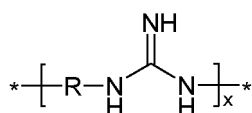


Verfahren zur Herstellung von Polyguanidinen

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Polyguanidinen, auf diese Weise hergestellte Polykondensationsprodukte und deren Verwen-

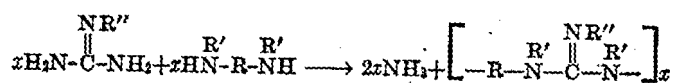
STAND DER TECHNIK

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

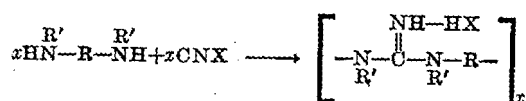


In der Patentliteratur wurden bereits 1943 im US-Patent 2.325.586 mehrere Herstellungsverfahren verschiedener Polyguanidine durch Polykondensation von i) Guanidin oder Salzen davon, ii) Cyanhalogeniden, iii) Dicyanamiden oder iv) Isocyaniddihalo-

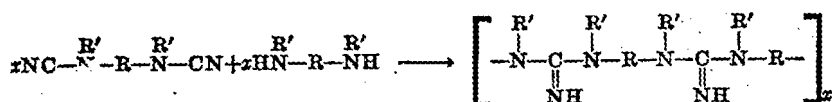
i)



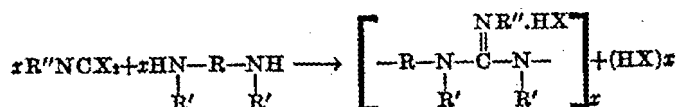
ii)



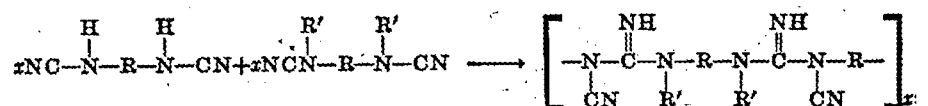
iii)



iv)



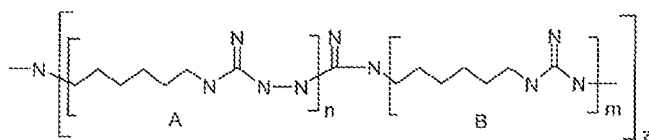
v)



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

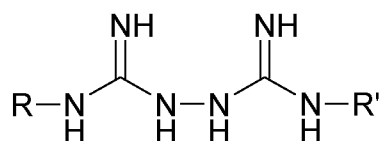
Jahrzehnte später haben sich derartige Polyguanidine auch als ausgezeichnete Biozide erwiesen. So offenbart eine Gruppe um Oskar Schmidt in WO 99/54291 A1 die Herstellung von mikrobioziden Polyhexamethylenguanidinen, in WO 01/85676 A1 biozide Polyguanidine, die durch Kondensation von Guanidin mit Polyoxyalkylenen 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:



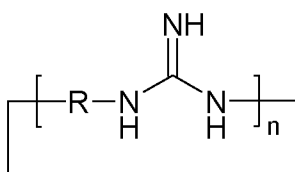
5

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

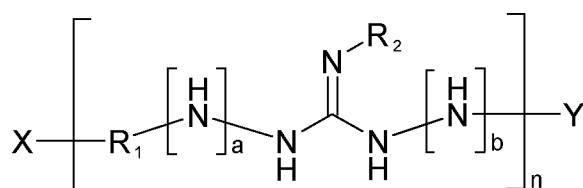


Die Hauptnachteile praktisch aller der oben beschriebenen Polyguanidin-Derivate liegen zum einen in einer nicht zu vernachlässigenden Toxizität dieser Produkte sowie – im Fall des Einsatzes hochreaktiver Komponenten – in vergleichsweise aufwändigen Herstellungsverfahren, sowie auch in der Verwendung 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 $-\text{NH}_2$, Aminoguanidino und 1,3-Diaminoguanidino ausgewählt ist;

Y aus $-\text{H}$ und $-\text{R}_1-\text{NH}_2$ 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 $-\text{H}$ und $-\text{NH}_2$ ausgewählt ist,

wobei $\text{R}_2 - \text{NH}_2$ ist, wenn $a+b = 0$ ist,

$\text{R}_2 - \text{H}$ oder $-\text{NH}_2$ ist, wenn $a+b = 1$ ist und

$\text{R}_2 - \text{H}$ 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.

