



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION
PCT- FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. **16-142381-0**

22. TITULO **AMFÍFILOS POLICARBÓNICOS COMO AGENTES ANTIMICROBIANOS**

CLASIFICACION
INTERNACIONAL

SOLICITANTES **TEMPLE UNIVERSITY OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER
EDUCATION;
VILLANOVA UNIVERSITY**

DOMICILIO **PHILADELPHIA, PENNSYLVANIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

APODERADO **JAIME EDUARDO DELGADO YILLEGAS**

Bogotá, D.C.,

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 16-142381- -00000-0000

Fecha: 2016-05-31 16:37:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCF
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

A.S



No. 16-142381-00000-0000

Fecha: 2016-05-31 16:37:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCF
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

licación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PCT/US2014/064122	Fecha 05/11/2014
	Publicación Internacional No.	WO2015/069764 A1	Fecha 14/05/2015
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
	ANFÍFILOS POLICATIONICOS COMO AGENTES ANTIMICROBIANOS		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
	TEMPLE UNIVERSITY OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION; VILLANOVA UNIVERSITY		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
	DIRECCIÓN	1938 Liacouras Walk, Room 211, PA 19122-6029; 800 E. Lancaster Avenue, PA 19085	No. TELÉFONO
	CIUDAD	PHILADELPHIA	CORREO ELECTRÓNICO
	DEPARTAMENTO/ESTADO	PENSILVANIA	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
	PAÍS DE RESIDENCIA	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	US
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD PAIS DE RESIDENCIA
	1. WUEST,	William	US ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
	2. MINBIOLE,	Kevin, Patrick	US ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
	DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:		
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
	PENSILVANIA	WALLINGFORD	114 Governors Drive, PA 19086
	PENSILVANIA	MEDIA	20 Jonathan Morris Circle, PA 19063
	OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)		
	☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.		
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
	APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
	DELGADO VILLEGAS	JAIME EDUARDO	C.C. 19.270.955 T.P. 43.308 C.S.J.
	DIRECCIÓN	Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202	No. TELÉFONO 2444096
	CIUDAD	BOGOTA D.C.,	CORREO ELECTRÓNICO mde@mde.com
	PAÍS	COLOMBIA	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO (32) FECHA (AAAA/MM/DD)
	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	US	62/039,265 19/08/2014
	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	US	61/900,037 05/11/2013
	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	US	62/059,216 03/10/2014

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☒ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL		
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)  JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS APODERADO			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 53 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 25 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 3 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☒ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.		9. ☐ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

ANFÍFILOS POLICATIÓNICOS COMO AGENTES

ANTIMICROBIANOS

Reivindicación de prioridad y referencia cruzada

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos Nro. 61/900,037, presentada el 5 de noviembre, 2013; la solicitud provisional de los Estados Unidos Nro. 62/039,265, presentada el 19 de agosto de 2014; así como la solicitud provisional de los Estados Unidos Nro. 62/059,216,
10 presentada el 3 de octubre de 2014, dichas aplicaciones se incorporan expresamente mediante su completa referencia en la presente.

Campo de la invención

15 La presente descripción se refiere a composiciones antimicrobianas y sus métodos relacionados. Particularmente, la materia objeto descrita se refiere a una composición que comprende un anfífilo policatiónico, el método para su elaboración, así como el método de uso de dicho anfífilo para uso antimicrobiano.

20

Antecedentes de la invención

 La preparación de agentes químicos para contrarrestar la propagación de patógenos humanos ha sido un reto mucho antes de que se acuñara el término de química médica. A partir de la
25 fermentación de bebidas para la preparación de cloro, una de las

preocupaciones clave ha sido la producción fácil de compuestos para minimizar los efectos patogénicos de microbios. El desarrollo de la resistencia bacteriana para incluso los antibióticos más potentes hace que la investigación continua respecto a los compuestos antimicrobianos siga siendo crucial.

