bakteriellen, viralen und Pilz-Infektionen bei einem menschlichen oder tierischen Patienten bereit, das/die zumindest eines der neuen Polyguanidine als Antiinfektivum umfasst und vorzugsweise weiters zumindest einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Exzipienten und gegebenenfalls ein oder mehrere Adjuvantien und/oder einen oder mehrere andere Wirkstoffe umfasst.

Bevorzugt umfasst das Arzneimittel oder die pharmazeutische Zusammensetzung zumindest einen anderen Wirkstoff, der ebenfalls antimikrobiell wirkt, um die

Wirkung zu verstärken und etwaige Synergieeffekte zu nutzen. Der zumindest eine andere Wirkstoff kann dabei mitunter auch gegen ein anderes Leiden als eine bakterielle Infektion wirksam sein. Nur als Beispiele seien Antidiarrhoika und so genannte Magenschoner erwähnt.

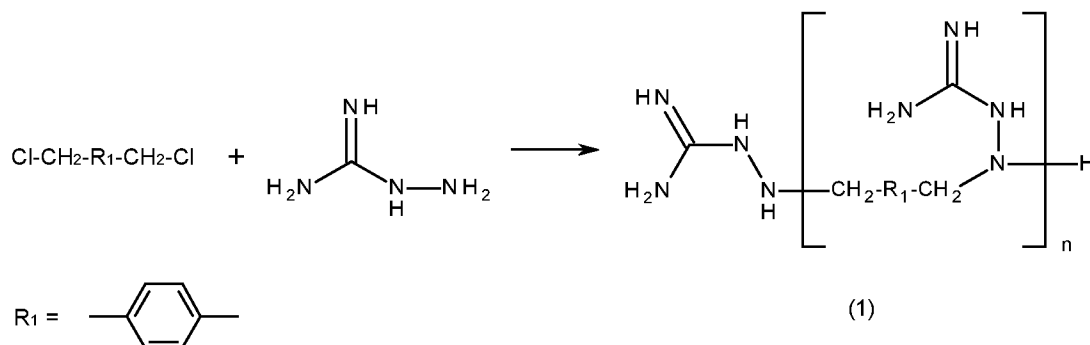
5

Nachstehend wird die Erfindung anhand von nichteinschränkenden Beispielen näher beschrieben.

## 10 BEISPIELE

### Beispiel 1

#### Herstellung von Polyaminoguanidin (1)



- 15  $\alpha,\alpha'$ -Dichlor-p-xylyl (880 mg, 5,03 mmol) und 1,95 Äquivalente an Aminoguanidinhydrochlorid (1083 mg, 9,80 mmol) wurden in einem offenen Reaktionsgefäß unter Rühren zunächst 3 h lang auf 160 °C, danach 2 h lang auf 180 °C erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemischs auf unter 80 °C wurde zum Reaktionsprodukt etwa die zehnfache Menge an Wasser zugesetzt, und nach gründlichem Durchmischen
- 20 mittels Rühren oder Ultraschallbehandlung wurde eine klare, leicht gelbliche Lösung mit Spuren fester Anteile erhalten. Diese wurde durch eine 0,2- $\mu\text{m}$ -PFTE-Membran filtriert und danach eingedampft, um Polyguanidin (1) als gelblichen, amorphen Feststoff zu erhalten.
- 25 Zur Analyse wurde eine Probe in der zehnfachen Menge an  $\text{D}_2\text{O}$  gelöst. Bei der Aufnahme des  $^1\text{H}$ - und des  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrums wurde zur Referenzierung DSS (4,4-Dimethyl-4-silapentanon-1-sulfonsäure) als interner Standard zugesetzt:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$  (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,  $\text{CH}_{2\text{A}}$  Kette), 3,93-4,05 (as,  $\text{CH}_2\text{-NH-Gua}$ ,  $\text{CH}_2$  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,  $\text{CH}_{2\text{B}}$  Kette), 4,29-4,39 (m,  $\text{CH}_{2\text{A}}$   $\alpha$ -Gua), 4,45-4,52 (m,  $\text{CH}_{2\text{B}}$   $\alpha$ -Gua), 7,30-7,83 (m,  $=\text{CH Ar}$ ), 8,08 (as,  $\text{N=CH}$ ).

5

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$  (ppm): 46,25, 46,56, 46,94 ( $\text{CH}_2$   $\alpha$ -Gua), 56,90, 56,97, 57,03 ( $\text{CH}_2$  terminal), 63,87, 64,02 ( $\text{CH}_2\text{-N(Gua)-CH}_2$  Kette), 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 ( $\text{CH Ar}$ ), 135,02, 135,19, 137,54, 137,92, 138,13, 138,50, 139,07, 139,23, 141,31, 142,53 ( $\text{C}_q$  Ar), 150,21, 151,05, 151,12 ( $\text{N=CH}$ ), 157,60, 159,67, 159,73, 160,85 ( $\text{C}_q$  Gua).

10

Die NMR-Signale im Bereich 3,72-3,91 ppm und 4,10-4,23 ppm ( $^1\text{H}$ -Achse) und bei 64,02 ppm ( $^{13}\text{C}$ -Achse) bestätigen das Vorliegen eines zweifach substituierten Stickstoffatoms des Aminoguanidins.

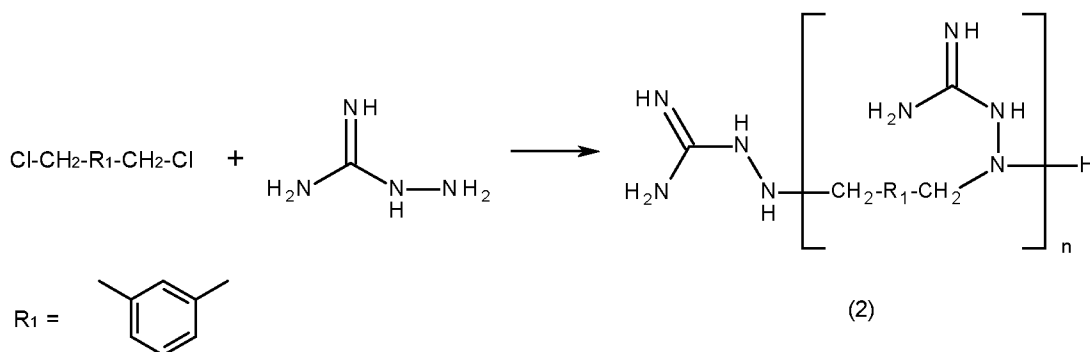
15

MALDI-MS – MALDI-TOF (im Positivionenmodus (Matrixunterdrückung aus)); Scan 20-3000  $m/z$  (Deflexion aus); Matrix: ACH ( $\alpha$ -Cyano-4-hydroxymethylsäure); ( $m/z$ ): 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.

20

## Beispiel 2

### Herstellung von Polyaminoguanidin (2)



25

Auf analoge Weise wie in Beispiel 1 wurde aus  $\alpha,\alpha'$ -Dichlor-m-xylol und Aminoguanidin-hydrochlorid Polyguanidin (2) als gelblicher, amorpher, vollständig in Wasser löslicher Feststoff erhalten.