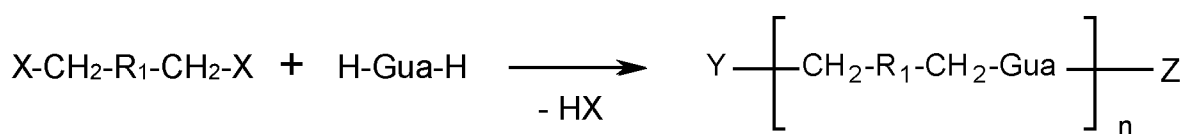
Ohne sich auf eine Theorie festlegen zu wollen, nehmen die Erfinder an, dass Amino- und Diaminoguanidino-Gruppierungen (nachstehend kollektiv als "Aminoguanidine" bezeichnet, sofern aus dem Kontext nichts anderes hervorgeht) für humane eukaryotische Zellen besser verträglich sind als Guanidino-Gruppierungen 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;

R₁ 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;

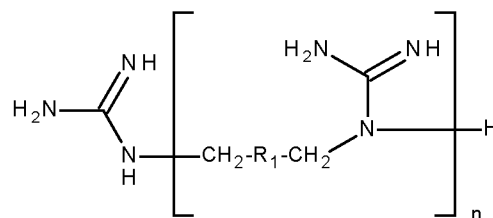
Y für H-Gua steht und

5 Z für H steht; oder

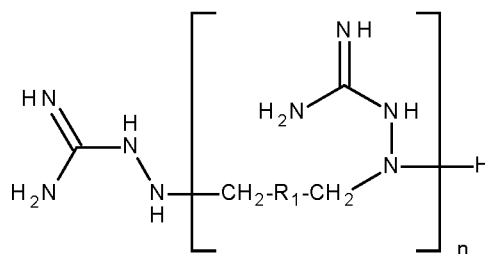
Y und Z zusammen für eine chemische Bindung stehen, um eine zyklische Struktur zu ergeben;

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

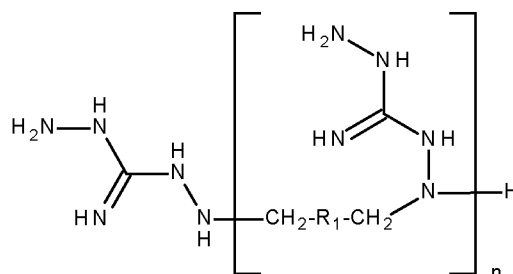
10 Abspaltung von HX unterzogen wird, um ein Polyguanidin der nachstehenden Formel (I), (II) oder (III):



(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 CH₂-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 ¹H-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 (^1H -Shift bei 8 ppm, ^{13}C -Shift bei 150 ppm) benzyli-scher Iminofunktionalitäten sind 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..

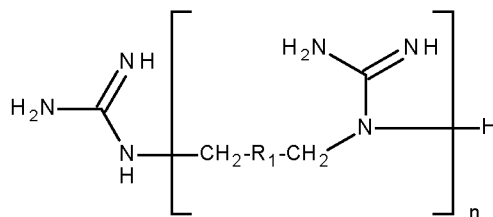
Von diesem neuen Strukturtyp wurde von den Erfindern sogar noch bessere antimikrobielle Aktivität erhofft als von ihren früheren Polyaminoguanidinen, was auch bestätigt werden konnte, wie die nachstehenden Ausführungsbeispiele der Erfindung belegen: Die Biozid-Aktivität ist deutlich gesteigert, während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

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.

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 Verhältnis G/BA 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.

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

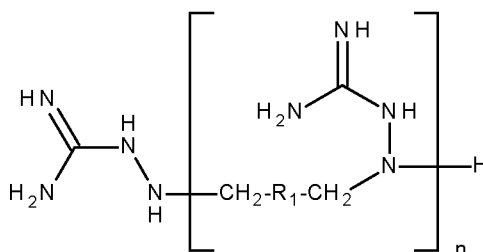
ein Polyguanidin, das der nachstehenden Formel (I) entspricht:



(I)

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

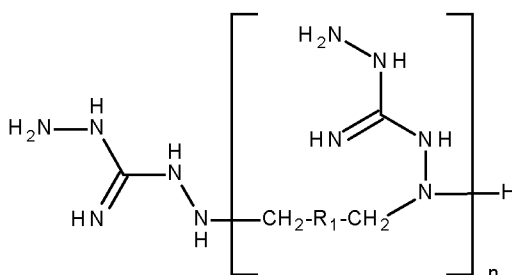
ein Polyguanidin, das der nachstehenden Formel (II) entspricht:



(II)

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

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



(III)

15

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 zweiwertigen Resten von Benzol, Divinylbenzol, Pyridin, Biphenyl und Ethylen, die bereits gute Ergebnisse geliefert haben.

10

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.

15

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.

20

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.

25

30

Bevorzugt 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.

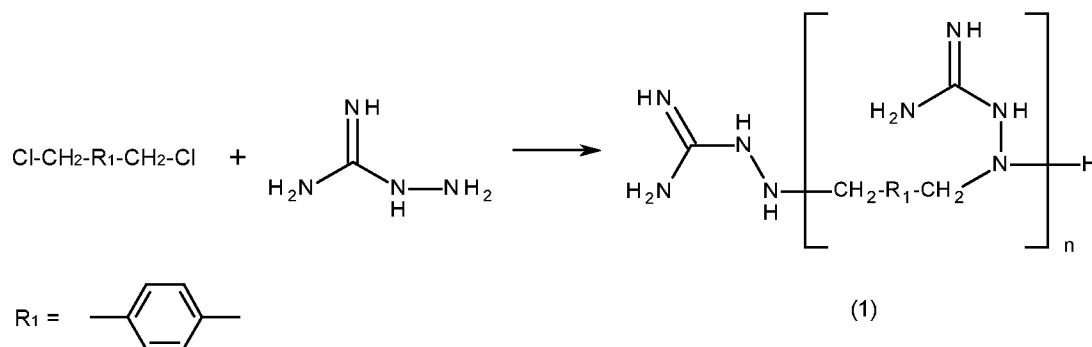
5

Nachstehend wird die Erfindung anhand von nichteinschränkenden Beispielen näher beschrieben.

