



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial



(11) BR 112017002094-7 B1

(22) Data do Depósito: 30/07/2015

(45) Data de Concessão: 07/02/2023

(54) Título: MÉTODO PARA PRODUÇÃO DE POLIGUANIDINAS

(51) Int.Cl.: C07C 277/08; C07C 279/04; A61K 31/155.

(30) Prioridade Unionista: 31/07/2014 AT A609/2014.

(73) Titular(es): SEALIFE PHARMA GMBH.

(72) Inventor(es): ALEXANDER PRETSCH; MICHAEL NAGL; CHRISTOPH WIESNER; RALPH HOLLAUS; MIROSLAV GENOV.

(86) Pedido PCT: PCT AT2015050187 de 30/07/2015

(87) Publicação PCT: WO 2016/015081 de 04/02/2016

(85) Data do Início da Fase Nacional: 31/01/2017

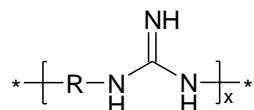
(57) Resumo: A invenção se relaciona a um método para preparação de produtos de policondensação de guanidina, aminoguanidina ou diaminoguanidina G com um ou mais derivados de benzil ou alil BA de acordo com o seguinte esquema de reação no qual cada X representa independentemente um grupo de partida; cada R1 representa independentemente, ou um sistema de anel aromático com pelo menos um anel aromático, opcionalmente contendo um ou mais hetero átomos selecionados de O, N e S e, opcionalmente, sendo substituído com um ou dois grupos vinil aos quais o(s) grupo(s) -CH₂-X é/são ligado(s), ou representa etileno; Gua representa uma guanidindiil, aminoguanidindiil ou resíduo de diaminoguanidindiil; Y representa H-Gua, e Z representa H; ou Y e Z juntos representam uma ligação química para obter uma estrutura cíclica; no qual pelo menos um derivado de benzil ou alil BA é submetido a uma reação de policondensação com guanidina excessiva, aminoguanidina ou diaminoguanidina G após eliminação de HX.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para “MÉTODO PARA PRODUÇÃO DE POLIGUANIDINAS”

[0001] A presente invenção se relaciona a um novo método para produção de poliguanidinas, produtos de policondensação desse modo produzidos, e seu uso como agentes antimicrobiais ou agentes anti-infecciosos.

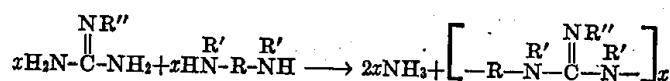
ESTADO DA TÉCNICA

[0002] As poliguanidinas da seguinte fórmula e vários derivados destas foram conhecidas por um longo tempo.

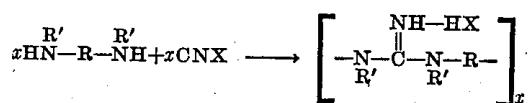


[0003] Já em 1943, a literatura de patente descrita na Patente dos Estados Unidos 2.325.586, vários métodos de produção para várias poliguanidinas por policondensação de i) guanidina ou sais destas, ii) ciano haletos, iii) dicianamidas, ou iv) isocianida dialetos com diaminas, ou v) duas diciandiamidas entre si (resultando em poliguanidinas ciano-substituídas), bem como o uso de poliguanidinas assim produzidas como auxiliadores de coloração:

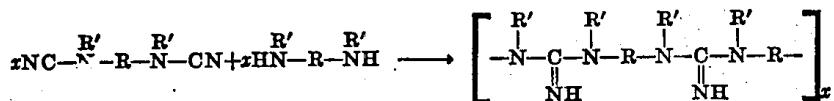
i)



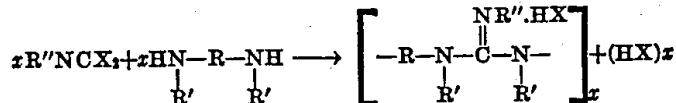
ii)



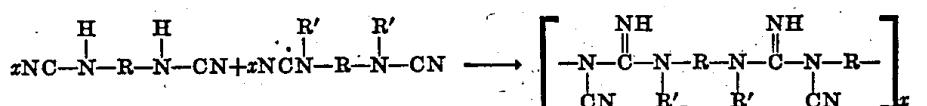
iii)



iv)



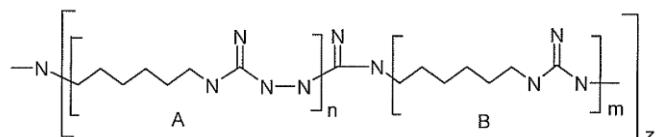
v)



[0004] Já naquele tempo, as diaminas reveladas para o uso nas reações i) a iv) foram diaminas de alquíleno e feníleno, bem como diaminas de oxialquíleno ou poliéter, as últimas conhecidas como Jeffamine®.

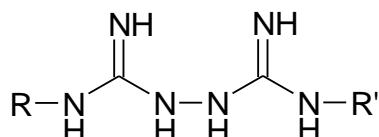
[0005] Décadas mais tarde, tais poliguanidinas se comprovaram serem excelentes biocidas. Um grupo ao redor de Oskar Schmidt revelado no WO 99/54291 A1, a produção de microbiocida polihexametileno guanidinas, no WO 01/85676 A1, poliguanidinas biocidas produzidas por condensação de guanidina com polioxialquílenos, e no WO 2006/047800 A1, derivados de poliguanidina que agem como biocidas, particularmente fungicidas, que são formadas por policondensação de guanidina com uma mistura de alquíleno diamina e oxialquíleno diamina, e alegadamente têm toxicidade mais baixa do que polímeros contendo um dos dois resíduos tipo bivalente R₁.

[0006] O WO 02/30877 A1 descreve poliguanidinas similares como desinfetantes, que adicionalmente contêm frações de feníleno nas cadeias. Um grupo de pesquisadores da Rússia (Tets, Tets, e Krasnov) revelou no WO 2011/043690 A1, da qual US 2011/0269936 A1 e EP 2.520.605 A1 foram derivados, poliguanidinas biocidas da seguinte fórmula que são produzidas por policondensação de guanidina e hexametileno diamina na presença de hidrato de hidrazina:



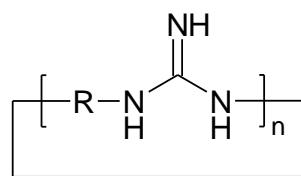
[0007] A hidrazina, desse modo, substitui durante policondensação – pelo menos formalmente – um grupo amino de qualquer somente uma ou duas frações de guanidina, que é referida para conduzir

a bloquear copolímeros no qual blocos de polihexametileno guanidina) se alternam com blocos de polihexametileno aminoguanidina), e no qual os dois tipos de blocos são ligados, via dímeros de guanidina, conforme mostrado abaixo:



[0008] Estes polímeros e sais de adição ácido destes também alegadamente agem como biocidas contra bactérias, vírus e fungos. Contudo, os exemplos destas aplicações, em que 7 polímeros diferentes foram produzidos, não contêm quaisquer dados físicos nos produtos obtidos esperados para a informação que o produto do Exemplo 1 é uma “substância transparente incolor quase sólida”.

[0009] Com relação às estruturas possíveis que podem ocorrer durante policondensação de guanidinas com diaminas, existem vários artigos por um grupo de pesquisadores na Graz University of Technology, por exemplo, Albert et al., Biomacromolecules 4(6), 1811-1817 (2003), e Feiertag et al., Macromol. Rap. Comm. 24(9), 567-570 (2003). Em adição a várias possibilidades de terminação de cadeias de polímero lineares com um dos monômeros iniciais, moléculas cíclicas da seguinte fórmula geral são usualmente também formadas em uma porção não-desprezível, que, em parte, depende no comprimento de cadeia da diamina:

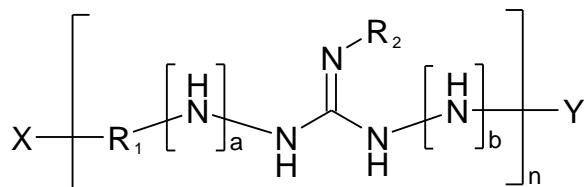


[0010] As desvantagens principais de praticamente todos dos derivados de poliguanidina descritos acima se referem, por um lado, a toxicidade não-desprezível destes produtos e – quando componentes

altamente reativos são usados – seus métodos de produção comparativamente complexos, por outro lado, o uso de, de um ponto de vista toxicológico, componentes problemáticos, tal como hidrazina, que é porque os presentes inventores iniciaram as pesquisas para soluções.

[0011] No curso de sua pesquisa, os inventores verificaram que produtos de policondensação de amino e diaminoguanidina com aminas, surpreendentemente mostraram toxicidade substancialmente mais baixa do que os policondensados estruturalmente similares com guanidina a partir dos documentos WO 2011/043690 A1, US 2011/0269936 A1, e EP 2.520.605 A1, citados acima, mas são também substâncias antimicrobiais efetivas.

[0012] Estes resultados são revelados nos pedidos de patente pendentes AT A 53/2013 e PCT/AT2014/050026, em que derivados de poliquanidina da seguinte fórmula e sais destes são reivindicados:



no qual

X é selecionado de $-\text{NH}_2$, aminoguanidino, e 1,3-diaminoguanidino;

Y é selecionado de $-\text{H}$ e $-\text{R}_1-\text{NH}_2$;

ou X e Y juntos formam uma ligação química para obter uma estrutura cílica;

R_1 é selecionado de resíduos orgânicos divalentes com 2 a 20 átomos de carbono, no qual, opcionalmente, um ou mais dos átomos de carbono são substituídos por O ou N;

a e b são cada 0 ou 1, no qual $a+b \neq 2$ quando nenhuma unidades de 1,3-diaminoguanidina estão contidas;

R_2 é selecionado de $-\text{H}$ e $-\text{NH}_2$,

no qual R_2 é $-NH_2$ quando $a+b = 0$,

R_2 é $-H$ ou $-NH_2$ quando $a+b = 1$, e

R_2 é $-H$ quando $a+b = 2$; e

$n \geq 2$.