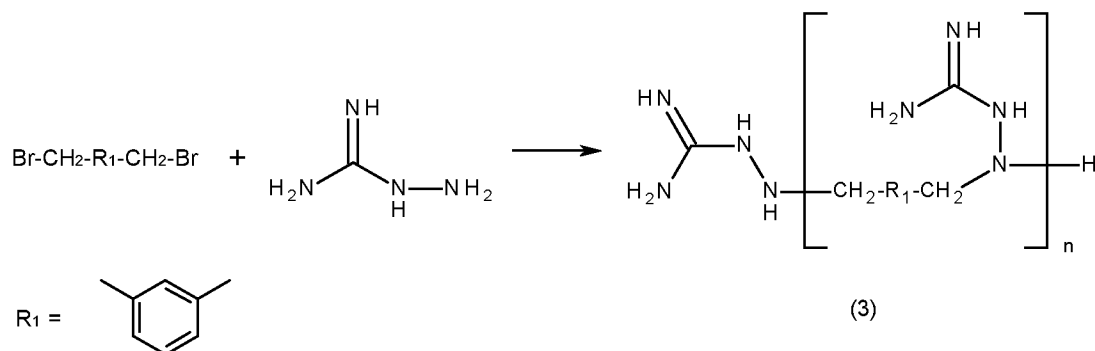
- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$  (ppm): 3,73-3,92 (ad,  $\text{CH}_{2\text{A}}\text{-N(Gua)-CH}_{2\text{A}}$ ,  $J_{\text{A,B}} = 12,7$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{A}}$  Kette), 3,94-4,05 (as,  $\text{CH}_2\text{-NH-Gua}$ ,  $\text{CH}_2$  terminal), 4,10-4,23 (ad,  $\text{CH}_{2\text{B}}\text{-N(Gua)-CH}_{2\text{B}}$ ,  $J_{\text{A,B}} = 12,7$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{B}}$  Kette), 4,29-4,38 (m,  $\text{CH}_{2\text{A}}$   $\alpha$ -Gua), 4,45-4,53 (m,  $\text{CH}_{2\text{B}}$   $\alpha$ -Gua), 7,23-7,85 (m,  $=\text{CH Ar}$ ), 8,10 (as,  $\text{N=CH}$ ).
- 10  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$  (ppm): 46,36, 46,66, 47,01 ( $\text{CH}_2$   $\alpha$ -Gua), 57,01, 57,04, 57,12, 57,14 ( $\text{CH}_2$  terminal), 63,94 ( $\text{CH}_2\text{-N(Gua)-CH}_2$  Kette), 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, 134,23, 134,52, 135,29 ( $\text{CH Ar}$ ), 135,72, 135,81, 136,12, 138,59, 138,69, 138,73, 139,13, 139,77, 139,90, 140,30 ( $\text{C}_\text{q}$  Ar), 151,24 ( $\text{N=CH}$ ),
- 15 157,67, 159,78, 159,81, 160,86 ( $\text{C}_\text{q}$  Gua).

Die NMR-Signale im Bereich 3,73-3,92 ppm und 4,10-4,23 ppm ( $^1\text{H}$ -Achse) und bei 63,94 ppm ( $^{13}\text{C}$ -Achse) bestätigen wiederum das Vorliegen eines zweifach substituierten Stickstoffatoms des Aminoguanidins.

20

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.



**Beispiel 3**Herstellung von Polyaminoguanidin (3)

Auf analoge Weise wie in Beispiel 2 wurde aus 132 mg (0,5 mmol)  $\alpha,\alpha'$ -Dibrom-m-xylol (anstelle des Dichlor-Derivats) sowie 1,75 Äquivalenten an Aminoguanidinhydrochlorid (97 mg, 0,88 mmol) Polyguanidin (3) als bräunlicher, amorpher, wasserlöslicher Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$  (ppm): 3,63-3,95 (m,  $\text{CH}_{2\text{A}}\text{-N(Gua)-CH}_{2\text{A}}$ ,  $\text{CH}_{2\text{A}}$  Kette), 3,95-4,08 (as,  $\text{CH}_2\text{-NH-Gua}$ ,  $\text{CH}_2$  terminal), 4,13-4,24 (ad,  $\text{CH}_{2\text{B}}\text{-N(Gua)-CH}_{2\text{B}}$ ,  $J_{\text{A,B}} = 12,5$  Hz,  $\text{CH}_{2\text{B}}$  Kette), 4,31-4,40 (m,  $\text{CH}_{2\text{A}}$   $\alpha$ -Gua), 4,47-4,55 (m,  $\text{CH}_{2\text{B}}$   $\alpha$ -Gua), 7,17-7,86 (m,  $=\text{CH Ar}$ ), 8,12 (as,  $\text{N=CH}$ ).

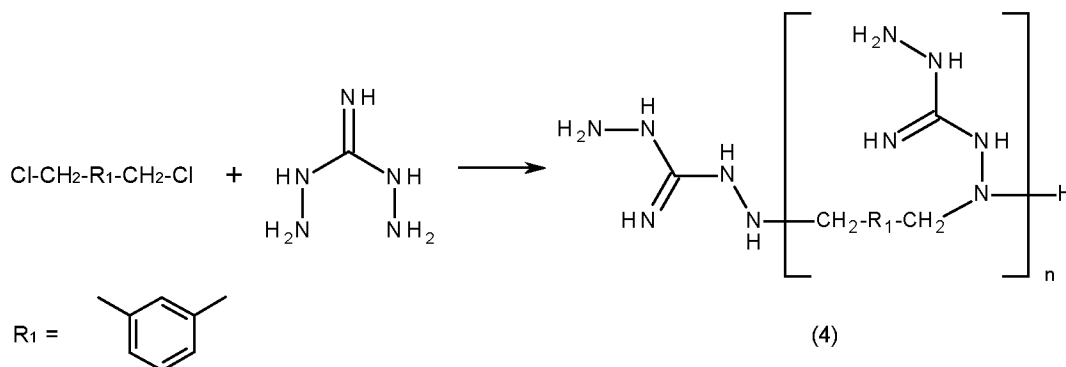
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$  (ppm): 46,38, 46,64, 46,99 ( $\text{CH}_2$   $\alpha$ -Gua), 56,98, 57,11, 57,48 ( $\text{CH}_2$  terminal), 63,90 ( $\text{CH}_2\text{-N(Gua)-CH}_2$  Kette), 128,58, 129,08, 129,64, 129,76, 130,05, 130,20, 130,81, 130,98, 131,35, 131,41, 131,51,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

Die NMR-Signale im Bereich 3,63-3,95 ppm und 4,13-4,24 ppm ( $^1\text{H}$ -Achse) und bei 63,90 ppm ( $^{13}\text{C}$ -Achse) bestätigen wiederum das Vorliegen eines zweifach substituierten Stickstoffatoms des Aminoguanidins.

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.

## 5 **Beispiel 4**

### Herstellung von Polydiaminoguanidin (4)

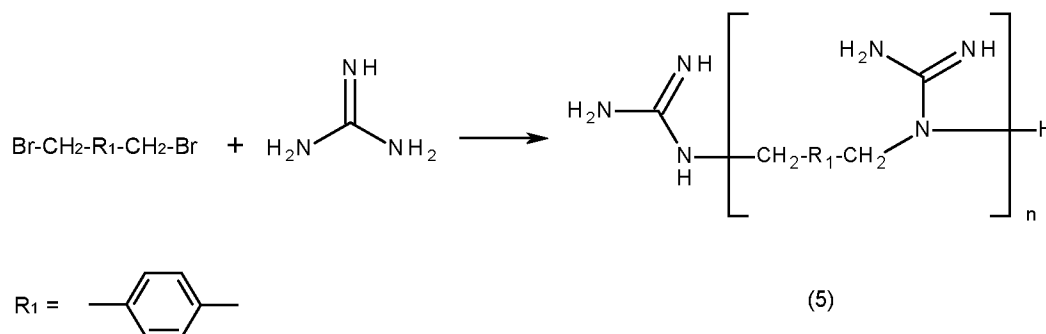


Auf analoge Weise wie in Beispiel 2 wurde aus 88 mg (0,5 mmol)  $\alpha,\alpha'$ -Dichlor-m-xylol und 1 Äquivalent an Diaminoguanidin-hydrochlorid (68 mg, 0,5 mmol) Polyguanidin (4) als gelblicher, amorpher, wasserlöslicher Feststoff erhalten.