Breve descripción de los dibujos

Los aspectos de la presente descripción son mejor entendidos a partir de la siguiente descripción detallada cuando se lee junto con las figuras acompañantes. Cabe señalar que, de acuerdo con la práctica estándar en la industria, varias características no están dibujadas a escala.

La figura 1 ilustra el ciclo de vida de una película biológica y las inspiraciones para desarrollar anfífilos policatiónicos para inhibir o erradicar películas biológicas de acuerdo con algunas modalidades.

La figura 2 ilustra el enfoque de los péptidos antimicrobianos que imitan usando estructuras ejemplares (modelos de relleno de espacio que se vuelven quimera de confirmaciones de más baja energía) que muestran las regiones catiónicas (regiones claras) y las regiones hidrofóbicas (regiones oscuras).

La figura 3 muestra imágenes de tinción con cristal violeta y microscopia confocal. Izquierda: Post-tratamiento de 16 horas de películas biológicas *S. aureus* sumergidas con la concentración adecuada final indicada del compuesto. Enmedio: Películas

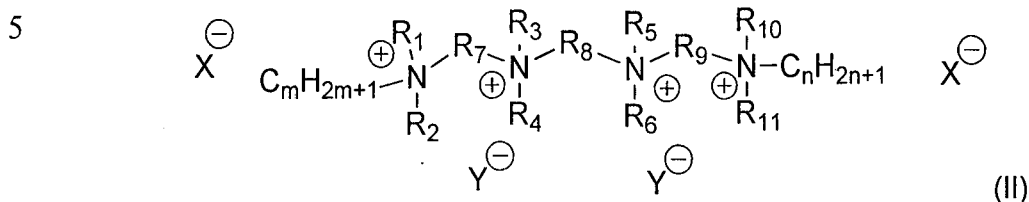
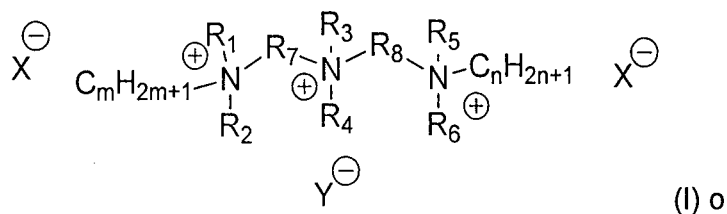
biológicas teñidas con 1% de cristal violeta. Derecha: Imágenes microscópicas confocales de post-tratamiento de 16 horas de películas biológicas.

5 Breve descripción de la invención

Esta breve descripción de la invención se proporciona con el fin de presentar un breve resumen que indique brevemente la naturaleza y la esencia de la invención. Se presenta con el entendido de que no será utilizada para interpretar o limitar el
10 alcance o significado de las reivindicaciones.

La presente descripción proporciona una composición antimicrobiana que comprende un compuesto el cual es un anfífilo policationico tal como un anfífilo triscationico o tetracationico, el método para elaborar dicha composición antimicrobiana, así como el
15 método para usar dicho compuesto o composición para uso antimicrobiano. El compuesto o la composición proporcionada en la descripción tiene una habilidad para matar o inhibir el crecimiento de microorganismos, que incluyen pero no se limitan a bacterias, virus, levaduras, hongos y protozoarios; para atenuar la severidad de una
20 infección microbiana; o para inhibir la formación de una película biológica o para erradicar películas biológicas preestablecidas (es decir, uso de antipelícula biológica).

Algunas modalidades de la presente divulgación proporcionan una composición antimicrobiana que comprende un compuesto que
25 tiene la fórmula



en donde:

- 10 $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5, \text{R}_6, \text{R}_{10}, \text{ o } \text{R}_{11}$ es H o un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono insustituido o sustituido opcionalmente con un grupo funcional seleccionado a partir del grupo que consiste en -OH, -OR', -NH₂, -NHR', -NR'₂, -N-C(O)R', -N-C(O)CR'=CR', -SH, -SR', -O-C(O)R', -C(O)R', -CF₃, -OCF₃, halógeno, bencilo, o vinilbencilo, m-
15 vinilbencilo, p-vinilbencilo, fenilo, alilo y alilo sustituido.