[0013] Por analogia com o estado da técnica conhecido naquele momento, o método para produção destas novas poli(di)amino-guanidinas consiste em policondensação de diaminas correspondentes com amino- e/ou diaminoguanidinas por aquecimento.

[0014] Sem desejar estar ligado pela teoria, os inventores assumem que frações de amino- e diaminoguanidino (em seguida coletivamente referidas como “aminoguanidinas”, a menos que o contexto requeira de outro modo) são melhores toleradas por células eucarióticas humanas do que frações de guanidino e, em particular, do que aqueles polímeros contendo os dímeros de guanidina em ponte de hidrazo mostrados acima.

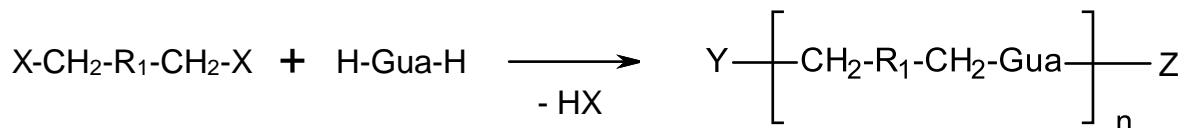
[0015] Contudo, alguns destes novos compostos de amino-guanidina têm se comprovado não serem completamente satisfatórios com relação a sua eficiência antimicrobial ou toxicidade, e o método de produção está também em necessidade de aperfeiçoamento porque o uso de certas diaminas requer temperaturas muito altas para polimerização de fundido, e ainda determina um teor de monômero residual às vezes problemático.

[0016] Desse modo, o objetivo da presente invenção foi proporcionar derivados adicionais de poliguanidina tendo propriedades ainda melhores, bem como um método vantajoso para produção dos mesmos.

REVELAÇÃO DA INVENÇÃO

[0017] Em um primeiro aspecto, a invenção alcança este objetivo pela provisão de um método para produção de produtos de policondensação de guanidina, aminoguanidina ou diaminoguanidina G com

um ou mais derivados de benzil ou alil BA, de acordo com o seguinte esquema de reação:



BA

G

(I), (II), (III)

no qual

cada X representa independentemente um grupo de partida;

cada R₁ representa independentemente ou um sistema de anel aromático com pelo menos um anel aromático, opcionalmente contendo um ou mais hetero átomos selecionados de O, N e S e, opcionalmente, sendo substituído com um ou dois grupos vinil aís quais o(s) grupo(s) -CH₂-X é/são ligado(s), ou representa etileno;

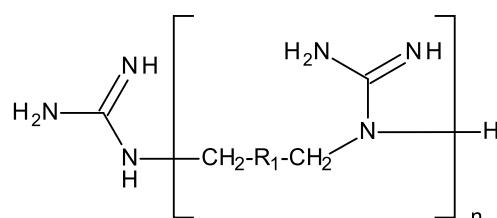
Gua representa uma guanidindiil, aminoguanidindiil, ou resíduo de diaminoguanidindiil;

Y representa H-Gua, e

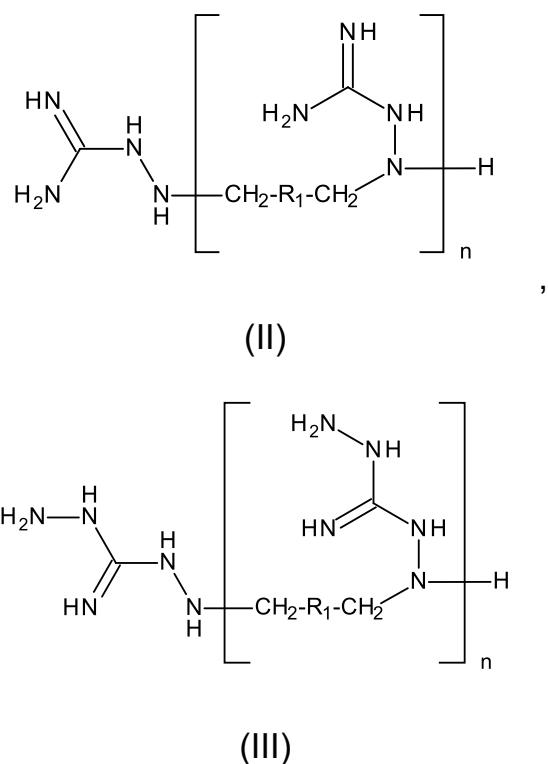
Z representa H; ou

Y e Z juntos representam uma ligação química para obter uma estrutura cíclica;

no qual pelo menos um derivado de benzil ou alil BA é submetido a uma reação de policondensação com guanidina excessiva, aminoguanidina, ou diaminoguanidina G após eliminação de HX de modo a proporcionar uma poliguanidina correspondente à seguinte fórmula (I), (II) ou (III):



(I)



ou tendo uma estrutura cíclica resultante da ciclização após eliminação de uma correspondente guanidina, ou um sal de referida poliguaninidina.

[0018] Contrário ao estado da técnica, a policondensação neste método de produção não ocorre por clivagem de amônia, nas por clivagem do grupo de partida X, de preferência, na forma de um haleto de hidrogênio, por exemplo, HCl ou HBr, ou um ácido sulfônico, por exemplo, $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{OH}$ (MsOH), que forma sais de adição ácido com os grupos amino ou imino presentes na molécula, que, por sua vez, torna o uso de um removedor de ácido, desnecessário.

[0019] Isto também implica que a policondensação não necessariamente tem que ser conduzida em um estado fundido, mesmo embora, devido a razões econômicas de procedimento, a polimerização de fundido é também a rota de reação preferida para a presente invenção. Nas concretizações preferidas, o pelo menos um derivado de benzil ou alil BA é, desse modo, reagido com guanidina, aminoguanidina ou diaminoguanidina G por aquecimento dos reagentes à uma temperatura

acima de seus pontos de fusão, a reação de polimerização, de preferência, sendo conduzida por um período de pelo menos 2 h, mais de preferência, pelo menos 3 h. Em particular, a reação é – por analogia com um método anterior dos inventores – conduzida em duas etapas em diferentes temperaturas, uma primeira temperatura mais baixa, e uma segunda temperatura mais alta, de modo a garantir uma conversão mais completa possível, e, desse modo, comprimentos de cadeia mais altos, e ao mesmo tempo, teores de monômero residual mais baixo.

[0020] Surpreendentemente, contudo, os inventores verificaram que o uso de estruturas benzílicas ou alílicas conduz a formação de misturas de produtos de policondensação tendo estruturas que diferem daquelas conhecidas a partir do estado da técnica. Contudo, os produtos principais não correspondem às estruturas conhecidas dos pedidos anteriores pelos inventores compreendendo somente nitrogênio mono-substituído, visto que tal nitrogênio mono-substituído parece, de preferência, reagir uma segunda vez para formar as estruturas acima das fórmulas (I) a (III).

[0021] Sem desejar estar ligado pela teoria, os inventores assumiram que a reatividade dos edutos, que é devido a uma estabilização mesomérica do estado de transição no curso da substituição nucleofílica no grupo benzílico ou metileno alílico, junto com a reatividade aumentada dos adutos de nitrogênio mono-substituídos principalmente formados, conduz à dada substituição dupla de nitrogênio, que conduz ao pressuposto adicional que um efeito similar é para ser esperado com pelo menos uma maioria de estruturas benzílicas e alílicas conhecidas, isto é, com estruturas tendo um grupo metileno fixado a um anel aromático, ou a uma dupla ligação, ou com combinações destes, isto é, no caso de estruturas cinamílicas em que – com relação ao resíduo de benzoil – aparentemente o efeito de vinilologia conhecido ocorre (ver Exemplo 8 abaixo). O último é, naturalmente, também aplicável a duplas ligações

conjugadas em resíduos alifáticos, por exemplo, no caso de butadieno ao invés de etileno. Portanto, quaisquer substituintes adicionais nestes anéis aromáticos e ligações duplas não devem ser especificamente limitados no momento, considerando-se que a aromaticidade do respectivo anel não é eliminada, e a densidade eletrônica no anel aromático, ou na dupla ligação, não é substancialmente alterada, em particular no caso de efeitos tautoméricos, tais como ceto/enol, imina/eno-amino, etc.

[0022] Nas dadas estruturas de fórmulas (I) a (III), as unidades de guanidina ou aminoguanidina são posicionadas fora da cadeia via o átomo de nitrogênio duplamente integrado na cadeia, que, de acordo com a evidência espectroscópica, conduz ao tipo estrutural das fórmulas (I), (II) ou (III) na maioria das espécies de oligômero formadas.

[0023] O tipo de ligação obtido das novas poliguanidinas foi determinado por meio de HMBC-NMR: Para a poliaminoguanidina do Exemplo 1, por exemplo, os acoplamentos de faixa longos correspondentes de prótons de CH_2 benzílicos ligados via nitrogênio (sistema AB a 3,8 e 4,2 ppm) são detectáveis por tal átomo de N integrado na cadeia de oligômero, bem como dois átomos de carbono benzílico (a 64 ppm). Como uma indicação de componentes secundários ramificados mais altos (~15% de acordo com $^1\text{H-NMR}$), os sinais que se correlacionam a benzilação de um nitrogênio de guanidina adicional além da funcionalidade de imino foram encontrados (sistema AB a 4,3 e 4,5 ppm, sinais de faixa longos de HMBC na região de carbono de guanidina a 160 ppm). Um grupo adicional de sinais de NMR (alteração ^1H a 8 ppm, alteração ^{13}C a 150 ppm) de funcionalidades de imino benzílico se correlaciona com contrapartes de oligômero do tipo de oxidação Sommelet, que corresponde aos dados espectrométricos de massa (duplas do tipo m/z [M-2] para todos os oligômeros).