Die Strukturaufklärung mittels  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR zeigte über die Anwesenheit der in den Beispielen 1 bis 3 gefundenen Produktspezies hinaus auch die Gegenwart größerer Anteile von höher verzweigten Komponenten, bei denen ein weiterer Guanidin-Stickstoff jenseits der Imino-Funktionalität benzyliert ist.

## **Beispiel 5**

### Herstellung von Polyguanidin (5)

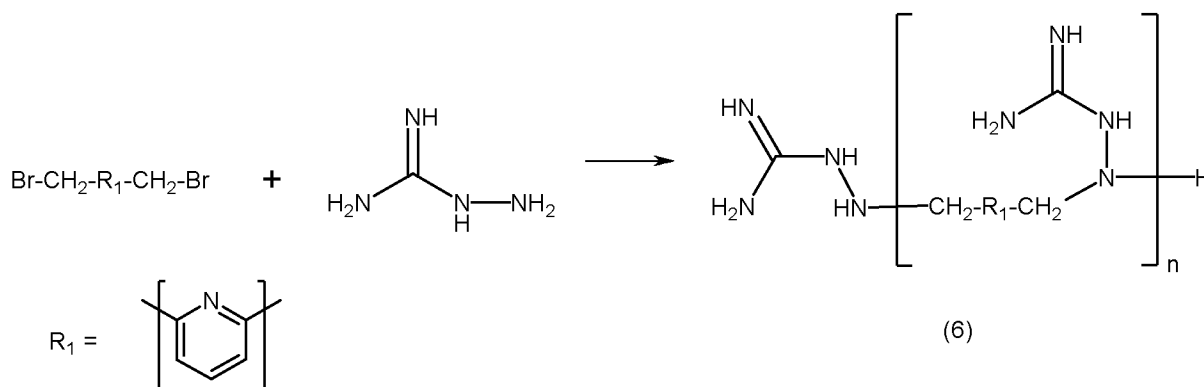


Auf analoge Weise wie in Beispiel 3 wurde aus 132 mg (0,5 mmol)  $\alpha,\alpha'$ -Dibrom-p-xylol und 1,75 Äquivalenten an Guanidin-hydrochlorid (83 mg, 0,88 mmol) Polyguanidin (5) als wasserlöslicher, rötlicher, amorpher Feststoff erhalten.

- 5 Die Strukturaufklärung mittels  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR zeigte über die Anwesenheit der in den Beispielen 1 bis 3 gefundenen Produktspezies hinaus auch die Gegenwart größerer Anteile von höher verzweigten Komponenten, bei denen ein weiterer Guanidin-Stickstoff jenseits der Imino-Funktionalität benzyliert ist.
- 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.

### Beispiel 6

- 15 Herstellung von Polyaminoguanidin (6)

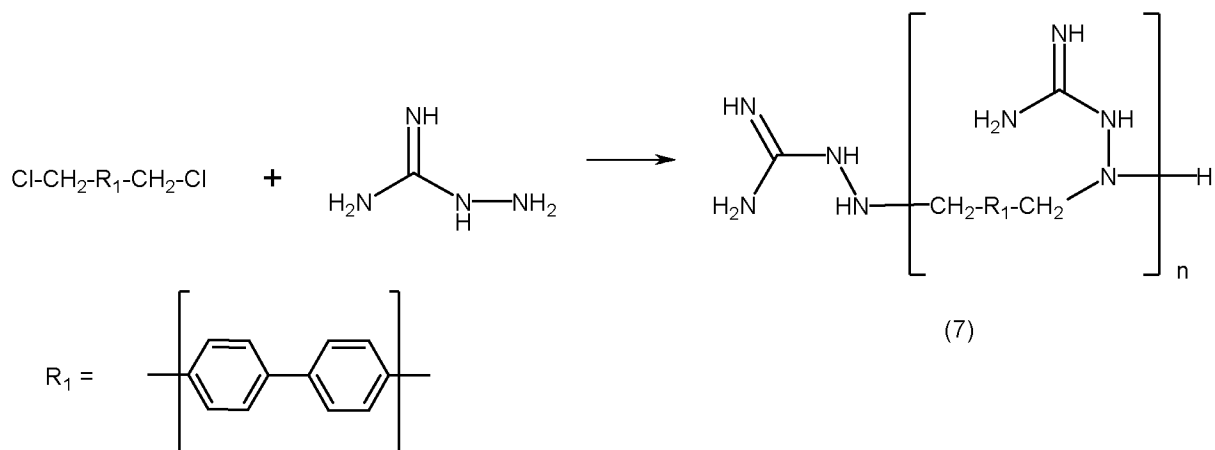


- 2,6-Bis(bromomethyl)pyridin (265 mg, 1 mmol) und 1,95 Äquivalente an Aminoguanidin-hydrochlorid (216 mg, 1,95 mmol) wurden in einem offenen Reaktionsgefäß unter Rühren zunächst 1,5 h lang auf 160 °C, danach 1,5 h lang auf 180 °C erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemischs auf unter 80 °C wurde zum Reaktionsprodukt Wasser (4,81 ml) zugesetzt, und nach gründlichem Durchmischen mittels Rühren oder Ultraschallbehandlung sowie Filtration durch eine 0,2-µm-PFTE-Membran wurde eine klare, dunkelbraune Lösung erhalten.
- 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.

### **Beispiel 7**

#### 5 Herstellung von Polyaminoguanidin (7)



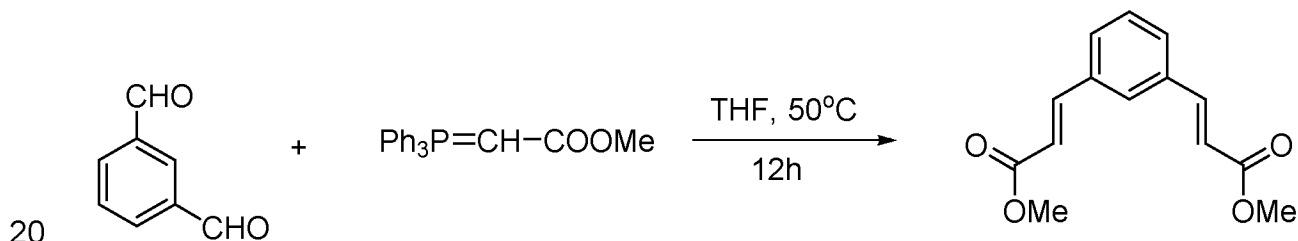
Auf analoge Weise wie in Beispiel 2 wurde aus 4,4'-Bis(chlormethyl)biphenyl (251 mg, 1 mmol) sowie 1,95 Äquivalenten an Aminoguanidin-hydrochlorid (216 mg, 1,95 mmol) Polyguanidin (7) als gelblicher, amorpher Feststoff erhalten, der abgesehen von geringen Mengen eines festen Rückstands leicht in Wasser löslich ist..

MALDI-MS – MALDI-TOF (m/z): 323,4, 325,4, 327,4, 575,4, 577,4, 579,4, 827,6, 829,6, 831,6.