$\text{R}_7, \text{R}_8 \text{ o } \text{R}_9$ es un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono insustituido o sustituido opcionalmente con un grupo funcional seleccionado a partir del grupo que consiste en -OH, -OR', -NH₂, -NHR', -NR'₂, -SH, -SR', -O-C(O)R', -C(O)R', -CF₃, y -OCF₃,

- 20 R' es H o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

X o Y es un halógeno (en la forma de anión); y

m y n son números enteros en el intervalo de 1 a 25 (por ejemplo, en el intervalo de 10 a 16).

- 25 X o Y puede ser cualquier halógeno incluyendo, pero no limitado a, flúor, cloro, bromo, yodo, así como cualquier combinación

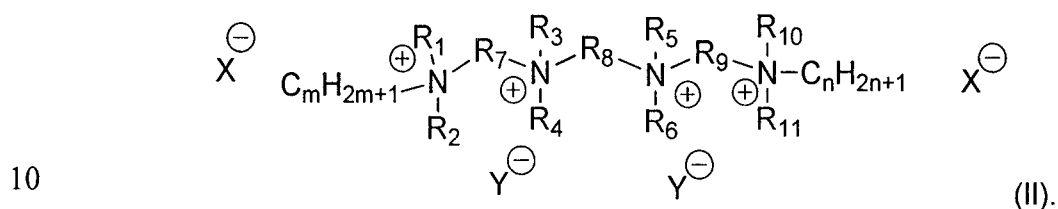
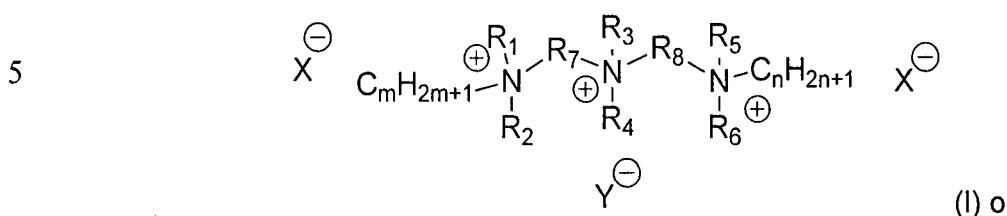
de los mismos. En algunas modalidades, R_7 , R_8 o R_9 como los enlaces entre dos átomos de nitrógeno pueden ser un alquilo de 2 a 5 átomos de carbono insustituido o sustituido opcionalmente. Por ejemplo, los enlaces R_7 , R_8 or R_9 pueden ser $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. En algunas modalidades, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_{10} , o R_{11} pueden ser un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono insustituido o sustituido opcionalmente. En algunos compuestos, al menos uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_{10} , o R_{11} es un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono sustituido con un grupo funcional seleccionado a partir del grupo que consiste en $-\text{SH}$, alilo y alilo sustituido.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para elaborar la composición antimicrobiana que comprende un compuesto que tiene la fórmula (I) o (II) como se describe. El método comprende mezclar una cantidad efectiva de un compuesto que tiene la fórmula (I) o (II) y un portador.

La presente descripción también proporciona un método para matar o inhibir el crecimiento microbiano, que comprende aplicar una composición antimicrobiana que a su vez comprende un compuesto que tiene la fórmula (I) o (II) como se describe. La composición antimicrobiana o el compuesto se usa para matar o inhibir el crecimiento de al menos un grupo de microorganismos seleccionados a partir del grupo que consiste en bacterias, virus, levaduras, hongos y protozoarios; o para inhibir la formación de una película biológica preestablecida, o dispersar o erradicar una película biológica

preestablecida.