10 BEISPIELE

Beispiel 1

Herstellung von Polyaminoguanidin (1)



- 15 α,α' -Dichlor-p-xylol (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- μm -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 D_2O gelöst. Bei der Aufnahme des ^1H - und des ^{13}C -NMR-Spektrums wurde zur Referenzierung DSS (4,4-Dimethyl-4-silapentanon-1-sulfonsäure) als interner Standard zugesetzt:

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O), δ (ppm): 3,72-3,91 (ad, $\text{CH}_{2\text{A}}\text{-N(Gua)-CH}_{2\text{A}}$, $J_{\text{A,B}} = 12,4$ Hz, $\text{CH}_{2\text{A}}$ Kette), 3,93-4,05 (as, $\text{CH}_2\text{-NH-Gua}$, 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, $\text{CH}_{2\text{A}}$ α -Gua), 4,45-4,52 (m, $\text{CH}_{2\text{B}}$ α -Gua), 7,30-7,83 (m, $=\text{CH Ar}$), 8,08 (as, N=CH).

5

$^{13}\text{C-NMR}$ (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 ($\text{CH}_2\text{-N(Gua)-CH}_2$ 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 (CH Ar), 135,02, 135,19, 137,54, 137,92, 138,13, 138,50, 139,07, 139,23, 141,31, 142,53 ($\text{C}_\text{q Ar}$), 150,21, 151,05, 151,12 (N=CH), 157,60, 159,67, 159,73, 160,85 ($\text{C}_\text{q Gua}$).

10

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

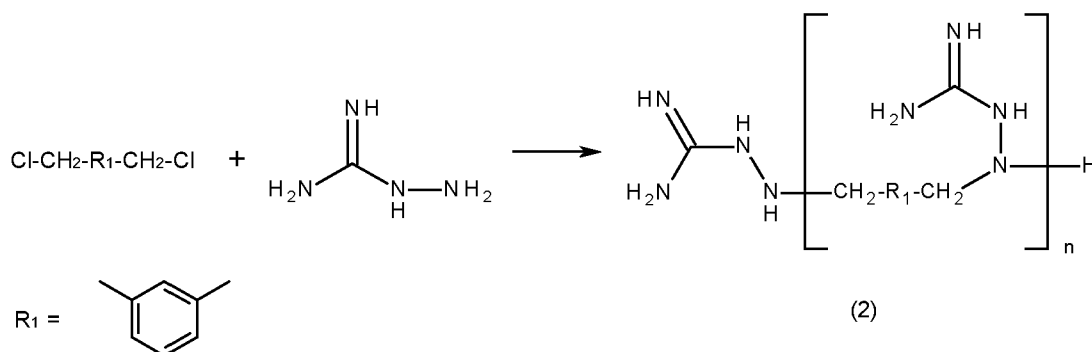
15

MALDI-MS – MALDI-TOF (im Positivionenmodus (Matrixunterdrückung aus)); Scan 20-3000 m/z (Deflexion aus); Matrix: ACH (α -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

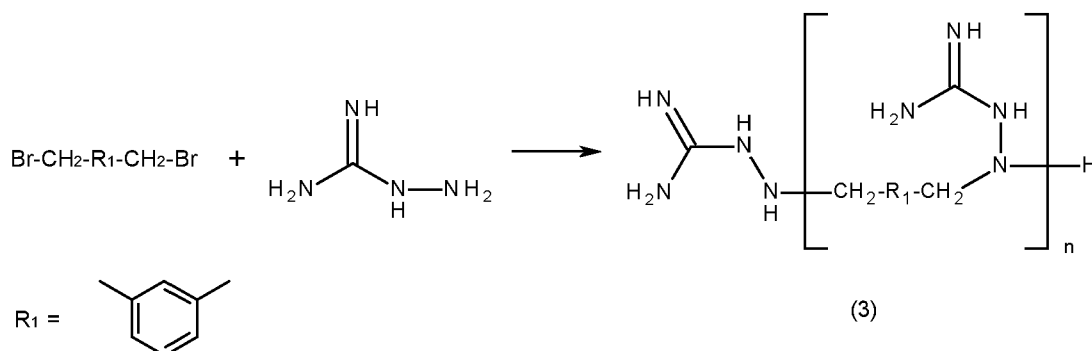
Auf analoge Weise wie in Beispiel 1 wurde aus α,α' -Dichlor-m-xylol und Aminoguanidin-hydrochlorid Polyguanidin (2) als gelblicher, amorpher, vollständig in Wasser löslicher Feststoff erhalten.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O), δ (ppm): 3,73-3,92 (ad, $\text{CH}_{2\text{A}}\text{-N(Gua)-CH}_{2\text{A}}$, $J_{\text{A,B}} = 12,7$ Hz, $\text{CH}_{2\text{A}}$ Kette), 3,94-4,05 (as, $\text{CH}_2\text{-NH-Gua}$, 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, $\text{CH}_{2\text{A}}$ α -Gua), 4,45-4,53 (m, $\text{CH}_{2\text{B}}$ α -Gua), 7,23-7,85 (m, $=\text{CH Ar}$), 8,10 (as, N=CH).
- 10 $^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O), δ (ppm): 46,36, 46,66, 47,01 (CH_2 α -Gua), 57,01, 57,04, 57,12, 57,14 (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 (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),
- 15 157,67, 159,78, 159,81, 160,86 (C_q Gua).