[0024] Os inventores esperaram atividade antimicrobial ainda

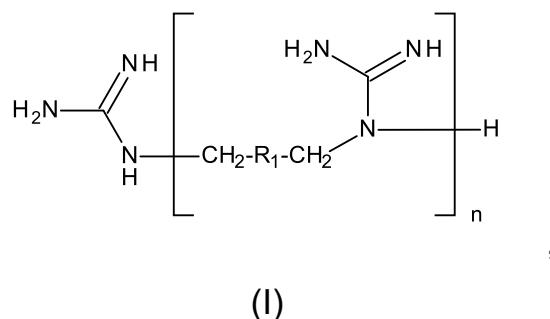
melhor a partir deste novo tipo estrutural do que de suas poliaminoguanidinas anteriores, que, de fato, foi confirmada, conforme é mostrado pelas concretizações exemplares da invenção abaixo: a atividade biocida é claramente aumentada, enquanto que a toxicidade é ainda mais baixa ao mesmo tempo.

[0025] Sem desejar estar ligado pela teoria, os inventores assumiram que a última pode resultar de um comprimento de cadeia médio mais alto comparado às poliaminoguanidinas anteriores, bem como de um teor de monômero residual ainda mais baixo.

[0026] Para otimizar as condições de reação e encontrar o melhor compromisso possível entre tempo de reação, comprimento de cadeia, e teor de monômero residual, os inventores conduziram uma série de testes com proporções variantes de derivado de benzil ou alil BA e guanidinas G, temperaturas variantes, bem como tempos de reação variantes, e eles verificaram que uma proporção de G/BA apenas abaixo de 2 conduz a produtos mostrando os melhores resultados biológicos, no qual as misturas de reação devem, de preferência, primeiro serem aquecidas a uma temperatura de aproximadamente 150-170°C por 2 a 3 h e, em seguida, a uma temperatura de 180-190°C por 1 a 2 h.

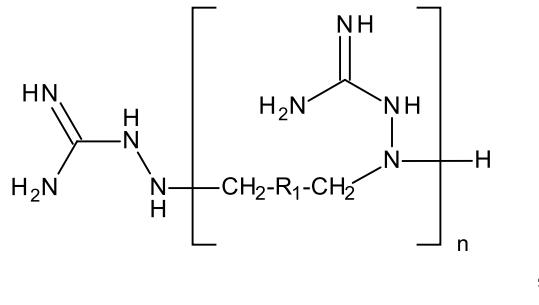
[0027] Em um segundo aspecto, a invenção proporciona novas poliquanidinas correspondentes às seguintes fórmulas (I) a (III), a saber

uma poliquanidina correspondente à seguinte fórmula (I):



ou tendo uma estrutura cíclica resultante de ciclização após eliminação de uma guanidina;

uma poliguanidina correspondente à seguinte fórmula (II):

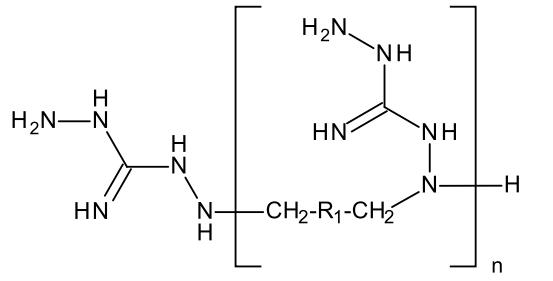


,

(II)

ou tendo uma estrutura cíclica resultante da ciclização após eliminação de uma aminoguanidina, e

uma poliguanidina correspondente à seguinte fórmula (III):



,

(III)

ou tendo uma estrutura cíclica resultante de ciclização após eliminação de uma diaminoguanidina;

no qual R_1 representa ou um sistema de anel aromático com pelo menos um anel aromático, opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos selecionados de O, N e S e, opcionalmente, sendo substituído com um ou dois grupos vinil aos quais o(s) grupo(s) $-CH_2-X$ (s) é/são ligado(s), ou representa etileno, e, em concretizações preferidas, é selecionado de resíduos divalentes de benzeno opcionalmente substituído, divinilbenzeno, furano, pirrole, tiofeno, piridina, bifenil, fluoreno ou etileno, mais de preferência, de um resíduo divalente de benzeno, divinilbenzeno, piridina, bifenil, ou etileno, cujos resíduos já proporcionam

bons resultados.

[0028] Devido à alta eficiência antimicrobrial das novas estruturas, a invenção proporciona em um terceiro aspecto, uma nova poliguaniidina, conforme definida acima, para uso como um antibiótico ou agente anti-infeccioso, de preferência, para antagonização bacterial, infecções viral ou fungal em um paciente humano ou animal. A poliguaniidina pode servir para administração tópica ou sistêmica, de preferência, para administração na forma de um medicamento, ou de uma composição farmacêutica.

[0029] Alternativamente, as novas poliguanidininas podem também serem usadas *ex vivo* como agentes antimicrobiais, de preferência, como componentes ativos de tintas antimicrobiais, revestimentos, folhas, ou membranas, ou similares.

[0030] Em um quarto aspecto, a invenção, desse modo, proporciona um medicamento ou uma composição farmacêutica para antagonização bacterial, infecções viral ou fungal em um paciente humano ou animal, compreendendo pelo menos uma das novas poliguanidininas como um agente anti-infeccioso e, de preferência, também pelo menos um transportador ou excipiente farmaceuticamente aceitável e, opcionalmente, um ou mais adjuvantes, e/ou um ou mais agentes ativos adicionais.

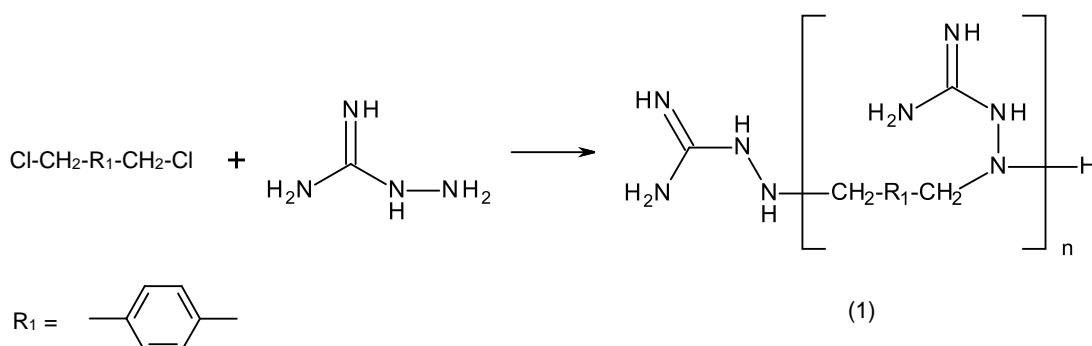
[0031] De preferência, o medicamento ou composição farmacêutica contém pelo menos um agente ativo adicional que também mostra um efeito antimicrobial de modo a aumentar o efeito, e utiliza efeitos sinergéticos possíveis. O pelo menos um agente ativo adicional pode também ser efetivo contra outras condições do que infecções bacteriais. Exemplos incluem agentes antidiarreicos, e os assim denominados agentes gastroprotetores.

[0032] Abaixo, a invenção será descrita em detalhes adicionais por meio de exemplos não-limitantes.

EXEMPLOS

[0033] Exemplo 1

Preparação de poliaminoguanidina (1)



[0034] α,α' -Dicloro-p-xileno (880 mg, 5,03 mmol) e 1,95 equivalentes de hidrocloreto de aminoguanidina (1083 mg, 9,80 mmol) foram aquecidos com agitação a 160°C por 3 h em um vaso de reação aberto, seguido por aquecimento a 180°C por 2 h. Após a mistura de reação ter sido resfriada a abaixo de 80°C, a quantidade dez vezes de água foi adicionada ao produto de reação, e após mistura total por meio de agitação ou tratamento de ultrassom, uma solução amarela clara com vestígios de teores de sólido, foi obtida. Ela foi filtrada através de uma membrana de PTFE de 0,2 μm e, em seguida, evaporada para obter poliguanidina (1) como um sólido amorfo amarelo.

[0035] Para análise, uma amostra foi dissolvida em uma quantidade dez vezes de D_2O . Quando se registra o ^1H e o espectro ^{13}C NMR, DSS (4,4-dimetil-4-silapentano-1-ácido sulfônico) foi adicionado para referência como um padrão interno:

[0036] ^1H NMR (D_2O), δ (ppm): 3,72-3,91 (ad, CH_{2A} -N(Gua)- CH_{2A} , $J_{A,B} = 12,4$ Hz, cadeia CH_{2A}), 3,93-4,05 (as, $\text{CH}_2\text{-NH-Gua}$, CH_2 terminal), 4,10-4,23 (ad, CH_{2B} -N(Gua)- CH_{2B} , $J_{A,B} = 12,4$ Hz, cadeia CH_{2B}), 4,29-4,39 (m, CH_{2A} α -Gua), 4,45-4,52 (m, CH_{2B} α -Gua), 7,30-7,83 (m, $=\text{CH Ar}$), 8,08 (as, N=CH).