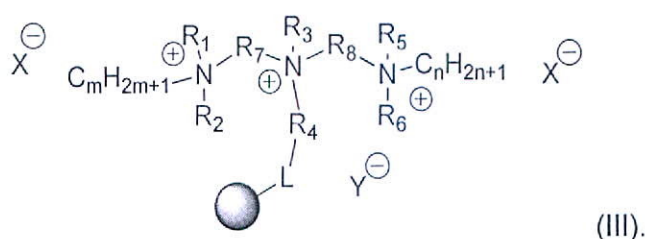
En otro aspecto, la presente descripción proporciona una película o recubrimiento que comprende un compuesto



El compuesto que tiene la fórmula (I) o (II) se injerta en una superficie sólida. Como se describe R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_{10} , o R_{11} puede ser H o un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono (por ejemplo, alquilo de 2 a 5 átomos de carbono) insustituido o sustituido opcionalmente con un grupo funcional seleccionado a partir del grupo que consiste en -OH, -OR', -NH₂, -NHR', -NR'₂, -N-C(O)R', -N-C(O)CR'=CR', -SH, -SR', -O-C(O)R', -C(O)R', -CF₃, -OCF₃, halógeno, bencilo, o vinilbencilo, m-vinilbencilo, p-vinilbencilo, fenilo, alilo y alilo sustituido. R_7 , R_8 o R_9 puede ser un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono (por ejemplo, un alquilo de 2 a 5 átomos de carbono) insustituido o sustituido opcionalmente con un grupo funcional seleccionado a partir del grupo que consiste en -OH, -OR', -NH₂, -NHR', -NR'₂, -SH, -SR', -O-C(O)R', -C(O)R', -CF₃, y -OCF₃. R' es H o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. X o Y es un halógeno, que

incluye flúor, cloro, bromo, yodo y cualquier combinación de los mismos. m y n son números enteros en el intervalo de 1 a 25 (por ejemplo, en el intervalo de 10 a 16).

Por ejemplo, el compuesto injertado en una superficie sólida
5 puede tener una estructura como se muestra mediante la fórmula



10

L es un enlace que comprende a grupo funcional. En algunas modalidades, R₄ es un grupo metileno sustituido opcionalmente con un grupo funcional seleccionado a partir del grupo que consiste en -OH, -OR', -NH₂, -NHR', -NR'₂, -SH, -SR', -O-C(O)R', -C(O)R', -CF₃, y
15 -OCF₃. En algunas modalidades, en dicha película o recubrimiento que comprende un compuesto que tiene la fórmula (I) o (II), al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₁₀, o R₁₁ es alquilo de 1 a 12 átomos de carbono sustituido con un grupo funcional (por ejemplo, -SH, alilo y alilo sustituido).

20 La película o recubrimiento está configurado para matar o inhibir el crecimiento de al menos un grupo de microorganismos seleccionados a partir del grupo que consiste en bacteria, virus, levaduras, hongos y protozoarios, o para inhibir la formación de un película biológica o erradicar las películas biológicas
25 preestablecidas.

Descripción detallada

Varios de los aspectos de la invención están descritos a continuación con referencia a las aplicaciones ejemplares para ilustración. Deberá entenderse que numerosos detalles específicos, relaciones, así como métodos están establecidos para brindar una comprensión completa de la invención. Sin embargo, un experto en el arte rápidamente reconocerá que la invención puede practicarse sin uno o más de los detalles específicos o con otros métodos. La presente invención no está limitada al orden de eventos o acciones ilustrados, de hecho algunas acciones pueden ocurrir en diferentes órdenes y/o pueden ocurrir al mismo tiempo con otros eventos o acciones. Además, no todos los eventos y acciones requieren implementar una metodología de acuerdo con la presente invención.

15 Definiciones

La terminología utilizada en la presente tiene el propósito de describir únicamente modalidades particulares y no tiene la intención de limitar la invención. De la forma en que se utiliza en la presente, las formas singulares "un", "una" y "el/la" tienen la intención también de incluir las formas plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Además, en la medida en que los términos "que incluye", "incluye", "que tiene", "tiene", "con" o variantes de los mismos se usaron en ya sea la descripción detallada y/o en las reivindicaciones, dichos términos tienen la intención de ser
25 inclusivos en un modo similar al término "que comprende".