Die NMR-Signale im Bereich 3,73-3,92 ppm und 4,10-4,23 ppm (^1H -Achse) und bei 63,94 ppm (^{13}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 3Herstellung von Polyaminoguanidin (3)

Auf analoge Weise wie in Beispiel 2 wurde aus 132 mg (0,5 mmol) α,α' -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.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O), δ (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, $\text{CH}_2\text{-NH-Gua}$, 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, $\text{CH}_{2\text{A}}$ 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, N=CH).

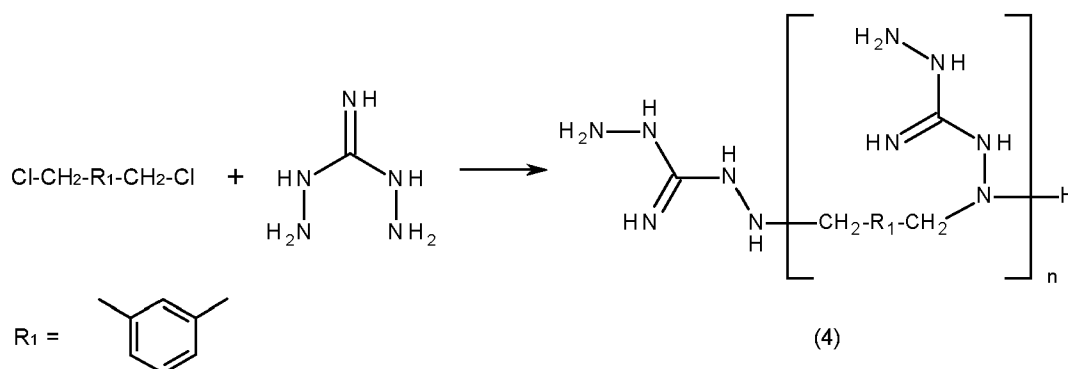
$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O), δ (ppm): 46,38, 46,64, 46,99 (CH_2 α -Gua), 56,98, 57,11, 57,48 (CH_2 terminal), 63,90 ($\text{CH}_2\text{-N(Gua)-CH}_2$ Kette), 128,58, 129,08, 129,64, 129,76, 130,05, 130,20, 130,81, 130,98, 131,35, 131,41, 131,51, 131,71, 131,80, 131,87, 132,16, 132,33, 132,69, 133,49,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

Die NMR-Signale im Bereich 3,63-3,95 ppm und 4,13-4,24 ppm (^1H -Achse) und bei 63,90 ppm (^{13}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)

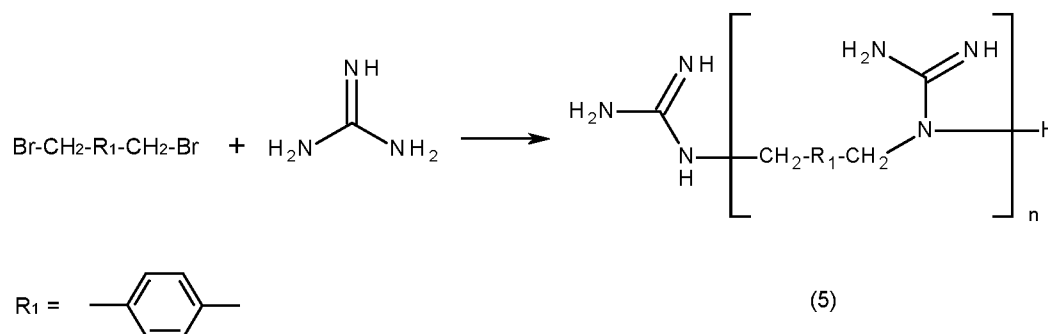


Auf analoge Weise wie in Beispiel 2 wurde aus 88 mg (0,5 mmol) α,α' -Dichlor-m-xylol und 1 Äquivalent an Diaminoguanidin-hydrochlorid (68 mg, 0,5 mmol) Polyguanidin (4) als gelblicher, amorpher, wasserlöslicher Feststoff erhalten.