### **Beispiel 8**

#### Herstellung von Polyaminoguanidin (8)

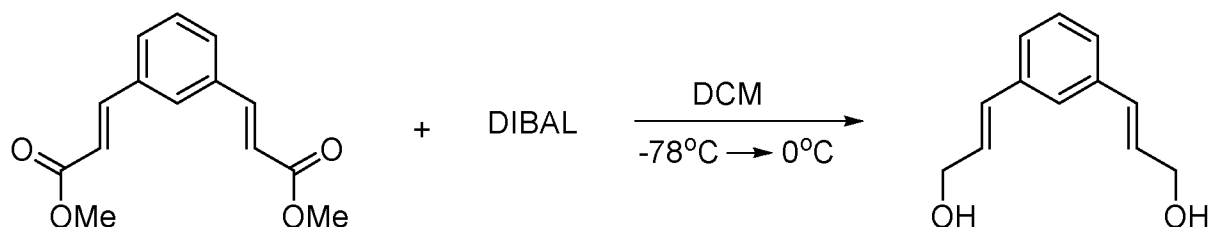
##### 8.1 Herstellung von Dimethyl-3,3'-(1,3-phenylen)-(2E,2'E)-diacrylat



Zu einer Lösung von 0,75 mmol Isophthalaldehyd in 10 ml THF wurde unter Luftausschluss eine Lösung von 2,05 Äquivalenten (Methoxycarbonylmethylen)triphenylphosphoran (1,54 mmol) in 15 ml THF zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 12 h lang bei 50 °C gerührt und eingeeengt. Chromatographische Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan) ergab 0,62 mmol (83 % d.Th.) eines weißen Feststoffs.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 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).

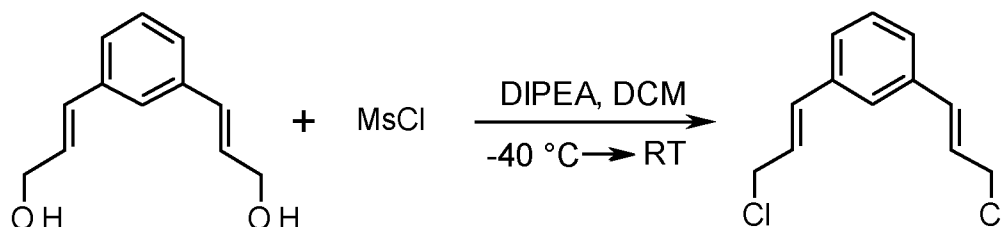
## 8.2 Herstellung von (2E,2'E)-3,3'-(1,3-Phenylen)-bis(prop-2-en-1-ol)



In einem Schlenkgefäß wurden 1,50 mmol Dimethyl-3,3'-(1,3-phenylene)-(2E,2'E)-diacrylat in 30 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst. Bei -78 °C wurden 4,5 Äquivalente Diisobutylaluminiumhydrid als 1 M Lösung in Toluol (6,75 ml) langsam zuge-  
 15 tropft. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h lang bei -78 °C gerührt und anschließend bei 0 °C mit Methanol hydrolysiert. Der entstandene weiße Niederschlag wurde abfiltriert, das Filtrat eingeeengt und chromatographisch gereinigt (Kieselgel, DCM:EE  
 20 1:1), wobei 1,05 mmol (70 % d.Th.) eines weißen Feststoffs isoliert wurden.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4,26 (m, 4H), 6,33 (dm,  $J = 16$  Hz, 2H), 6,56 (br,d,  $J = 16$  Hz, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,34 (br s, 1H).

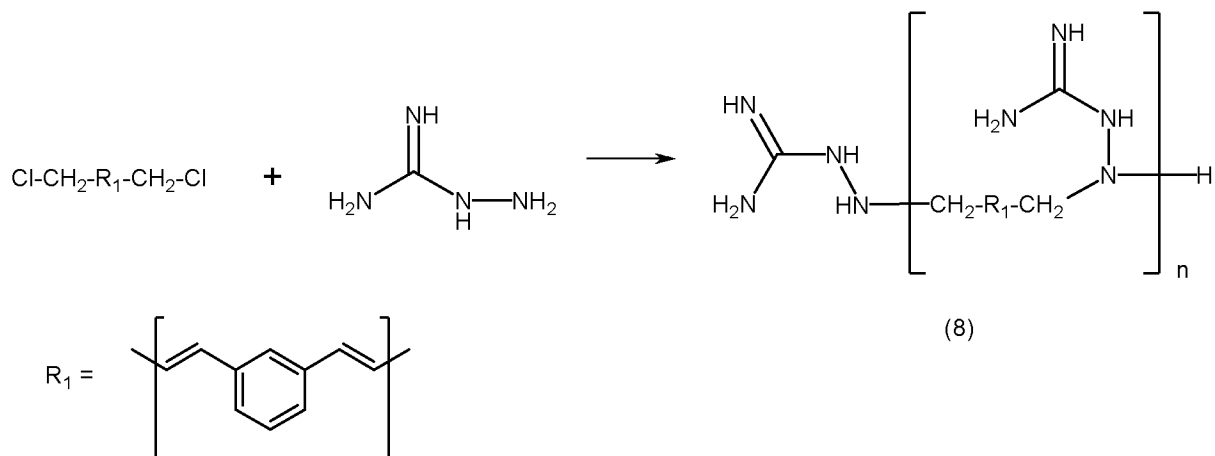
### 8.3 Herstellung von 1,3-Bis((E)-3-chlorprop-1-en-1-yl)benzol



In einem Schlenkgefäß wurden 0,95 mmol Dimethyl-3,3'-(1,3-phenylen)-(2E,2'E)-diacrylat und 3 Äquivalente Diisopropylethylamin (DIPEA, 2,85 mmol) in 20 ml Dichlormethan vorgelegt und auf -40 °C abgekühlt, wonach 2,38 mmol Methansulfonylchlorid zugesetzt wurden und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 12 h lang gerührt wurde. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Kieselgel, DCM), wobei 0,57 mmol (60 % d.Th.) eines weißen, kristallinen Feststoffs isoliert wurden.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (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, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,40 (m, 1H).

### 8.4 Herstellung von Polyaminoguanidin (8)



Auf analoge Weise wie in Beispiel 2 wurde aus 1,3-Bis((E)-2-chlorvinyl)benzol (200 mg, 1 mmol) und 1,95 Äquivalenten an Aminoguanidin-hydrochlorid (216 mg, 1,95 mmol) Polyguanidin (8) als gelbliches, durchscheinendes, wasserlösliches Gel erhalten.

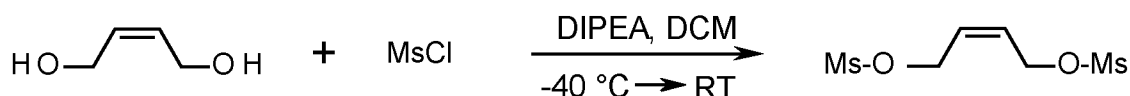
MALDI-MS – MALDI-TOF (m/z): 303,3, 531,4, 759,6, 833,7, 987,8, 1061,9, 1216,0.