[0037] ^{13}C NMR (D_2O), δ (ppm): 46,25, 46,56, 46,94 (CH_2 α -

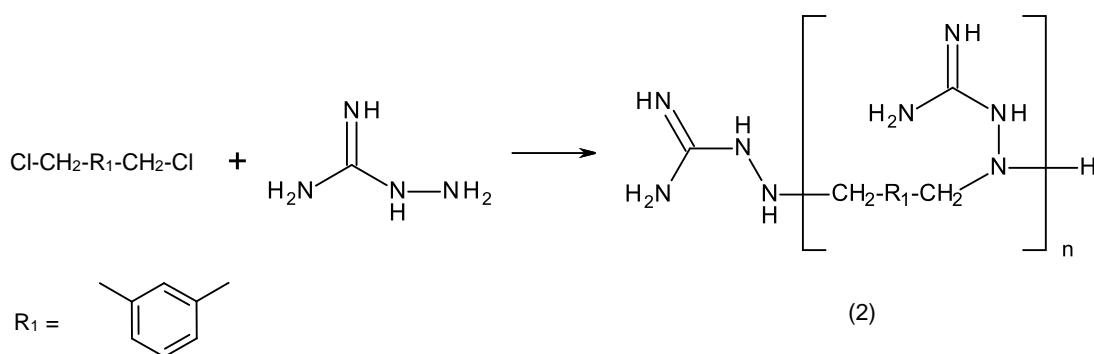
Gua), 56,90, 56,97, 57,03 (CH_2 terminal), 63,87, 64,02 (cadeia $\text{CH}_2\text{-N}(\text{Gua})\text{-CH}_2$), 128,93, 129,04, 129,57, 129,63, 129,78, 129,84, 130,20, 130,32, 130,49, 130,66, 132,10, 132,17, 132,30, 132,40, 132,62, 132,67, 132, 75, 132,83, 132,92, 133,20 (CH Ar), 135,02, 135,19, 137,54, 137,92, 138,13, 138,50, 139,07, 139,23, 141,31, 142,53 ($\text{C}_q \text{Ar}$), 150,21, 151,05, 151,12 (N=CH), 157,60, 159,67, 159,73, 160,85 ($\text{C}_q \text{ Gua}$).

[0038] Os sinais de NMR nas faixas de 3,72-3,91 ppm e 4,10-4,23 ppm (eixo ^1H) e a 64,02 ppm (eixo ^{13}C) confirmam a presença de um átomo de nitrogênio duplamente substituído da aminoguanidina.

[0039] MALDI-MS – MALDI-TOF (no modo de íon positivo (supressão de matriz)); varredura 20-3000 m/z (deflexão); matriz: ACH (ácido α -ciano-4-hidroxi cinâmico); (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.

[0040] Exemplo 2

Preparação de poliaminoguanidina (2)



[0041] Em analogia ao Exemplo 1, poliguanidina (2) foi preparada de α,α' -dicloro-m-xileno e hidrocloreto de aminoguanidina, produzindo um sólido solúvel em água completamente amarelado.

[0042] ^1H NMR (D_2O), δ (ppm): 3,73-3,92 (ad, $\text{CH}_{2A}\text{-N}(\text{Gua})\text{-CH}_{2A}$, $J_{A,B} = 12,7$ Hz, cadeia CH_{2A}), 3,94-4,05 (as, $\text{CH}_2\text{-NH-Gua}$, CH_2

terminal), 4,10-4,23 (ad, CH_{2B}-N(Gua)-CH_{2B}, $J_{A,B} = 12,7$ Hz, cadeia CH_{2B}), 4,29-4,38 (m, CH_{2A} α -Gua), 4,45-4,53 (m, CH_{2B} α -Gua), 7,23-7,85 (m, =CH Ar), 8,10 (as, N=CH).

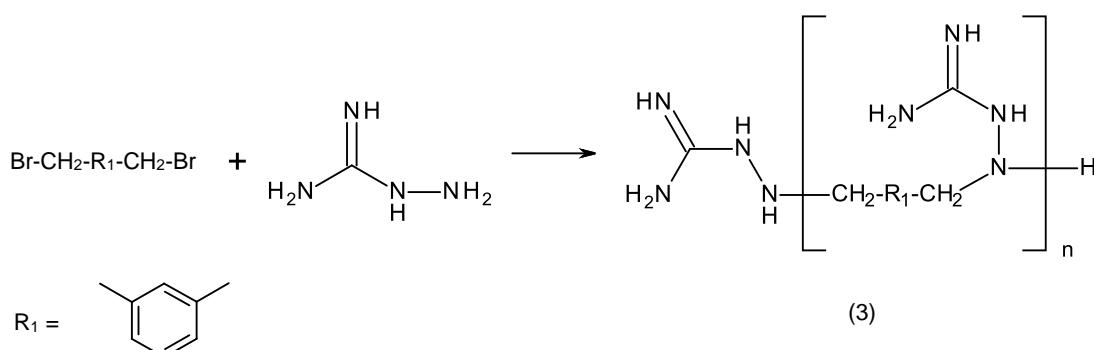
[0043] ¹³C NMR (D₂O), δ (ppm): 46,36, 46,66, 47,01 (CH₂ α -Gua), 57,01, 57,04, 57,12, 57,14 (CH₂ terminal), 63,94 (cadeia CH₂-N(Gua)-CH₂), 129,63, 129,75, 130,09, 130,20, 130,83, 131,38, 131,44, 131,53, 131,57, 131,67, 131,82, 131,89, 132,18, 132,34, 132,73, 133,52, 134,23, 134,52, 135,29 (CH Ar), 135,72, 135,81, 136,12, 138,59, 138,69, 138,73, 139,13, 139,77, 139,90, 140,30 (C_q Ar), 151,24 (N=CH), 157,67, 159,78, 159,81, 160,86 (C_q Gua).

[0044] Os sinais de NMR nas faixas de 3,73-3,92 ppm e 4,10-4,23 ppm (eixo ¹H) e a 63,94 ppm (eixo ¹³C) novamente confirmam a presença de um átomo de nitrogênio duplamente substituído da amino-guanidina.

[0045] 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.

[0046] Exemplo 3

Preparação de poliaminoguanidina (3)



[0047] Em analogia ao Exemplo 2, poliguanidina (3) foi preparada de 132 mg (0,5 mmol) de α,α' -dibromo-m-xileno (ao invés do deri-

vado de dicloro), bem como 1,75 equivalentes de hidrocloreto de amiguanidina (97 mg, 0,88 mmol), produzindo um sólido solúvel em água, amorfo, pardo.

[0048] ^1H NMR (D_2O), δ (ppm): 3,63-3,95 (m, $\text{CH}_{2\text{A}}\text{-N}(\text{Gua})\text{-CH}_{2\text{A}}$, cadeia $\text{CH}_{2\text{A}}$), 3,95-4,08 (as, $\text{CH}_2\text{-NH-Gua}$, CH_2 terminal), 4,13-4,24 (ad, $\text{CH}_{2\text{B}}\text{-N}(\text{Gua})\text{-CH}_{2\text{B}}$, $J_{\text{A},\text{B}} = 12,5$ Hz, cadeia $\text{CH}_{2\text{B}}$), 4,31-4,40 (m, $\text{CH}_{2\text{A}}$ α -Gua), 4,47-4,55 (m, $\text{CH}_{2\text{B}}$ α -Gua), 7,17-7,86 (m, $=\text{CH Ar}$), 8,12 (as, $\text{N}=\text{CH}$).

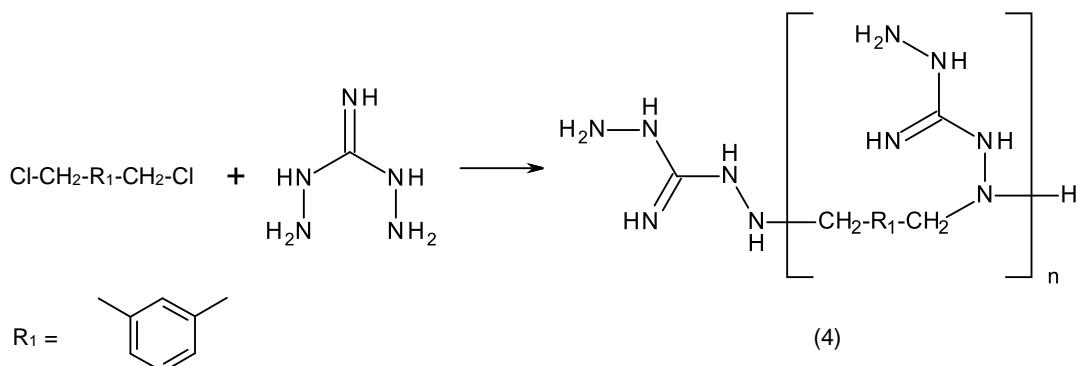
[0049] ^{13}C NMR (D_2O), δ (ppm): 46,38, 46,64, 46,99 (CH_2 α -Gua), 56,98, 57,11, 57,48 (CH_2 terminal), 63,90 (cadeia $\text{CH}_2\text{-N}(\text{Gua})\text{-CH}_2$), 128,58, 129,08, 129,64, 129,76, 130,05, 130,20, 130,81, 130,98, 131,35, 131,41, 131,51, 131,71, 131,80, 131,87, 132,16, 132,33, 132,69, 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 ($\text{C}_\text{q Ar}$), 150,46, 151,29 ($\text{N}=\text{CH}$), 159,73, 160,84 ($\text{C}_\text{q Gua}$).

[0050] Os sinais de NMR nas faixas de 3,63-3,95 ppm e 4,13-4,24 ppm (eixo ^1H) e a 63,90 ppm (eixo ^{13}C) novamente confirmam a presença de um átomo de nitrogênio duplamente substituído da amiguanidina.