Die Strukturaufklärung mittels ^1H - und ^{13}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)

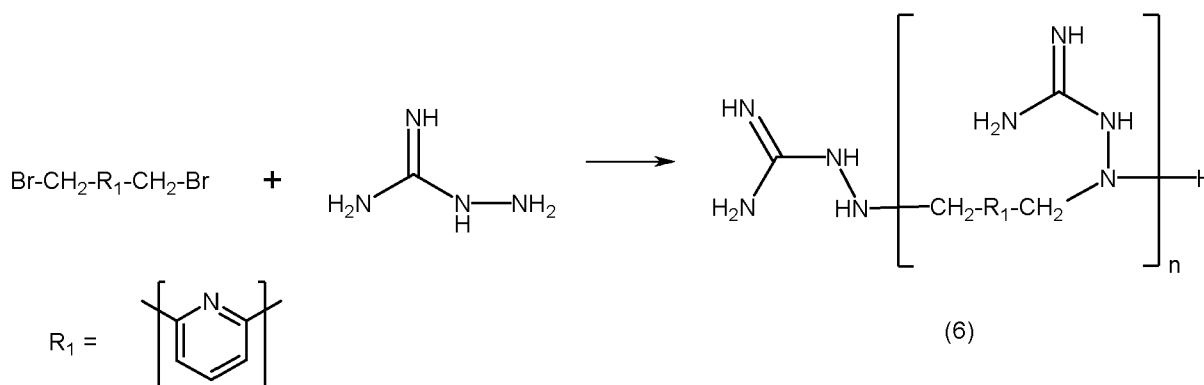


Auf analoge Weise wie in Beispiel 3 wurde aus 132 mg (0,5 mmol) α,α' -Dibrom-p-xylol und 1,75 Äquivalenten an Guanidin-hydrochlorid (83 mg, 0,88 mmol) Polyguanidin (5) als wasserlöslicher, rötlicher, amorpher Feststoff erhalten.

- 5 Die Strukturaufklärung mittels ^1H - und ^{13}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)

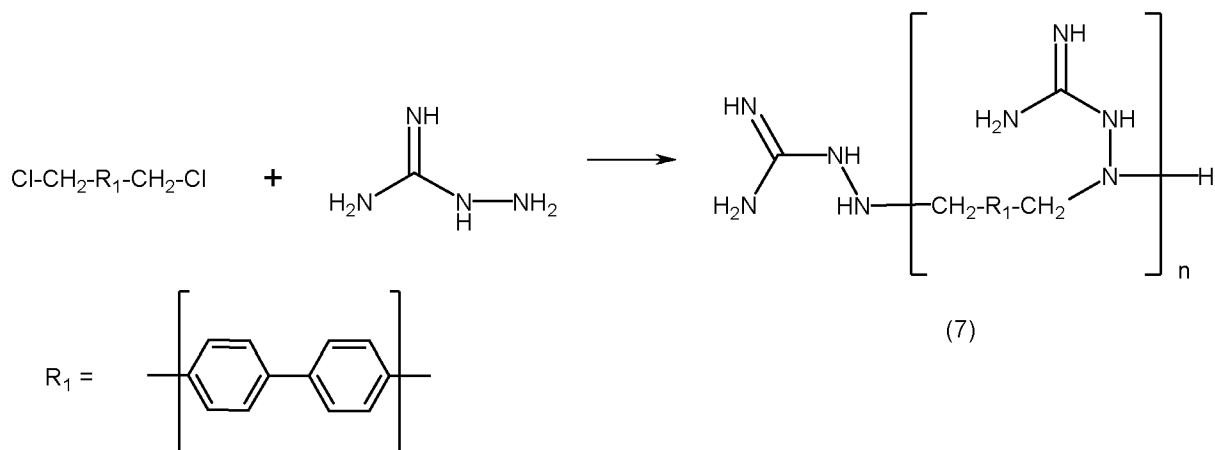


- 2,6-Bis(bromomethyl)pyridin (265 mg, 1 mmol) und 1,95 Äquivalente an Aminoguanidin-hydrochlorid (216 mg, 1,95 mmol) wurden in einem offenen Reaktionsgefäß unter Rühren zunächst 1,5 h lang auf 160 °C, danach 1,5 h lang auf 180 °C erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemischs auf unter 80 °C wurde zum 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)



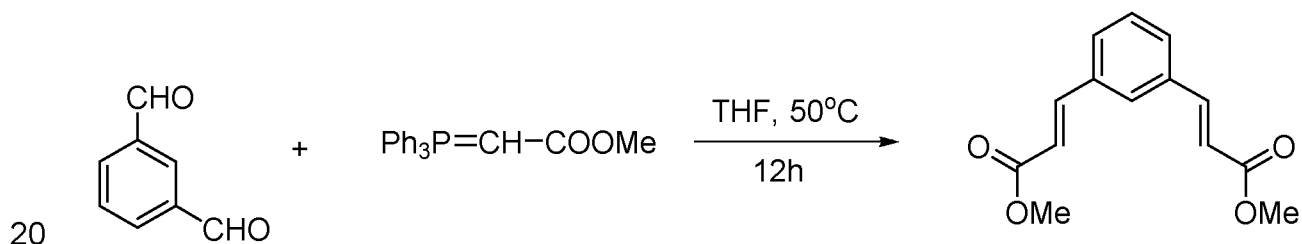
Auf analoge Weise wie in Beispiel 2 wurde aus 4,4'-Bis(chlormethyl)biphenyl (251 mg, 1 mmol) sowie 1,95 Äquivalenten an Aminoguanidin-hydrochlorid (216 mg, 1,95 mmol) Polyguanidin (7) als gelblicher, amorpher Feststoff erhalten, der abgesehen von geringen Mengen eines festen Rückstands leicht in Wasser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