El término "aproximadamente" o "alrededor de" significa dentro de un rango de error aceptable para el valor particular como determina un experto en el arte, lo cual dependerá en parte de cómo se mida o determine el valor, es decir, las limitaciones del sistema de medición. Por ejemplo, "aproximadamente" puede significar
5 alrededor de 1 o más de 1 derivación estándar, de acuerdo con la práctica en el arte. De manera alternativa, "aproximadamente" puede significar un rango de hasta 20%, de preferencia hasta 10%, con mayor preferencia de 5%, y con mayor preferencia incluso hasta el
10 1% de un valor dado. De manera alternativa, particularmente con respecto a los procesos o sistemas biológicos, el término pueda significar dentro de un orden de magnitud, de preferencia 5 veces, con mayor preferencia 2 veces, un valor. Tanto en la descripción de esta solicitud como en las reivindicaciones, en los casos de valores
15 particulares, a menos que se establezca lo contrario, el término "aproximadamente" significa que debe asumirse que se está dentro de un rango aceptable de error para el valor particular.

El término "antimicrobiano" se refiere a una habilidad para matar o inhibir el crecimiento de microorganismos, que incluyen pero
20 no se limitan a bacterias, virus, levaduras, hongos y protozoarios; o para atenuar la severidad de una infección microbiana. Las composiciones o compuestos antimicrobianos de la presente invención son composiciones o compuestos que pueden usarse para limpiar o esterilizar, o puede usarse en el tratamiento de la
25 enfermedad o infección. Las aplicaciones pueden incluir tanto usos

antimicrobianos *in vitro* como *in vivo*. El "aplicar" una composición antimicrobiana pueden incluir administrar una composición en un sujeto humano o animal.

El término "película biológica" de la forma en que se usa en el presente documento se refiere a una película formada por un grupo de microorganismos adheridos juntos. El término "antipelícula biológica" de la forma en que se usa en el presente documento se refieren a una habilidad para matar y/o dispersar y/o erradicar una película biológica preestablecida.

El término "alquilo" de la forma en que se usa en el presente documento se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado o insaturado, ramificada o no ramificada, cíclica, de cadena recta, que contiene de 1 a 25 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, terc-butilo, n-hexilo y similares. Un "alquilo de 1 a 12 átomos de carbono" de la forma en que se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo que tiene un número de átomos de carbono seleccionado a partir de 1 a 12.

El término "sustituido opcionalmente" significa que el grupo en cuestión puede ser insustituido o puede ser sustituido una o varias veces, tal como 1 a 3 veces o 1 a 5 veces. Por ejemplo, un grupo alquilo que está "sustituido opcionalmente" con 1 a 5 átomos de cloro, puede no estar sustituido, o pueden contener 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de cloro. Las fracciones químicas sustituidas incluyen uno o más sustituyentes que remplazan el hidrógeno.

El término "concentración mínima inhibitoria (CMI)" significa la

concentración más baja de un agente antimicrobiano que inhibirá el crecimiento visible de un microorganismo después de la incubación durante la noche. Los valores CMI contra bacteria, por ejemplo, el *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis* gram-positivo, así como la *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* gram-negativas se determinaron mediante métodos estándar. Véase también P.A. Wayne, Methods for Dilution Antimicrobial Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard, novena edición, 2012, CLSI Document M07-A9, Vol. 32 Nro. 2.

El término “concentración de erradicación de película biológica mínima (MBEC)” de un compuesto se define como la concentración más baja del compuesto dosificado contra una película biológica previamente preestablecida que conduce a un pozo claro (densidad óptica de menos de 0.1) cuando la película biológica tratada vuelve a crecer en el medio fresco, que indica >95% remoción de bacteria. Un ensayo de recrecimiento se utilizó para establecer la MBEC de un compuesto para evaluar la actividad antipelícula biológica. See also H. Ceri, M. Olson, D. Morck, D. Storey, R. Read, A. Buret, B. Olson, *Methods Enzymol.* 2001, 337, 377.