### **Beispiel 9**

#### Herstellung von Polyaminoguanidin (9)

5

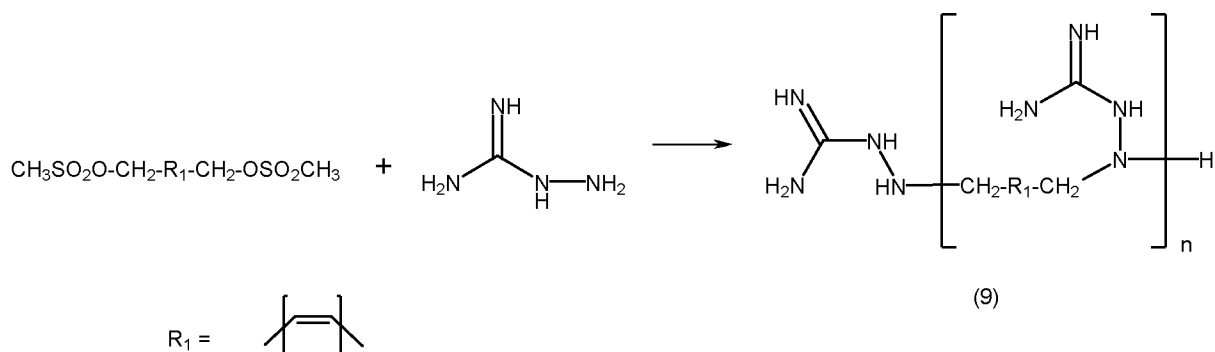
#### 9.1 Herstellung von cis-1,4-Bis(methylsulfonyloxy)but-2-en



10 g cis-But-2-en-1,4-diol (113 mmol) und 3,0 Äquivalente Diisopropylethylamin (44 g, 340 mmol, 60 ml) wurden in 250 ml Dichlormethan gelöst und unter Argon-Atmosphäre auf -40 °C abgekühlt, wonach 2,4 Äquivalente Methansulfonylchlorid (30,9 g, 270 mmol, 20,9 ml) portionsweise zugegeben wurden und das Reaktionsgemisch innerhalb 1 h auf +10 °C erwärmen lassen wurde. Die klare, gelbe Lösung wurde auf 500 ml eiskaltes Wasser gegossen und die organische Phase mit weiteren 500 ml kaltem Wasser, danach mit 200 ml 2 N HCl, danach zweimal mit je 200 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und abschließend weitere zweimal mit je 200 ml Wasser gewaschen. Die Dichlormethan-Lösung des Produkts wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen, bis ein weißes Präzipitat auftrat, wonach die minimale Menge an Dichlormethan zugegeben wurde, um erneut eine klare Lösung zu erhalten. Nach Zugabe von 25 ml Diethylether wurde das Produkt bei -20 °C aus der Lösung auskristallisieren lassen, wonach 10 g cis-1,4-Bis(methylsulfonyloxy)-but-2-en als kristalliner, weißer Feststoff isoliert wurden.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3,04 (s, 3H), 4,84 (m, 2H), 5,95 (m, 1H).

## 9.2 Herstellung von Polyaminoguanidin (9)

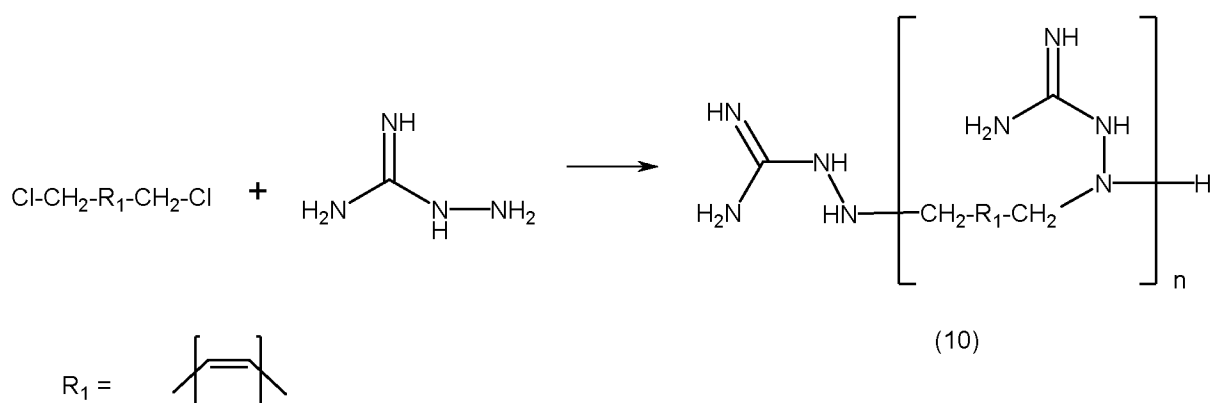


cis-1,4-Bis(methylsulfonyloxy)but-2-en (246 mg, 1 mmol) und 1,95 Äquivalente an  
 5 Aminoguanidin-hydrochlorid (216 mg, 1,95 mmol) wurden in einem geschlossenen  
 Reaktionsgefäß unter Argon-Atmosphäre unter Rühren zunächst 3 h lang auf 160 °C,  
 danach 2 h lang auf 180 °C erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemischs auf unter  
 80 °C wurde zum Reaktionsprodukt Wasser (4,67 ml) zugesetzt und so eine klare,  
 gelbrote Lösung erhalten.

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.

### Beispiel 10

#### Herstellung von Polyaminoguanidin (10)



1,4-Dichlor-2-buten (262 mg, 1,3 mmol) und 1,95 Äquivalente an Aminoguanidin-  
 hydrochlorid (216 mg, 1,95 mmol) wurden in einem geschlossenen Reaktionsgefäß

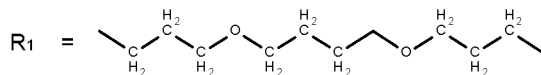
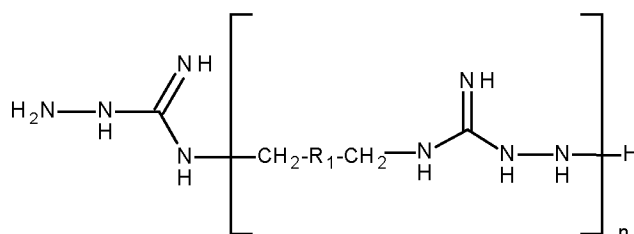


unter Argon-Atmosphäre unter Rühren und unter wiederholtem (dreimal pro Stunde) Austausch der Atmosphäre gegen frisches Argon zunächst 2 h lang auf 150 °C, danach 1 h lang auf 170 °C erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemischs auf unter 80 °C wurde zum Reaktionsprodukt Wasser (4,67 ml) zugesetzt und so eine klare, gelbrote Lösung erhalten.

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.

### 10 Vergleichsbeispiel 1

Herstellung eines Polyaminoguanidins aus Diamin und Aminoguanidin



23 mmol 1,3-Diaminoguanidinium-hydrochlorid und 24 mmol 4,9-Dioxadodecan-1,12-diamin wurden in einem mit einem Trockenrohr verschlossenen Reaktionsgefäß 90 min lang unter Rühren auf 120 °C erhitzt, danach wurde die Temperatur für 100 min auf 180 °C erhöht, davon am Ende dieser Reaktionszeit für 45 min unter vermindertem Druck (50 mbar). Nach Abkühlen der Reaktionsmischung auf unter 80 °C wurden zum gelartigen Reaktionsprodukt 25 ml Wasser zugesetzt. Nach einigen Stunden wurde eine klare Lösung erhalten.

Von einer Probe der erhaltenen wässrigen Lösung wurde das Wasser abgedampft, und der erhaltene Rückstand wurde im Vakuum getrocknet, wobei eine rötliche, viskose Flüssigkeit erhalten wurde. Diese wurde in 2 ml D<sub>2</sub>O (mit einem Deuterierungs-

grad > 99,5%) gelöst, und ein  $^1\text{H}$ -Kernresonanz- ( $^1\text{H}$ -NMR-) Spektrum wurde aufgenommen. Die Lage der auf diese Weise unterscheidbaren Gruppen von Methylen-Protonen der Reste  $\text{R}_1$  im Produkt ist wie folgt:

- 5  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$  (ppm): 1,54-1,67 (m,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 1,80-1,95 (m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 3,23-3,38 ppm (m,  $\text{NCH}_2$ ), 3,42-3,65 ppm (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ).