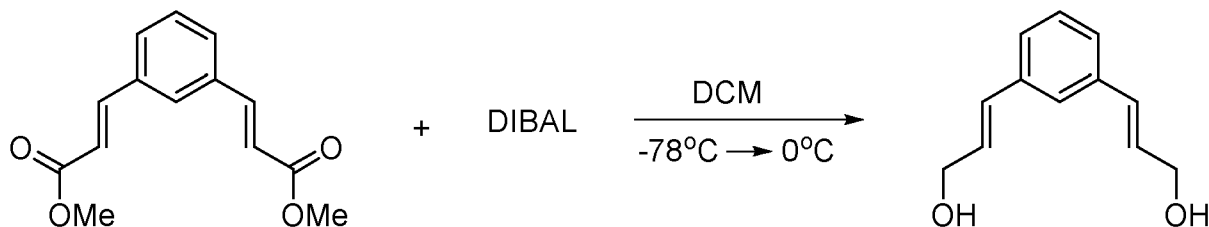
8.1 Herstellung von Dimethyl-3,3'-(1,3-phenylen)-(2E,2'E)-diacrylat



Zu einer Lösung von 0,75 mmol Isophthalaldehyd in 10 ml THF wurde unter Luftauschluss 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 eingengt. Chromatographische Reinigung (Kieselgel, Dichlormethan) ergab 0,62 mmol (83 % d.Th.) eines weißen Feststoffs.

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

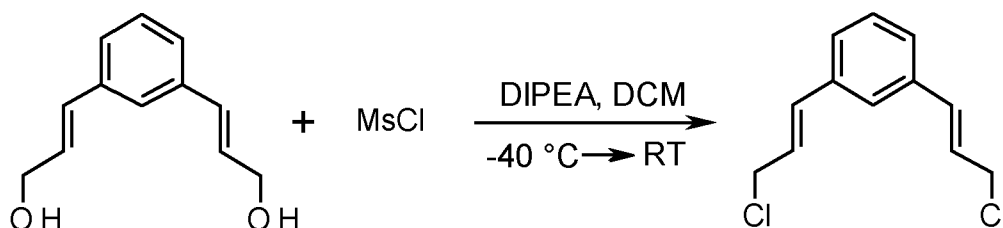
8.2 Herstellung von (2E,2'E)-3,3'-(1,3-Phenylen)-bis(prop-2-en-1-ol)



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 eingengt und chromatographisch gereinigt (Kieselgel, DCM:EE
 20 1:1), wobei 1,05 mmol (70 % d.Th.) eines weißen Feststoffs isoliert wurden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 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).

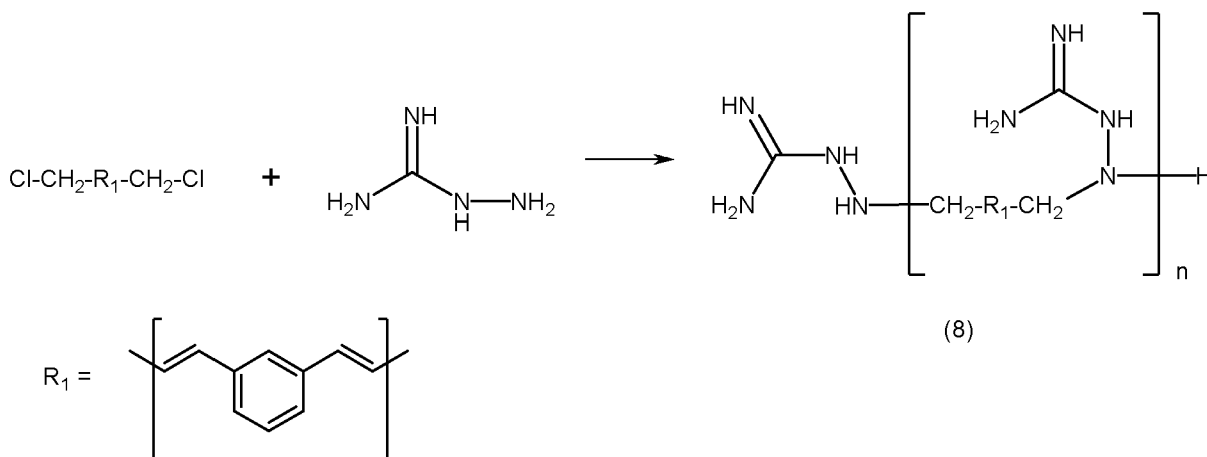
8.3 Herstellung von 1,3-Bis((E)-3-chlorprop-1-en-1-yl)benzol



In einem Schlenkgefäß wurden 0,95 mmol Dimethyl-3,3'-(1,3-phenylene)-(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, CDCl_3) δ (ppm): 4,25 (dd, $J = 7,1 + 1,2$ Hz, 4H), 6,34 (dt, $J = 15,7 + 7,1$ Hz, 2H), 6,65 (dt, $J = 15,7 + 1,2$ Hz, 2 H), 7,30 (m, 3H), 7,40 (m, 1H).

8.4 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.

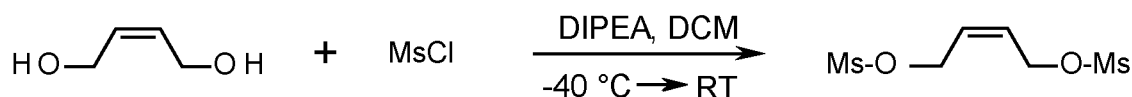
MALDI-MS – MALDI-TOF (m/z): 303,3, 531,4, 759,6, 833,7, 987,8, 1061,9, 1216,0.