La presente descripción proporciona una composición antimicrobiana que comprende un compuesto el cual es un anfífilo policationico (por ejemplo, triscationico, tetracationico y similares) y el método para elaborar dicho compuesto o composición antimicrobiana, así como el método para usar dicho compuesto o composición para uso antimicrobiano. El compuesto o la

composición proporcionada en la descripción tienen una habilidad para matar o inhibir el crecimiento de microorganismos, que incluyen pero no se limitan a bacterias, virus, levaduras, hongos y protozoarios; o para atenuar la severidad de una infección microbiana. El compuesto o la composición proporcionada en la divulgación tiene la habilidad de inhibir o erradicar películas biológicas preestablecidas (es decir, uso de antipelícula biológica) formada por los microorganismos.

Las películas biológicas son comunidades complejas de bacterias que existen en una matriz auto producida de polisacáridos, proteínas y ADN extracelular. De acuerdo con los Centros de Estados Unidos de control y prevención de enfermedades, las infecciones por película biológica son responsables de alrededor del 65% de las infecciones por dispositivo extraño y nosocomiales. Las células bacterianas que exhiben el fenotipo de película biológica son 100 a 1000 veces más resistentes a los antibióticos estándar, ya que los blancos moleculares tradicionales pueden estar latentes en el estado de película biológica y la presencia de la sustancia extrapolimérica (EPS) interfiere con la localización del antibiótico. Como se ilustra en la figura 1, el ciclo de vida de la película biológica consiste en cuatro etapas: (1) Adhesión – las células planctónicas sufren un cambio fenotípico y se agregan en una superficie; (2) producción EPS – secreción de polisacáridos, ADN extracelular y proteínas; (3) Maduración – desarrollo de la arquitectura de la película biológica; y (4) Dispersión – reversión

fenotípica de las células planctónicas. La bacteria utiliza cualquier señal química para orquestar este complejo tipo de vida, se han hecho esfuerzos significativos para imitar estas clases químicas para inhibir la formación de película biológica, sin embargo, los
5 compuestos sintéticos que erradican las películas biológicas preestablecidas raramente se han reportado.

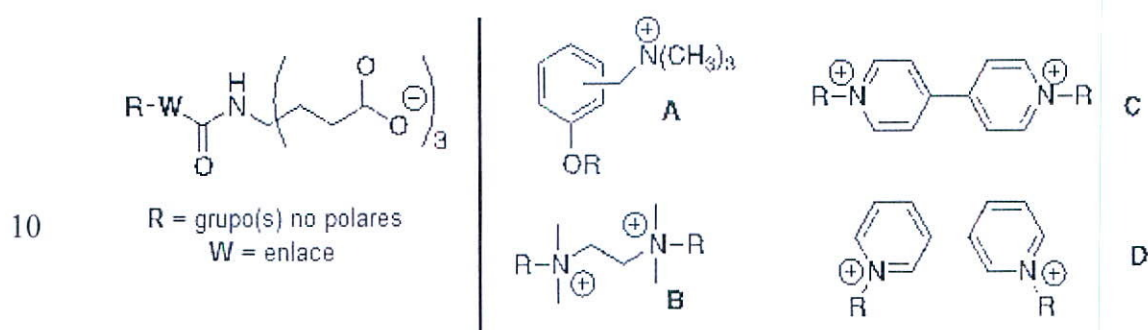
Los anfífilos, moléculas con regiones tanto polar como no polar, han sido un fundamento para los compuestos antimicrobianos. El uso de jabón, con una rápida disponibilidad y una estructura
10 anfífilica aniónica simple, se ha convertido en uno de los grandes avances para la salud humana. El uso de cloruro de benzalconio, con una estructura anfífilica catiónica y sencilla, impulsó esta revolución en el siglo 20, en donde un número de composiciones anfífilicas tales como los productos de la marca LYSOL® se convirtieron en
15 comunes en el hogar.