[0051] 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.

[0052] Exemplo 4

Preparação de polidiamino guanidina (4)

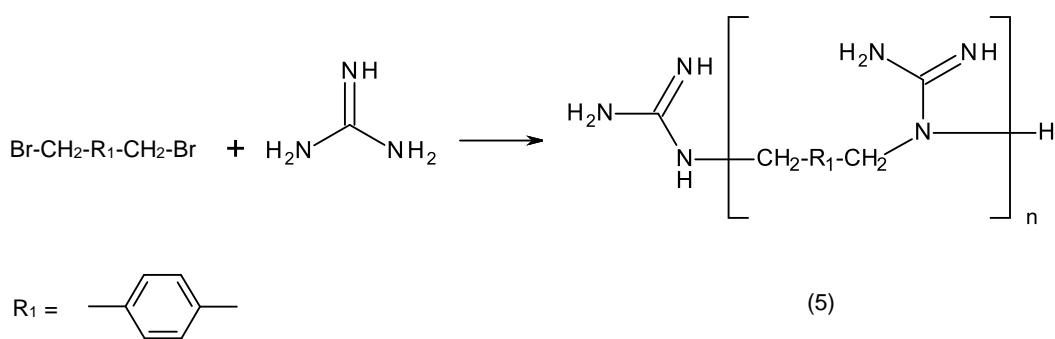


[0053] Em analogia ao Exemplo 2, poliguanidina (4) foi preparada de 88 mg (0,5 mmol) de α,α' -dicloro-m-xileno e 1 equivalente de dihidrocloreto de aminoguanidina (68 mg, 0,5 mmol), produzindo um sólido solúvel em água, amorfo, amarelado.

[0054] A determinação estrutural por meio de ^1H e ^{13}C NMR mostra, em adição à espécie de produto encontrada nos Exemplos 1 a 3, também a presença de proporções maiores de componentes altamente ramificados em que outro nitrogênio de guanidina é benzilizado além da funcionalidade de imino.

[0055] Exemplo 5

Preparação de poliguanidina (5)



[0056] Em analogia ao Exemplo 3, poliguanidina (5) foi preparada de 132 mg (0,5 mmol) de α,α' -dibromo-p-xileno e 1,75 equivalentes de hidrocloreto de guanidina (83 mg, 0,88 mmol), produzindo um sólido amorfó avermelhado, solúvel em água.

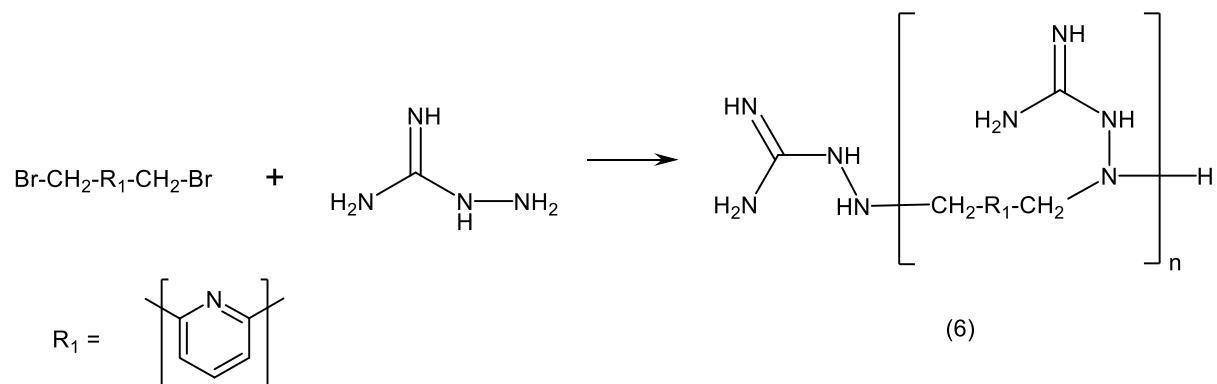
[0057] A determinação estrutural por meio de ^1H e ^{13}C NMR

mostra, em adição à espécie de produto encontrada nos Exemplos 1 a 3, também a presença de proporções maiores de componentes altamente ramificados em que outro nitrogênio de guanidina é benzilizado além da funcionalidade de imino.

[0058] 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.

[0059] Exemplo 6

Preparação de poliaminoguanidina (6)

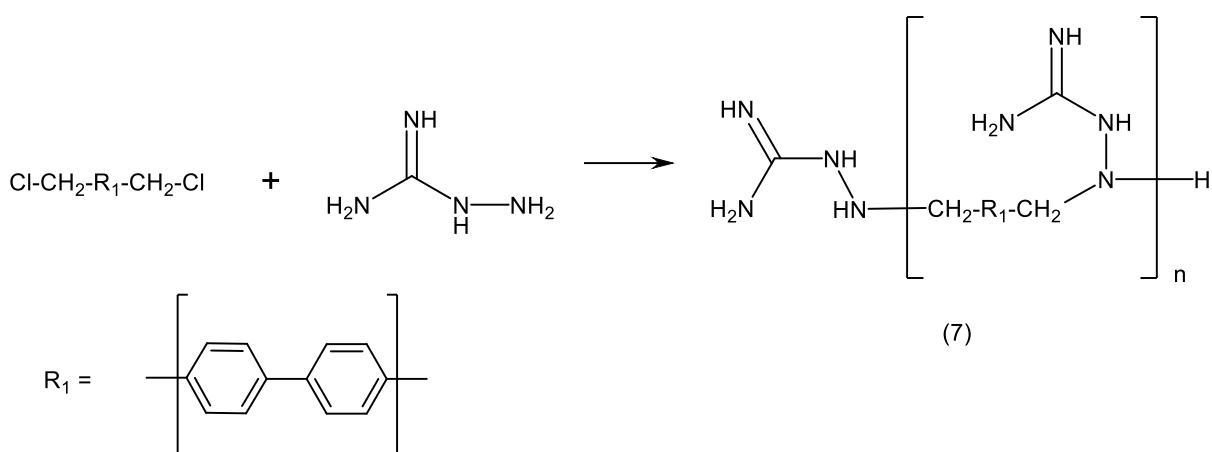


[0060] 2,6-Bis(bromometil)piridina (265 mg, 1 mmol) e 1,95 equivalentes de hidrocloreto de aminoguanidina (216 mg, 1,95 mmol) foram aquecidos com agitação a 160°C por 1,5 h em um vaso de reação aberto, seguido por aquecimento a 180°C por 1,5 h. Após a mistura de reação ter sido resfriada a abaixo de 80°C, água (4,81 ml) foi adicionada ao produto de reação, e após mistura total por meio de agitação ou tratamento de ultrassom, bem como filtração através de uma membrana de PTFE de 0,2 µm, uma solução marrom escura clara foi obtida.

[0061] 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.

[0062] Exemplo 7

Preparação de poliaminoguanidina (7)



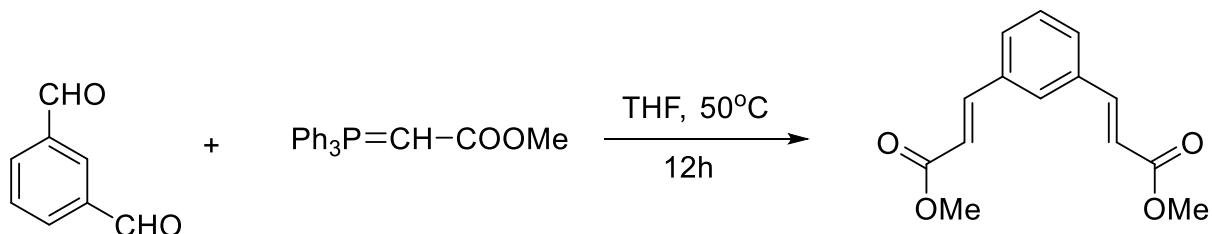
[0063] Em analogia ao Exemplo 2, poliguanidina (7) foi preparada de 4,4'-bis(clorometil)bifenil (251 mg, 1 mmol), bem como 1,95 equivalentes de hidrocloreto de aminoguanidina (216 mg, 1,95 mmol), produzindo um sólido amorfó amarelo, isto é, à parte de pequenas quantidades de um resíduo sólido, facilmente solúvel em água.

[0064] MALDI-MS – MALDI-TOF (m/z): 323,4, 325,4, 327,4, 575,4, 577,4, 579,4, 827,6, 829,6, 831,6.

[0065] Exemplo 8

Preparação de poliaminoguanidina (8)

8.1 Preparação de dimetil-3,3'-(1,3-fenileno)-(2E,2'E)-diacrilato

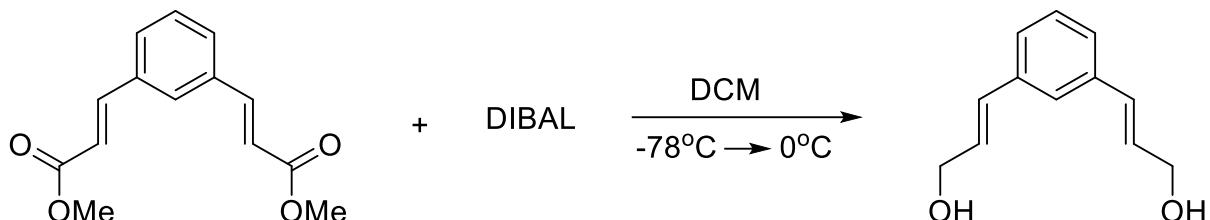


[0066] À uma solução de 0,75 mmol de aldeído isoftálico em 10 ml de THF, uma solução de 2,05 equivalentes de (metoxicarbonilmétileno)trifenilfosforano (1,54 mmol) em 15 ml de THF foi adicionada com a exclusão de ar. A mistura de reação foi agitada por 12 h a 50°C e, em seguida, concentrada. Uma purificação cromatográfica (sílica, diclorometano) produziu 0,62 mmol (83% o.th.) de um sólido branco.