Beispiel 9

Herstellung von Polyaminoguanidin (9)

5

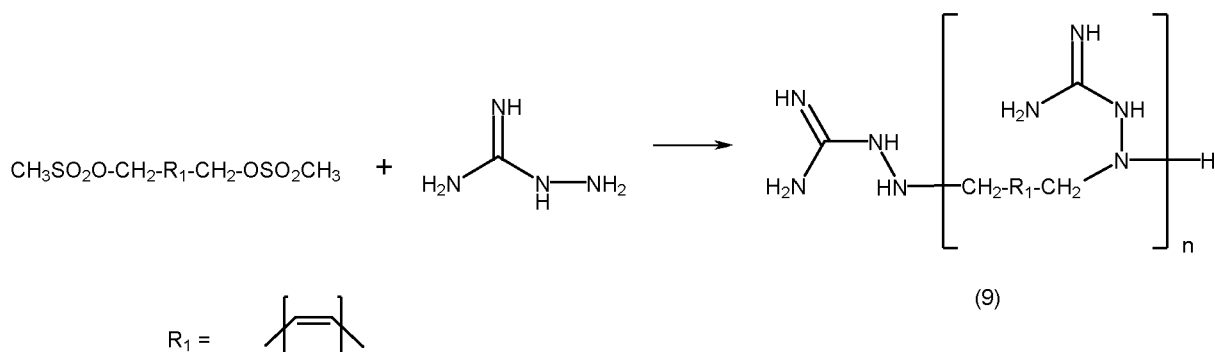
9.1 Herstellung von cis-1,4-Bis(methylsulfonyloxy)but-2-en



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 NaHCO₃-Lösung und abschließend weitere zweimal mit je 200 ml Wasser gewaschen. Die Dichlormethan-Lösung des Produkts wurde über Na₂SO₄ 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.

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

9.2 Herstellung von Polyaminoguanidin (9)

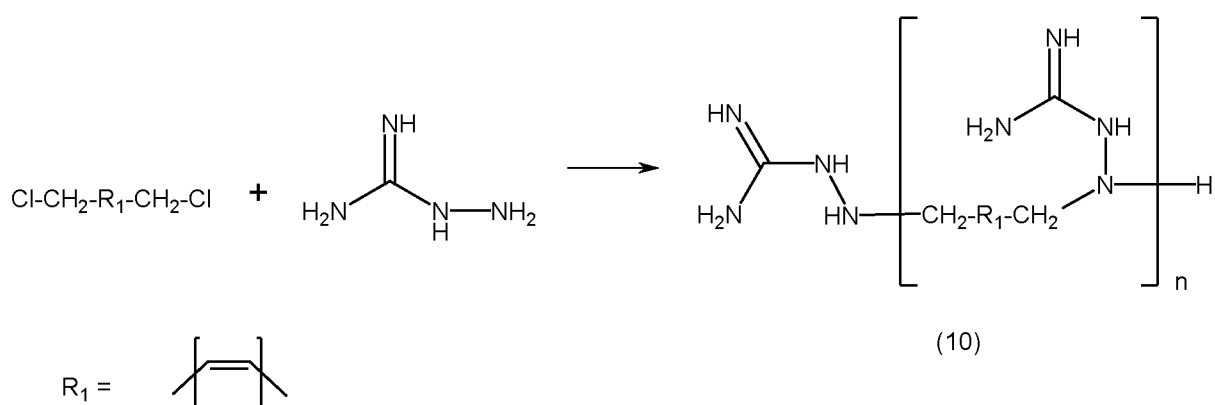


cis-1,4-Bis(methylsulfonyloxy)but-2-en (246 mg, 1 mmol) und 1,95 Äquivalente an
 5 Aminoguanidin-hydrochlorid (216 mg, 1,95 mmol) wurden in einem geschlossenen
 Reaktionsgefäß unter Argon-Atmosphäre unter Rühren zunächst 3 h lang auf 160 °C,
 danach 2 h lang auf 180 °C erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemischs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

10 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)



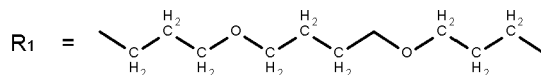
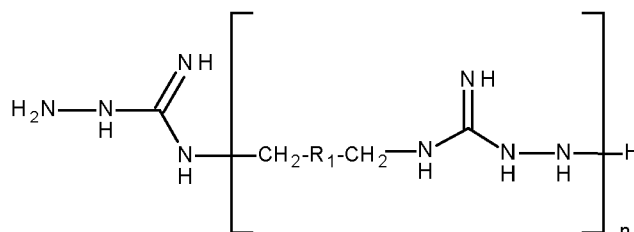
1,4-Dichlor-2-buten (262 mg, 1,3 mmol) und 1,95 Äquivalente an Aminoguanidin-
 hydrochlorid (216 mg, 1,95 mmol) wurden in einem geschlossenen Reaktionsgefäß