Ya que una variedad de anfífilos que comparten un método común de acción, llamada disrupción de la membrana, tanto las versiones aniónica como catiónica han sido objeto de campañas de desarrollo antimicrobiano en las recientes décadas. Los anfífilos
20 catiónicos pueden considerarse como disruptores de la membrana, capitalizando las interacciones electrostáticas con la membrana celular bacteriana predominantemente aniónica, seguido por el intercalado de cadena no polar, lo que conduce a la disrupción de la membrana así como finalmente a lisis celular bacteriana. Se han
25 desarrollado múltiples especies anfífilicas cargadas que tienen

estructuras polianiónicas, quizás a partir de la inspiración en péptidos antimicrobianos de la naturaleza. Por ejemplo, una serie de anfífilos dendríticos que tiene tres grupos de carboxilato permiten la unión a las superficies (esquema 1, izquierda).

5

Esquema 1



Los inventores ha desarrollado estructuras anfífilas catiónicas y han correlacionado dichas estructuras con la actividad antimicrobiana. Los inventores han desarrollado anfífilos de amonio cuaternario basados en un núcleo aromático completamente de carbono (A), un núcleo de TMEDA no costoso (N,N,N',N'-tetrametil etilenediamina) (B), así como estructuras de bis-piridinio de tanto 4,4' (C) y otras geometrías (D), como se ilustró en el esquema 1.

20 Los inventores han desarrollado adicionalmente una serie de compuestos anfífilo policationicos nuevos (por ejemplo, triscationico, tetracationico o similares) para usos antimicrobianos en la presente divulgación. Estos compuestos pueden usarse en una composición antimicrobiana, o ser usados como una película o un recubrimiento

25 injertados después en una superficie sólida.

m y n son números enteros en el intervalo de 1 a 25.

Por ejemplo, en algunas modalidades, $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_{10}$, o R_{11} puede ser H o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono insustituido o sustituido opcionalmente con un grupo funcional seleccionado a partir del grupo que consiste en -OH, -OR', -NH₂, -NHR', -NR'₂, -SH, -SR', -O-C(O)R', -C(O)R', -CF₃ y -OCF₃. En algunas modalidades, al menos uno de $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_{10}$, o R_{11} es alquilo de 1 a 12 átomos de carbono sustituido con un grupo funcional tal como -SH, alilo, alilo sustituido o similares. X o Y puede ser cualquier halógeno en la forma de ion, incluyendo pero no limitado a, flúor, cloro, bromo, yodo, así como cualquier combinación de los mismos. X o Y puede ser también tosilato, citrato o cualquier anión adecuado o combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, X o Y es cloro o bromo (es decir, cloruro o bromuro).

m y n pueden ser números enteros en el intervalo de 5 a 25 (por ejemplo, en el intervalo de 10 a 16). m puede ser igual o no a n. Por ejemplo, en algunas modalidades, al menos uno de m y n es 12.

R_7, R_8 o R_9 como los enlaces entre dos átomos de nitrógeno pueden ser un alquilo de 2 a 5 átomos de carbono insustituido o sustituido opcionalmente. R_7, R_8 o R_9 puede ser un grupo metileno de repetición insustituido en la forma de $-(CH_2)_s-$, o sustituido opcionalmente con un grupo funcional seleccionado a partir del grupo que consiste en -OH, -OR', -NH₂, -NHR', -NR'₂, -SH, -SR', -O-C(O)R', -C(O)R', -CF₃ y -OCF₃, s es un número entero, por ejemplo en el intervalo de 1 a 12. El valor de s en R_7, R_8 o R_9 puede ser diferente

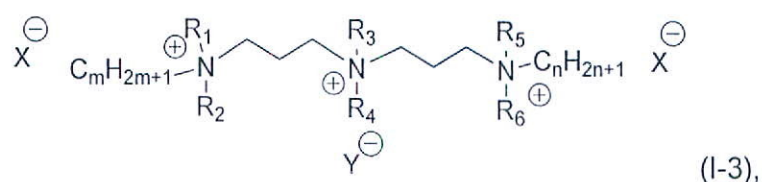
entre uno y otro.