[0067] ^1H NMR (400 MHz, 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).

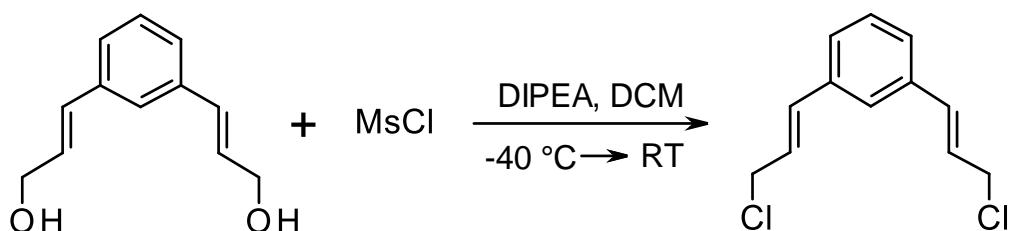
[0068] 8.2 Preparação de (2E,2'E)-3,3'-(1,3-fenileno)-bis(prop-2-en-1-ole)



[0069] Em um vaso Schlenk, 1,50 mmol de dimetil-3,3'-(1,3-fenileno)-(2E,2'E)-diacrilato foram dissolvidos em 30 ml de diclorometano anidro. A -78°C, 4,5 equivalentes de hidreto de diisobutilalumínio foram vagarosamente adicionados gota a gota como uma solução 1 M em tolueno (6,75 ml). A mistura de reação foi agitada por 2 h a -78°C e, subsequentemente hidrolisada a 0°C com metanol. O precipitado branco resultante foi filtrado, o filtrado foi concentrado e cromatograficamente purificado (sílica, DCM:EE 1:1), com 1,05 mmol (70% o.th.) de um sólido branco sendo isolado.

[0070] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (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).

[0071] 8.3 Preparação de 1,3-bis((E)-3-cloroprop-1-en-1-yl)benzeno

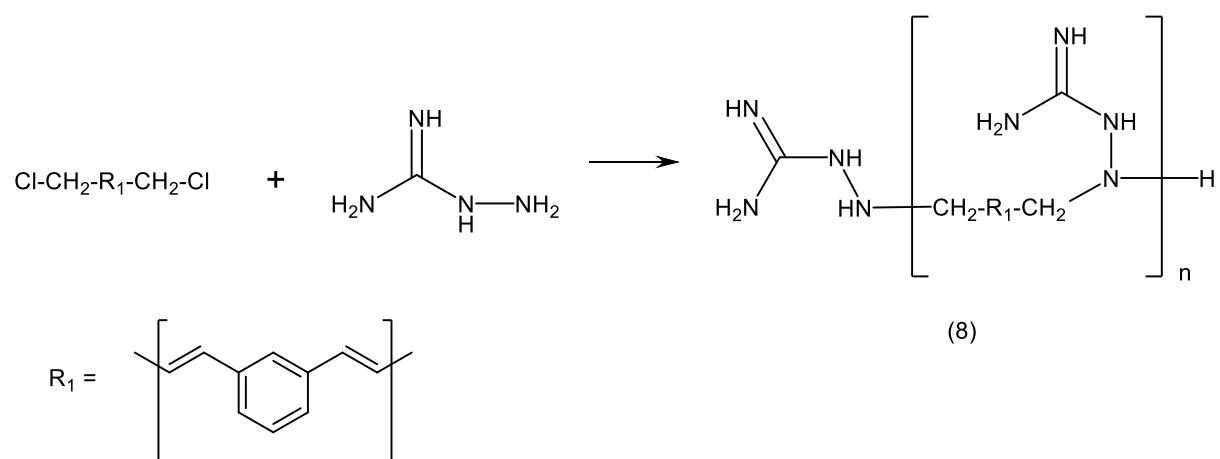


[0072] Em um vaso Schlenk, 0,95 mmol de dimetil-3,3'-(1,3-fenileno)-(2E,2'E)-diacrilato e 3 equivalentes de diisopropiletilamina (DIPEA, 2,85 mmol) em 20 ml de diclorometano foram proporcionados e

resfriados a -40°C, seguido pela adição de 2,38 mmol de cloreto de metanosulfonil, e agitação da mistura de reação à temperatura ambiente por 12 h. Após retirada do solvente, o produto bruto foi purificado cromatograficamente (sílica, DCM), com 0,57 mmol (60 % o.th.) de um sólido cristalino branco sendo isolado.

[0073] ^1H NMR (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).

[0074] 8.4 Preparação de poliaminoguanidina (8)



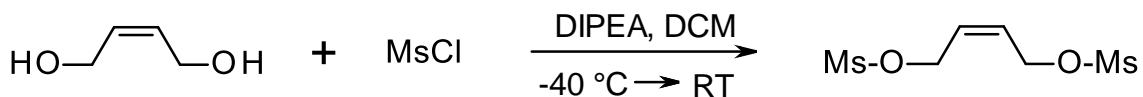
[0075] Em analogia ao Exemplo 2, poliguanidina (8) foi preparada de 1,3-bis((E)-2-clorovinil)benzeno (200 mg, 1 mmol) e 1,95 equivalentes de hidrocloreto de aminoguanidina (216 mg, 1,95 mmol), produzindo um gel solúvel em água translúcido amarelado.

[0076] MALDI-MS – MALDI-TOF (m/z): 303,3, 531,4, 759,6, 833,7, 987,8, 1061,9, 1216,0.

[0077] Exemplo 9

Preparação de poliaminoguanidina (9)

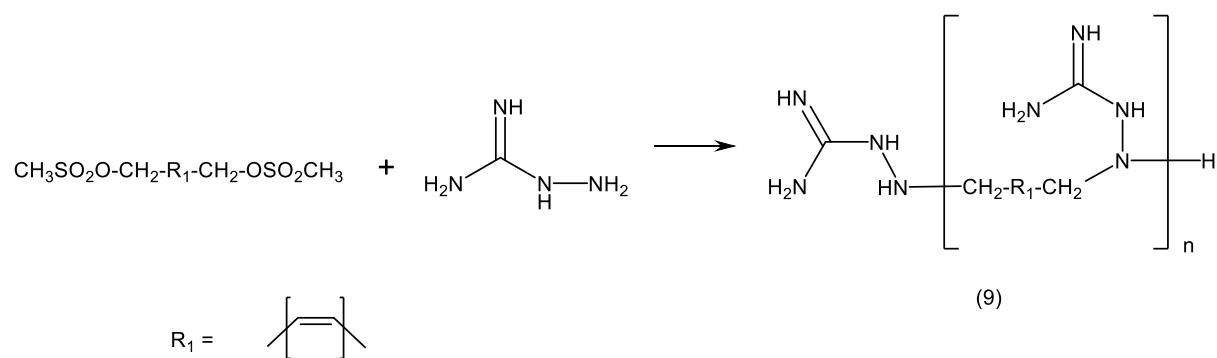
9.1 Preparação de cis-1,4-bis(metilsulfoniloxi)but-2-eno



[0078] 10 g de cis-but-2-eno-1,4-diol (113 mmol) e 3,0 equivalentes de diisopropiletilamina (44 g, 340 mmol, 60 ml) foram dissolvidos em 250 ml de diclorometano, e resfriados em uma atmosfera de argônio a -40°C, após o qual 2,4 equivalentes de cloreto de metanosulfonil (30,9 g, 270 mmol, 20,9 ml) foram adicionados porção a porção, e a mistura de reação foi permitida aquecer a +10°C por 1 h. A solução amarela clara foi derramada em 500 ml de água resfriada em gelo, e a fase orgânica foi lavada com adicionais 500 ml de água fria, em seguida, com 200 ml de HCl 2N, em seguida, duas vezes com 200 ml cada de solução saturada de NaHCO₃, e finalmente duas vezes com 200 ml cada de água. A solução de diclorometano do produto foi secada sobre Na₂SO₄, e o solvente foi retirado *in vácuo* até que um precipitado branco aparece, onde em seguida a quantidade mínima de diclorometano foi adicionada de modo a novamente obter uma solução clara. Após a adição de 25 ml de dietiléter, o produto foi deixado cristalizar a partir da solução a -20°C, onde em seguida 10 g de cis-1,4-bis(metilsulfoniloxi)-but-2-eno foram isolados como um sólido branco cristalino.

[0079] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,04 (s, 3H), 4,84 (m, 2H), 5,95 (m, 1H).