Dies bestätigt die Struktur der verwendeten Diamin-Komponente, 4,9-Dioxadodecan-1,12-diamin.

10

### **Beispiel 11**

Aktivitätsbestimmung: antimikrobielle/antifungale/antivirale Wirkung

- Die Aktivität der neuen Verbindungen wurde in mehrfach durchgeführten Screening-systemen getestet. Die antibakterielle und antifungale Aktivität wurde mittels MHK-  
15 Test untersucht. MHK steht für die "minimale Hemm-Konzentration" (engl.: MIC für "minimal inhibitory concentration") und bezeichnet die niedrigste Konzentration einer Substanz, bei der mit bloßem Auge keine Vermehrung von Mikroorganismen wahrgenommen werden kann. Bestimmt wird die MHK mit einem so genannten Titerverfahren, bei dem die Substanz ausverdünnt und anschließend der Erreger zugefügt  
20 wird.

- In der Regel wird so die Konzentration eines Antibiotikums bestimmt, die das Wachstum eines Bakterienstammes gerade noch hemmt. Die MHK wird in Mikrogramm pro Milliliter ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) oder in Vol.-% angegeben, und die Verdünnungen erfolgen in der  
25 Regel in  $\log_2$ -Schritten. Hierin wurde eine Ausgangskonzentration von 1 % jeweils auf das Doppelte verdünnt, was folglich Testkonzentrationen von 0,5 %, 0,25 %, 0,125 % usw. ergab. Niedrigere Werte spiegeln demnach bessere Aktivität als Antinfektivum wider.

- 30 Die Tests wurden nach den vom EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing) geforderten Standards und gemäß den AFST- ("Antifungal

Susceptibility Testing") Vorschriften der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) durchgeführt.

Das Screeningsystem für Viren ist ein Infektionssystem, bei dem Wirtszellen *in vitro* infiziert werden und die Testsubstanz vor oder nach der Infektion zugesetzt und ihre Aktivität bestimmt wird. Alle diese Tests wurden gemäß den betriebsinternen Standardvorschriften von SeaLife Pharma zum Arzneimittelscreening durchgeführt, wobei analoge Verdünnungsreihen wie im antibakteriellen/antifungalen Test eingesetzt wurden.

In der umseitigen Tabellen 1 bis 3 sind die Testergebnisse bezüglich der antiinfektiven Wirkung der erfindungsgemäßen neuen Verbindungen aus den Beispielen 1, 3, 4 und 5 und von Vergleichsbeispiel 1 gegen einige multiresistente Bakterien und Pilze sowie Viren angegeben. Die Daten sind jeweils Mittelwerte von Mehrfachbestimmungen.

Es ist klar ersichtlich, dass die neuen Verbindungen der Erfindung ausgezeichnete Aktivität sowohl gegen gram-positive als auch gram-negative Erreger zeigen.

## **Beispiel 12**

### **Toxizitätstests**

Der beiliegenden Fig. 1 ist weiters zu entnehmen, dass die erfindungsgemäßen neuen Polyguanidine in jenen Konzentrationen, bei denen sie ausgezeichnete antimikrobielle Aktivität besitzen, gleichzeitig äußerst geringe Toxizität zeigen, wie dies aus dem Anteil an überlebenden Zellen der exponierten HaCaT-Zelllinie als Zellmodell auf der Y-Achse klar hervorgeht.

Tabelle 1 – Wirkung gegen gram-positive und -negative Erreger

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

Tabelle 2 – Wirkung gegen Pilze und Hefen

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

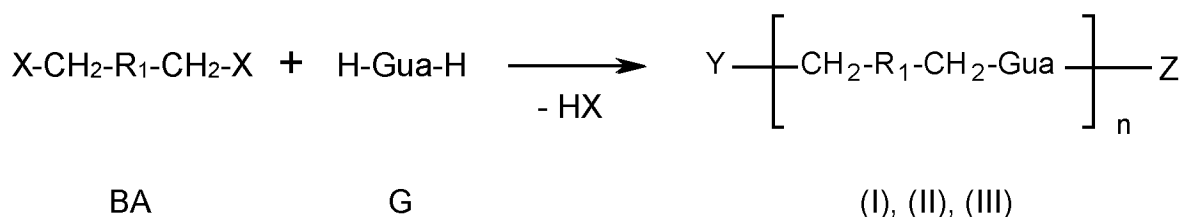
Tabelle 3 – Wirkung gegen Viren

MIC [%]	Influenza A	Influenza B	Humanes Rhinovirus
Beispiel 1	>0,0016	>0,0016	>0,0016
Beispiel 2	>0,0016	>0,0016	>0,0016
Beispiel 3	>0,0016	>0,0016	>0,0016
Beispiel 4	>0,003	>0,003	>0,003
Beispiel 5	>0,0016	>0,0016	>0,0016
Beispiel 6	>0,025	>0,05	>0,025
Beispiel 7	>0,0016	>0,0016	>0,0016
Beispiel 8	>0,0032	>0,0016	>0,0032
Beispiel 9	>0,0125	>0,0125	>0,0125
Beispiel 10	>0,0125	>0,0125	>0,0125
Vergleichs- beispiel 1	>0,035	>0,008	>0,008

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Polykondensationsprodukten von Guanidin, Aminoguanidin oder Diaminoguanidin G mit einem oder mehreren Benzyl- oder Allyl-

5 Derivaten BA nach dem folgenden Reaktionsschema:



worin

10 X jeweils unabhängig für eine Abgangsgruppe steht;

R<sub>1</sub> jeweils unabhängig entweder für ein aromatisches Ringsystem mit zumindest einem aromatischen Ring, das gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus O, N und S enthält und das gegebenenfalls mit einer oder zwei Vinylgruppen substituiert ist, an die die Gruppe(n) -CH<sub>2</sub>-X gebunden ist/sind, oder für

15 Ethylen steht;

Gua für einen Guanidindiyl-, Aminoguanidindiyl- oder Diaminoguanidindiyl-Rest steht;

Y für H-Gua steht und

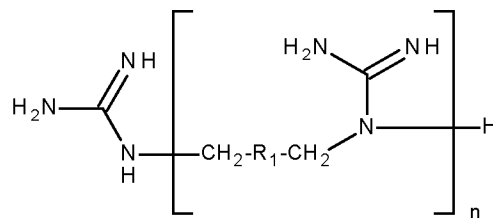
Z für H steht; oder

Y und Z zusammen für eine chemische Bindung stehen, um eine zyklische Struktur zu ergeben;

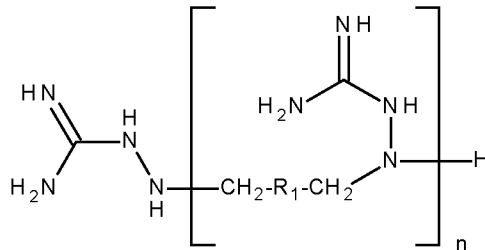
20

wobei zumindest ein Benzyl- oder Allyl-Derivat BA einer Polykondensationsreaktion mit einem Überschuss an Guanidin, Aminoguanidin oder Diaminoguanidin G unter Abspaltung von HX unterzogen wird, um ein Polyguanidin der nachstehenden Formel

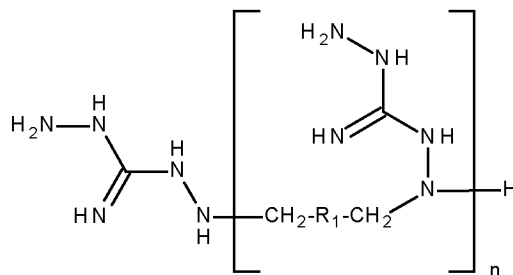
25 (I), (II) oder (III):



(I)



(II)



(III)

5

oder mit einer durch Ringschluss unter Eliminierung eines entsprechenden Guanidins erhaltenen zyklischen Struktur, oder ein Salz des Polyguanidins zu ergeben.