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 verminderem 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 D₂O (mit einem Deuterierungs-

grad > 99,5%) gelöst, und ein ^1H -Kernresonanz- (^1H -NMR-) Spektrum wurde aufgenommen. Die Lage der auf diese Weise unterscheidbaren Gruppen von Methylen-Protonen der Reste R_1 im Produkt ist wie folgt:

- 5 ^1H -NMR (D_2O), δ (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, NCH_2CH_2), 3,23-3,38 ppm (m, 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 papulosis	Candida glabrata	Candida krusei	Aspergillus terreus	Aspergillus fumigates	Fusarium rosei	Trichophyton sp.	Alternaria sp.	Microsporium canis	Dematiaceae 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

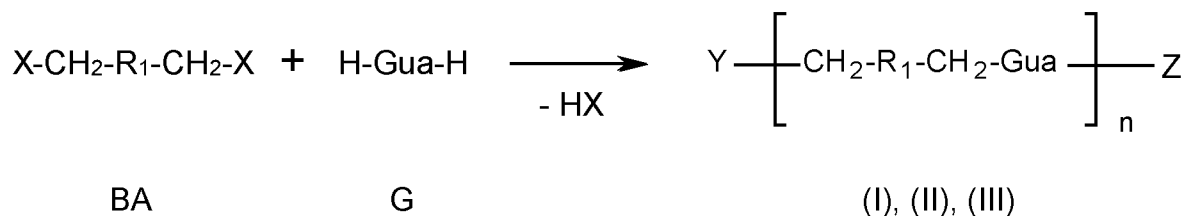
Tabelle 3 – Wirkung gegen Viren

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;

R₁ 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) -CH₂-X gebunden ist/sind, oder für

15 Ethylen steht;

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

Y für H-Gua steht und

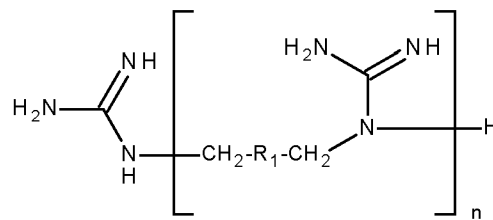
Z für H steht; oder

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

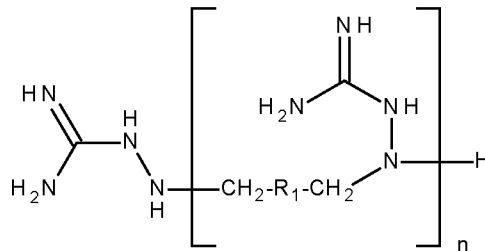
20

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

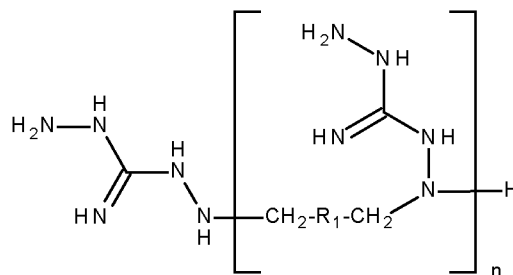
25 (I), (II) oder (III):



(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

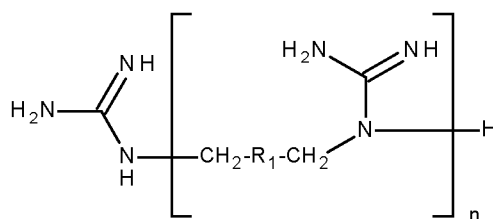
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 aus zweiwertigen Resten von Benzol, Divinylbenzol, Pyridin, Biphenyl und Ethylen ausgewählt ist.

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.

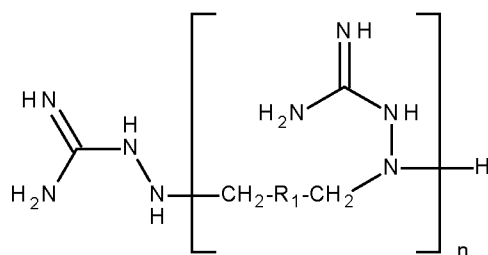
7. Polyguanidin, das der nachstehenden Formel (I) entspricht:



(I)

worin R₁ 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) -CH₂-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:

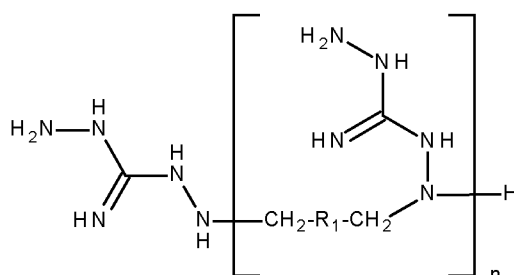


(II)

worin R_1 entweder für ein aromatisches Ringsystem mit zumindest einem 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 Aminoguanidins erhaltene zyklische Struktur aufweist.

10

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



(III)

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 zyklische Struktur aufweist.

20

10. Polyguanidin nach einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass R₁ 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 R₁ 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.
- 15 21. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 19 oder 20, dadurch gekennzeichnet, dass es/sie zumindest einen anderen Wirkstoff umfasst, der gegen ein anderes Leiden als eine bakterielle Infektion wirksam ist.