[0080] 9.2 Preparação de poliaminoguanidina (9)



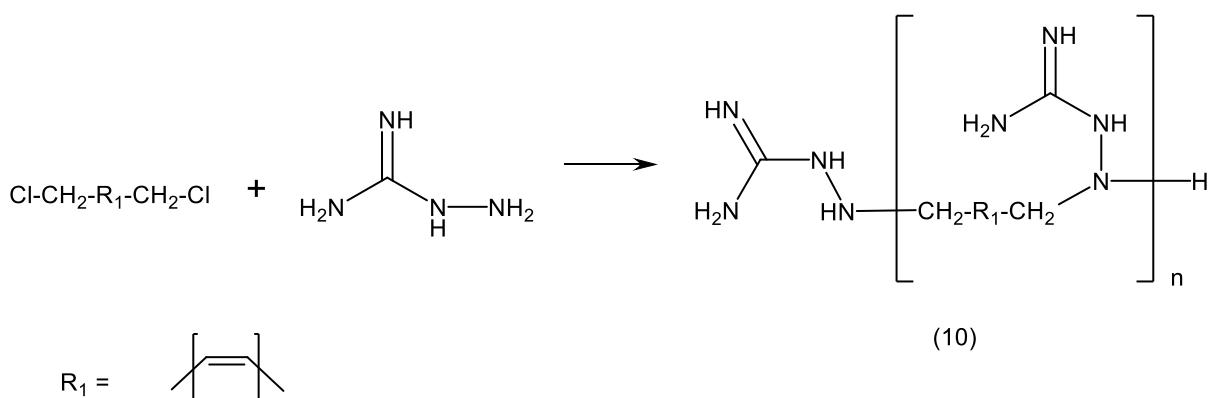
[0081] Cis-1,4-bis(metilsulfoniloxi)but-2-eno (246 mg, 1 mmol) e 1,95 equivalentes de hidrocloreto de aminoguanidina (216 mg, 1,95 mmol) foram aquecidos em um vaso fechado em uma atmosfera de argônio com agitação a 160°C por 3 h, em seguida a 180°C por 2 h. Após

a mistura de reação ter sido resfriada a abaixo de 80°C, água (4,67 ml) foi adicionada ao produto de reação para obter uma solução amarela-vermelha clara.

[0082] 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.

[0083] Exemplo 10

Preparação de poliaminoguanidina (10)

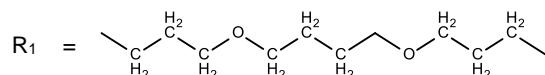
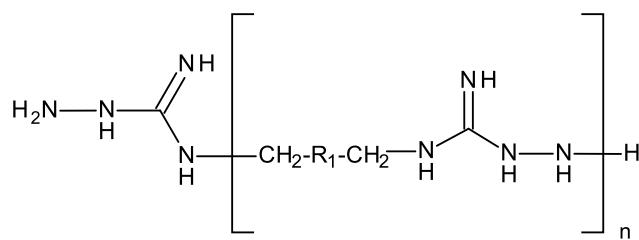


[0084] 1,4-Dicloro-2-buteno (262 mg, 1,3 mmol) e 1,95 equivalentes de hidrocloreto de aminoguanidina (216 mg, 1,95 mmol) foram aquecidos em um vaso de reação fechado em uma atmosfera de argônio com agitação e substituição repetida (três vezes por hora) da atmosfera com argônio fresco a 150°C por 2 h, em seguida a 170°C por 1 h. Após a mistura de reação ter sido resfriada a abaixo de 80°C, água (4,67 ml) foi adicionada ao produto de reação, para obter uma solução amarela-vermelha clara.

[0085] 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.

[0086] Exemplo comparativo 1

Preparação de uma poliaminoguanidina de diamina e aminoguanidina



[0087] 23 mmol de hidrocloreto de hidrocloreto de 1,3-diaminoguanidinium e 24 mmol de 4,9-dioxadodecano-1,12-diamina foram aquecidos a 120°C em um vaso de reação fechado com um tubo de secagem por 90 min com agitação, onde, em seguida, a temperatura foi aumentada a 180°C por 100 min, no final de cujo tempo de reação a pressão foi reduzida por 45 min (50 mbar). Após a mistura de reação ter sido resfriada a abaixo de 80°C, 25 ml de água foram adicionados ao produto de reação similar à gel. Após umas poucas horas, uma solução clara foi obtida.

[0088] A água foi evaporada de uma amostra da solução aquosa resultante, e o resíduo obtido foi secado em vácuo, produzindo um líquido viscoso avermelhado. Ele foi dissolvido em 2 ml de D₂O (com um grau de deuteração > 99,5%) e um espectro de ressonância nuclear ¹H (¹H NMR) foi registrado. A posição dos grupos de prótons de metileno dos resíduos de R₁, desse modo, distinguíveis, é conforme segue:

[0089] ¹H NMR (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).

[0090] Isto confirma a estrutura do componente de diamina usado, 4,9-dioxadodecan-1,12-diamina.

[0091] Exemplo 11

Medições da atividade: efeito antimicrobiano/antifúngico/antiviral

A atividade dos novos compostos foi testada em sistemas de classificação realizados várias vezes cada. As atividades antibacterial e antifungal foram examinadas por meio de um teste de MIC. MIC significa “concentração inibitória mínima”, e se refere a concentração mais baixa de uma substância na qual nenhuma propagação de microrganismos é perceptível à olho nu. A MIC é determinada com um assim denominado processo titulador em que a substância é diluída e, em seguida, o patógeno é adicionado.

[0092] Isto normalmente serve para determinar a concentração de um antibiótico que apenas inibe o crescimento de uma cepa bacterial. A MIC de morte é expressa em microgramas por mililitro ($\mu\text{g}/\text{ml}$), ou em % por volume, e as diluições são normalmente conduzidas em etapas de log2. Aqui, uma concentração de partida de 1% foi diluída duas vezes cada vez, conduzindo a concentrações de teste de 0,5%, 0,25%, 0,125% etc. Valores mais baixos, desse modo, refletem melhor atividade como agente anti-infeccioso.

[0093] Os testes foram conduzidos de acordo com os padrões requeridos por EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing), e de acordo com as provisões de AFST (“Antifungal Susceptibility Testing”) da Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas (ESCMID).

[0094] O sistema de classificação para vírus é um Sistema de infecção em que células hospedeiras são infectadas *in vitro*, e a substância de teste é adicionada antes ou após a infecção, seguido por determinação de sua atividade. Todos estes testes foram conduzidos de acordo com regras de padrão interno de SeaLife Pharma para classificação de medicamento usando séries de diluição análogas como no teste antibacterial/antifungal.

[0095] Nas seguintes Tabelas 1 a 3, os resultados de teste re-

lacionados aos efeitos anti-infecciosos dos novos compostos da invenção a partir dos Exemplos 1, 3, 4 e 5 e do Exemplo Comparativo Exemplo 1, contra várias bactérias e fungos multirresistentes, bem como vírus, são mostrados. Os dados são valores médios de determinações múltiplas.

[0096] É óbvio que os novos compostos da invenção mostram excelente atividade contra patógenos gram-positivos, bem como patógenos gram-negativos.

[0097] Exemplo 12

Testes de toxicidade

A Fig. 1 mostra adicionalmente que as novas poliguanidinas da invenção mostram toxicidade muito baixa naquelas concentrações em que elas exibem excelente atividade antimicrobial, conforme é claramente mostrado pela proporção de células sobreviventes da linha de célula HaCaT exposta como modelo de célula no eixo Y.

Tabela 1 – Efeitos contra patógenos gram-positivo e gram-negativo

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

Tabela 2 – Efeitos contra fungos e leveduras

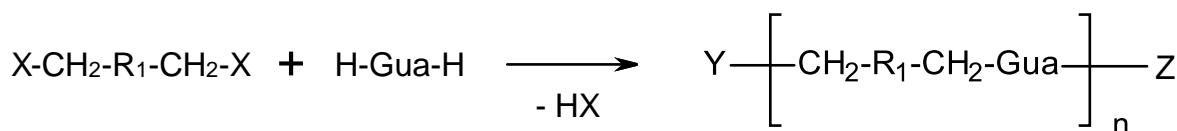
MIC [%]	Candida albicans	Candida papilliosis	Candida glabrata	Candida krusei	Aspergillus terreus	Aspergillus fumigates	Fusarium rosei	Trichophyton sp.	Alternaria sp.	Microsporum canis	Dematiacea sp.
Exemplo 1	>0,025	>0,025	>0,025	>0,025	>0,05	>0,05	>0,05	>0,025	>0,025	>0,025	>0,025
Exemplo 2	>0,025	>0,025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

Tabela 3 – Efeitos contra virus

MIC [%]	Influenza A	Influenza B	Human Rhinovirus
Exemplo 1	>0,0016	>0,0016	>0,0016
Exemplo 2	>0,0016	>0,0016	>0,0016
Exemplo 3	>0,0016	>0,0016	>0,0016
Exemplo 4	>0,003	>0,003	>0,003
Exemplo 5	>0,0016	>0,0016	>0,0016
Exemplo 6	>0,025	>0,05	>0,025
Exemplo 7	>0,0016	>0,0016	>0,0016
Exemplo 8	>0,0032	>0,0016	>0,0032
Exemplo 9	>0,0125	>0,0125	>0,0125
Exemplo 10	>0,0125	>0,0125	>0,0125
Exemplo Comparativo 1	>0,035	>0,008	>0,008

REIVINDICAÇÕES

1. Método para preparação de produtos de policondensação de guanidina, aminoguanidina ou diaminoguanidina G com um ou mais derivados de benzil ou alil BA de acordo com o seguinte esquema de reação:



BA

G

(I), (II), (III)

caracterizado pelo fato de que

cada X representa independentemente um grupo de partida;

cada R₁ representa independentemente, ou um sistema de anel aromático com pelo menos um anel aromático, opcionalmente contendo um ou mais hetero átomos selecionados de O, N e S e, opcionalmente, sendo substituído com um ou dois grupos vinil aos quais o(s) grupo(s) - CH₂-X é/são ligado(s), ou representa etileno;

Gua representa um resíduo de guanidindiil, aminoguanidindiil ou diaminoguanidindiil;