10

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_1$  aus zweiwertigen Resten von gegebenenfalls substituiertem Benzol, Divinylbenzol, Furan, Pyrrol, Thiophen, Pyridin, Biphenyl, Fluoren und Ethylen ausgewählt ist.

15

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_1$  aus zweiwertigen Resten von Benzol, Divinylbenzol, Pyridin, Biphenyl und Ethylen ausgewählt ist.

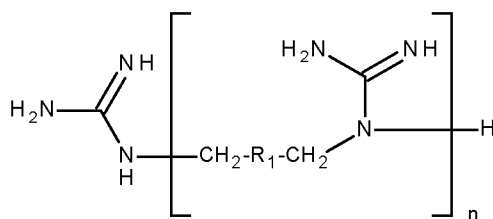


4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Abgangsgruppe aus Chlor, Brom, Iod, Mesylat, Triflat und Tosylat ausgewählt ist.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das zumindest eine zumindest eine Benzyl- oder Allyl-Derivat BA mit Guanidin, Aminoguanidin oder Diaminoguanidin G durch Erhitzen der Reaktanten auf eine Temperatur oberhalb ihrer Schmelztemperaturen umgesetzt wird.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion über einen Zeitraum von zumindest 2 h, vorzugsweise zumindest 3 h, durchgeführt wird.

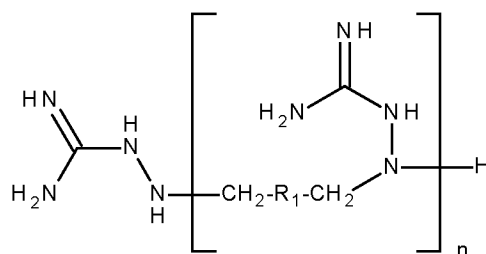
7. Polyguanidin, das der nachstehenden Formel (I) entspricht:



(I)

worin R<sub>1</sub> entweder für ein aromatisches Ringsystem mit zumindest einem aromatischen Ring, das gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus O, N und S enthält und das gegebenenfalls mit einer oder zwei Vinylgruppen substituiert ist, an die die Gruppe(n) -CH<sub>2</sub>-X gebunden ist/sind, oder für Ethylen steht, oder das eine durch Ringschluss unter Eliminierung eines Guanidins erhaltene zyklische Struktur aufweist.

8. Polyguanidin, das der nachstehenden Formel (II) entspricht:



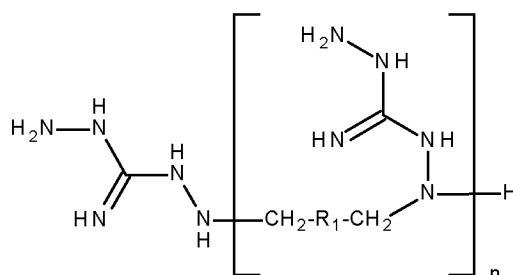
(II)

worin  $R_1$  entweder für ein aromatisches Ringsystem mit zumindest einem aromati-

5 schen Ring, das gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus O, N und S enthält und das gegebenenfalls mit einer oder zwei Vinylgruppen substituiert ist, an die die Gruppe(n)  $-CH_2-X$  gebunden ist/sind, oder für Ethylen steht, oder das eine durch Ringschluss unter Eliminierung eines Aminoguanidins erhaltene zyklische Struktur aufweist.

10

9. Polyguanidin, das der nachstehenden Formel (III) entspricht:



(III)

15 worin  $R_1$  entweder für ein aromatisches Ringsystem mit zumindest einem aromatischen Ring, das gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus O, N und S enthält und das gegebenenfalls mit einer oder zwei Vinylgruppen substituiert ist, an die die Gruppe(n)  $-CH_2-X$  gebunden ist/sind, oder für Ethylen steht, oder das eine durch Ringschluss unter Eliminierung eines Diaminoguanidins erhaltene

20 zyklische Struktur aufweist.

10. Polyguanidin nach einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass R<sub>1</sub> aus zweiwertigen Resten von gegebenenfalls substituiertem Benzol, Divinylbenzol, Furan, Pyrrol, Thiophen, Pyridin, Biphenyl, Fluoren und Ethylen ausgewählt ist.

5

11. Polyguanidin nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass R<sub>1</sub> aus zweiwertigen Resten von Benzol, Divinylbenzol, Pyridin, Biphenyl und Ethylen ausgewählt ist.

10 12. Polyguanidin, wie in einem der Ansprüche 7 bis 11 definiert, zur Verwendung als Antiinfektivum.

13. Polyguanidin zur Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Polyguanidin zur Bekämpfung bakterieller, viraler oder Pilz-Infektionen bei  
15 einem menschlichen oder tierischen Patienten dient.

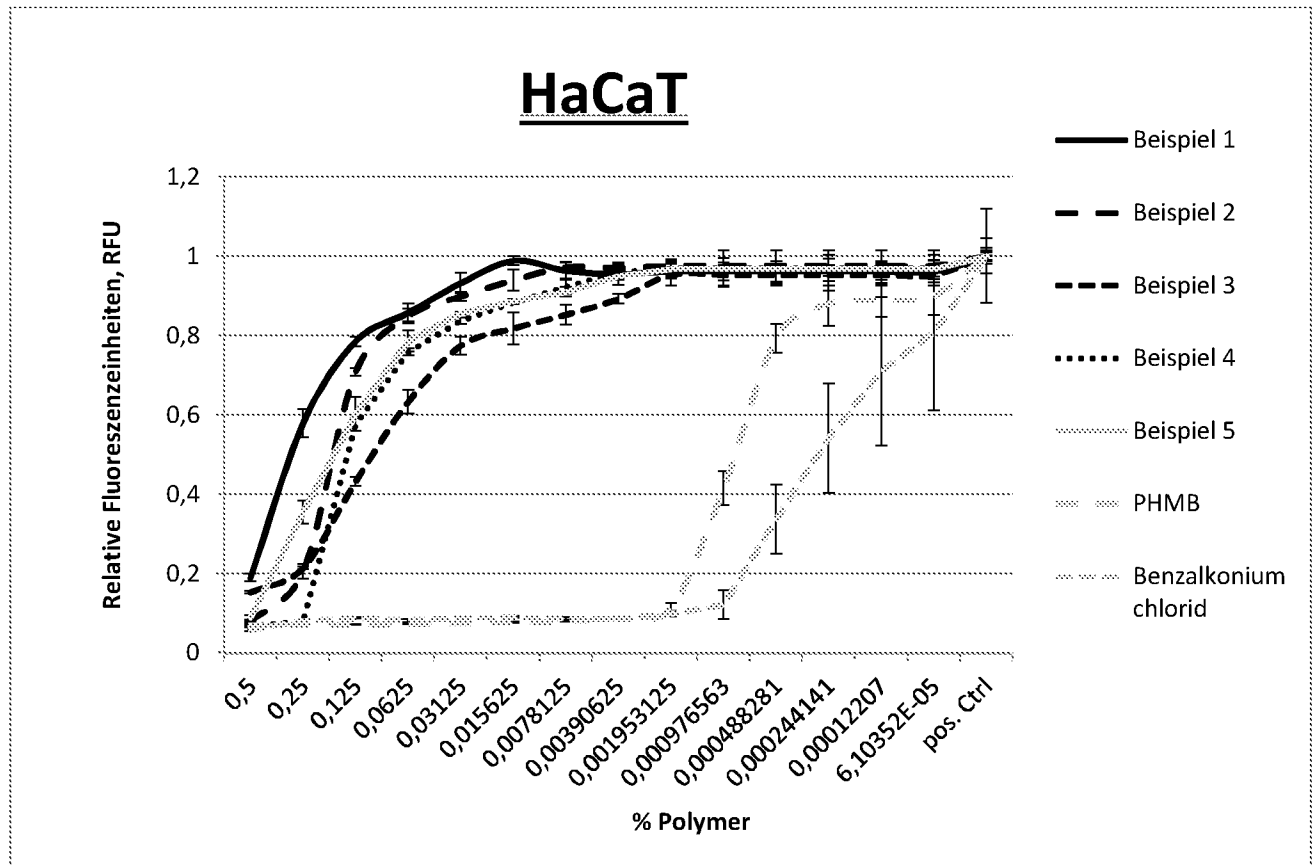
14. Polyguanidin zur Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass das Polyguanidin zur topischen oder systemischen Verabreichung dient.