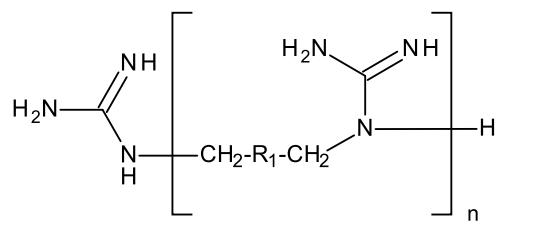
Y representa H-Gua, e

Z representa H; ou

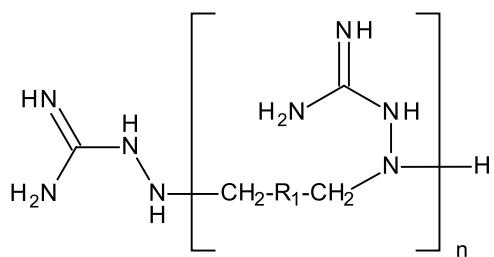
Y e Z juntos representam uma ligação química para obter uma estrutura cíclica; e

n é ≥ 2;

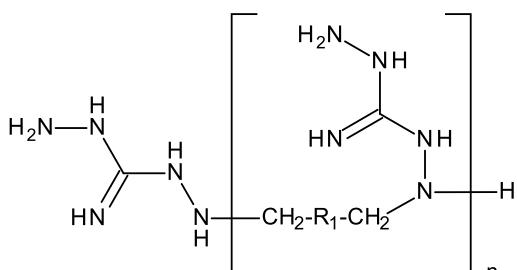
no qual pelo menos um derivado de benzil ou alil BA é submetido a uma reação de policondensação com guanidina, aminoguanidina ou diaminoguanidina G em excesso, eliminando HX, de modo a proporcionar uma poliguanidina correspondente à seguinte fórmula (I), (II) ou (III):



(I)



(II)



(III)

ou tendo uma estrutura cíclica resultante da ciclização após eliminação de uma correspondente guanidina, ou um sal de referida poliguanidina.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que R_1 é selecionado de resíduos divalentes opcionalmente substituídos de benzeno, divinilbenzeno, furano, pirrole, tiofeno, piridina, bifenil, fluoreno ou etileno.

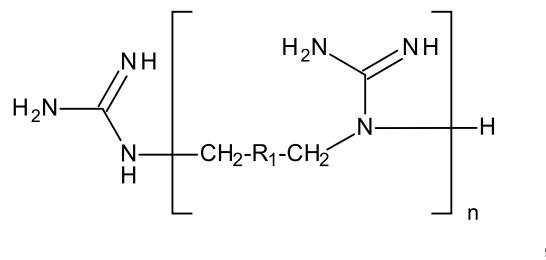
3. Método, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que R_1 é selecionado de resíduos divalentes de benzeno, divinilbenzeno, piridina, bifenil, ou etileno.

4. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de que o grupo de partida é selecionado de cloro, bromo, iodo, mesilato, triflato ou tosilato.

5. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos um derivado de benzil ou alil BA é reagido com guanidina, aminoguanidina ou diaminoguanidina G por aquecimento dos reagentes à uma temperatura acima de suas temperaturas de fusão.

6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado** pelo fato de que a reação é conduzida por um período de pelo menos 2 h, de preferência, pelo menos 3 h.

7. Poliguanidina da seguinte fórmula (I):

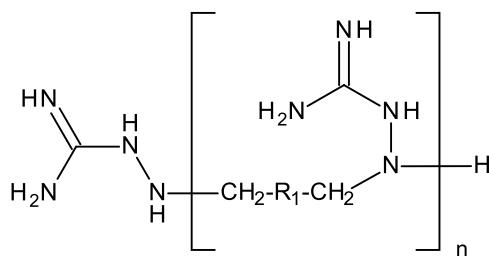


(I)

caracterizada pelo fato de que R₁ representa ou um sistema de anel aromático com pelo menos um anel aromático, opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos selecionado de O, N e S e, opcionalmente, sendo substituído com um ou dois grupos vinil aos quais o(s) grupo(s) -CH₂-X é/são ligado(s), ou representa etileno, e no qual n é ≥ 2,

ou tendo uma estrutura cíclica resultante da ciclização após eliminação de uma guanidina.

8. Poliguanidina da seguinte fórmula (II):

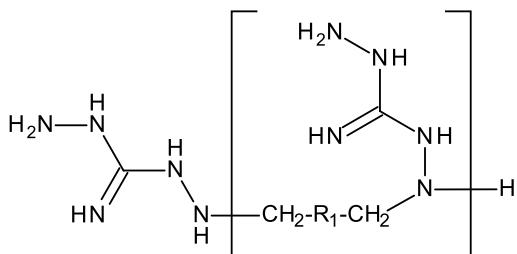


(II)

caracterizada pelo fato de que R_1 representa ou um sistema de anel aromático com pelo menos um anel aromático, opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos selecionados de O, N e S e, opcionalmente, sendo substituído com um ou dois grupos vinil aos quais o(s) grupo(s) $-CH_2-X$ é/são ligado(s), ou representa etileno, e no qual n é ≥ 2 ,

ou tendo uma estrutura cíclica resultante da ciclização após eliminação de uma aminoguanidina.

9. Poliguaniđina da seguinte fórmula (III):



(III)

caracterizada pelo fato de que R_1 representa ou um sistema de anel aromático com pelo menos um anel aromático, opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos selecionados de O, N e S e, opcionalmente, sendo substituído com um ou dois grupos vinil aos quais o(s) grupo(s) $-CH_2-X$ é/são ligado(s), ou representa etileno, e no qual n é ≥ 2 ,

ou tendo uma estrutura cíclica resultante da ciclização após eliminação de uma diaminoguanidina.

10. Poliguanidina, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 9, **caracterizada** pelo fato de que R₁ é selecionado de resíduos divalentes opcionalmente substituídos de benzeno, divinilbenzeno, furano, pirrole, tiofeno, piridina, bifenil, fluoreno ou etileno.

11. Poliguanidina, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizada** pelo fato de que R₁ é selecionado de resíduos divalentes de benzeno, divinilbenzeno, piridina, bifenil, ou etileno.

12. Poliguanidina conforme definida de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 11, **caracterizada** por ser para uso como um agente anti-infeccioso.

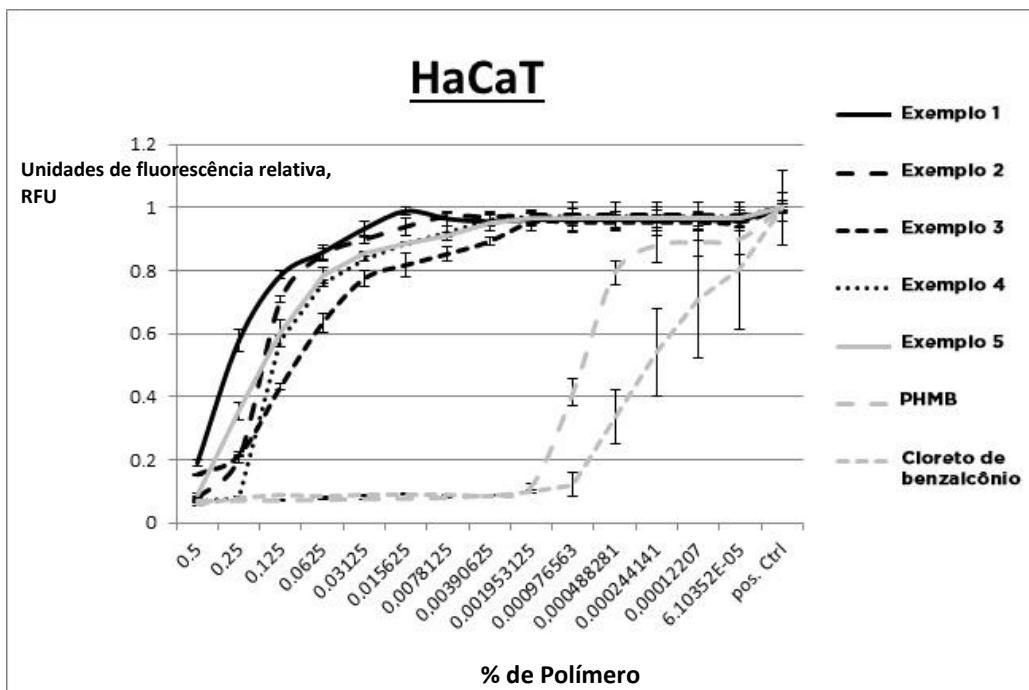
13. Poliguanidina para uso de acordo com a reivindicação 12, **caracterizada** pelo fato de que a poliguanidina é para combater infecções bacterianas, virais ou fúngicas em um paciente humano ou animal, opcionalmente por meio de administração tópica ou sistêmica e opcionalmente na forma de um medicamento, ou de uma composição farmacêutica.

14. Uso de uma poliguanidina conforme definida de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 11, **caracterizado** por ser como um agente antimicrobrial *ex vivo*, a referida poliguanidina opcionalmente servindo como um componente ativo antimicrobrial de tintas, revestimentos, folhas, ou membranas.

15. Medicamento ou composição farmacêutica para combater infecções bacterianas em um paciente humano ou animal, **caracterizado** pelo fato de compreender uma poliguanidina de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 11 como um agente anti-infeccioso.

16. Medicamento ou composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado** pelo fato de que compreende adicionalmente pelo menos um transportador ou excipiente farmaceuticamente aceitável e, opcionalmente, um ou mais adjuvantes e/ou um ou mais agentes ativos adicionais.

17. Medicamento ou composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que compreende pelo menos um agente ativo adicional que também mostra um efeito anti-infeccioso e/ou pelo menos um agente ativo adicional que é efetivo contra uma condição outra do que infecções bacterianas.

Testes de Toxicidade - Linha de Célula HaCaT:**Figura 1**