20 15. Polyguanidin zur Verwendung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass das Polyguanidin zur Verabreichung in Form eines Arzneimittels oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung dient.

16. Verwendung eines Polyguanidins, wie in einem der Ansprüche 7 bis 11 definiert, als antimikrobielles Mittel *ex vivo*.  
25

17. Verwendung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass das Polyguanidin als Wirkkomponente von antimikrobiellen Anstrichen, Beschichtungen, Folien oder Membranen dient.

18. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung zur Bekämpfung bakterieller Infektionen bei einem menschlichen oder tierischen Patienten, das/die ein Polyguanidin nach einem der Ansprüche 7 bis 11 als Antiinfektivum umfasst.
- 5 19. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass es/sie weiters zumindest einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Exzipienten und gegebenenfalls ein oder mehrere Adjuvantien und/oder einen oder mehrere andere Wirkstoffe umfasst.
- 10 20. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass es/sie zumindest einen anderen Wirkstoff umfasst, der ebenfalls antiinfektiv wirkt.
21. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 19 oder  
15 20, dadurch gekennzeichnet, dass es/sie zumindest einen anderen Wirkstoff umfasst, der gegen ein anderes Leiden als eine bakterielle Infektion wirksam ist.

**Toxizitätstests – HaCaT-Zelllinie:****Figur 1**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/AT2015/050187

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. C07C277/08 C07C279/04 A61K31/155  
ADD.

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)  
C07C 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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DAFU WEI ET.AL.: "Condensation between guanidine hydrochloride and diamine/multi-amine and its influence on the structures and antibacterial activity of oligoguanidines", E-POLYMERS, no. 072, 26 August 2012 (2012-08-26), pages 1-10, XP002751231, Seite 2, Absatz "Results and Discussion" Zeilen 1-5; Tabelle 1, Eintrag 11 von oben; Tabelle 2, Eintrag 11 von oben; Seite 6, vierter Absatz von oben;; figure 1  -----  -/--	1-7, 10-21



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family 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 application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 December 2015

Date of mailing of the international search report

04/01/2016

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Kleidernigg, Oliver

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/AT2015/050187

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	R. GROSS ET.AL.: "Beschleunigung von Substitutionsreaktionen eines Phosphorsäurediesters durch Bis(guanidinium)-Verbindungen", LIEBIGS ANN. CHEM., 1994, pages 49-58, XP002751232, Schema 3, Verbindungen 12 und 13; Seite 54, linke Saplte, Absätze 7 und 8; -----	1-7
A	US 2 325 586 A (BOLTON ELMER K ET AL) 3 August 1943 (1943-08-03) example 3 -----	1-21
A	US 2 882 156 A (MINSK LOUIS M) 14 April 1959 (1959-04-14) claims 1-17 -----	8-11
A	U. BATTAGLIA ET.AL.: "A short synthesis of triazolopyrimidine antibiotic Essramycin", J. NAT. PROD., vol. 73, 2010, pages 1938-1939, XP002752052, Scheme 2 -----	8-11
A	US 3 869 478 A (BAILEY DENIS M) 4 March 1975 (1975-03-04) claims 1-3 -----	8-11
A	US 3 901 944 A (TOMCUFCIK ANDREW STEPHEN) 26 August 1975 (1975-08-26) claims 1-6 -----	9-11

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/AT2015/050187

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2325586	A	03-08-1943	NONE
US 2882156	A	14-04-1959	BE 553517 A 10-12-2015 ES 232549 A1 16-10-1957 FR 1168210 A 05-12-1958 GB 850281 A 05-10-1960 US 2882156 A 14-04-1959
US 3869478	A	04-03-1975	US 3700697 A 24-10-1972 US 3869478 A 04-03-1975
US 3901944	A	26-08-1975	NONE



A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 INV. C07C277/08 C07C279/04 A61K31/155  
 ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

#### B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 C07C A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

#### C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DAFU WEI ET.AL.: "Condensation between guanidine hydrochloride and diamine/multi-amine and its influence on the structures and antibacterial activity of oligoguanidines",            E-POLYMERS,            Nr. 072, 26. August 2012 (2012-08-26),            Seiten 1-10, XP002751231,            Seite 2, Absatz "Results and Discussion"            Zeilen 1-5; Tabelle 1, Eintrag 11 von oben; Tabelle 2, Eintrag 11 von oben;            Seite 6, vierter Absatz von oben;;            Abbildung 1</p> <p style="text-align: center;">-----            -/-</p>	<p>1-7,            10-21</p>



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. Dezember 2015

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

04/01/2016

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kleidernigg, Oliver

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	R. GROSS ET.AL.: "Beschleunigung von Substitutionsreaktionen eines Phosphorsäurediesters durch Bis(guanidinium)-Verbindungen", LIEBIGS ANN. CHEM., 1994, Seiten 49-58, XP002751232, Schema 3, Verbindungen 12 und 13; Seite 54, linke Spalte, Absätze 7 und 8; -----	1-7
A	US 2 325 586 A (BOLTON ELMER K ET AL) 3. August 1943 (1943-08-03) Beispiel 3 -----	1-21
A	US 2 882 156 A (MINSK LOUIS M) 14. April 1959 (1959-04-14) Ansprüche 1-17 -----	8-11
A	U. BATTAGLIA ET.AL.: "A short synthesis of triazolopyrimidine antibiotic Essramycin", J. NAT. PROD., Bd. 73, 2010, Seiten 1938-1939, XP002752052, Scheme 2 -----	8-11
A	US 3 869 478 A (BAILEY DENIS M) 4. März 1975 (1975-03-04) Ansprüche 1-3 -----	8-11
A	US 3 901 944 A (TOMCUFCIK ANDREW STEPHEN) 26. August 1975 (1975-08-26) Ansprüche 1-6 -----	9-11

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT2015/050187

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2325586	A	03-08-1943	KEINE
-----			
US 2882156	A	14-04-1959	BE 553517 A 10-12-2015
		ES 232549 A1 16-10-1957	
		FR 1168210 A 05-12-1958	
		GB 850281 A 05-10-1960	
		US 2882156 A 14-04-1959	
-----			
US 3869478	A	04-03-1975	US 3700697 A 24-10-1972
		US 3869478 A 04-03-1975	
-----			
US 3901944	A	26-08-1975	KEINE
-----			