En algunas modalidades, los enlaces R_7 , R_8 o R_9 pueden ser $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, o $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$. Por ejemplo, el compuesto que tiene la fórmula (I) puede tener la

5 fórmula



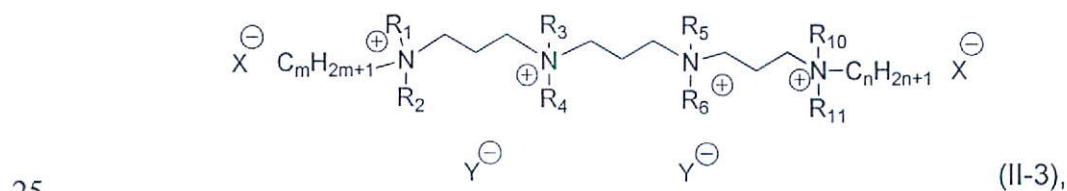
10

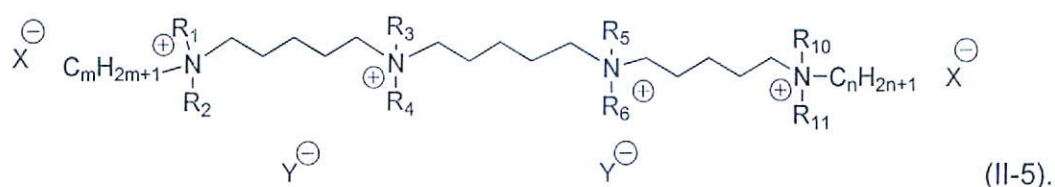
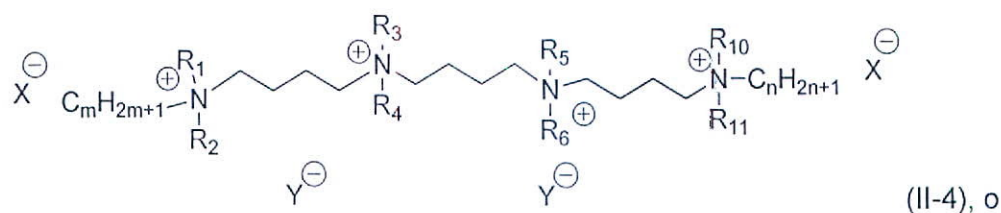


15



En el compuesto que tiene la fórmula (I-2), (I-3), (I-4) o (I-5) (por ejemplo, I-3), al menos uno de R_1 and R_2 , y al menos uno de R_3 y R_4 , y al menos uno de R_5 y R_6 , puede ser metilo en algunas modalidades. En algunos de estos compuestos, m y n son 12, uno de R_3 y R_4 se selecciona a partir de un grupo que consiste en etilo, propilo y alilo, y los otros grupos entre R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son metilo.





En el compuesto que tiene la fórmula (II-2), (II-3), (II-4) o (II-5), al menos uno de R_1 y R_2 , y al menos uno de R_3 y R_4 , al menos uno de R_5 y R_6 , y al menos uno de R_{10} y R_{11} puede ser metilo en algunas modalidades. En algunos de estos compuestos, por ejemplo, que tiene la fórmula (II-2), m y n son 12, uno de R_3 y R_4 se selecciona a partir de un grupo que consiste en etilo, propilo y alilo, y los otros grupos entre R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_{10} y R_{11} son metilo.

Algunos compuestos ejemplares descritos en la presente descripción se designan usando una combinación de números. Por ejemplo, en algunos compuestos que tienen la fórmula (II-2), tanto R_1 como R_2 , tanto R_{10} como R_{11} son metilo. Al menos uno de R_3 y R_4 es metilo. Al menos uno de R_5 y R_6 es metilo. Asumiendo que R_3 y R_5 son metilo, R_4 y R_6 son H o un alquilo que tiene x_4 y x_6 carbonos, respectivamente, el cual está sustituido o sustituido opcionalmente. Dicho compuesto se designa como compuesto [N4- m , x_4 , x_6 , n], compuesto (N4- m , x_4 , x_6 , n), o compuesto N4- m , x_4 , x_6 , n . Cuando R_4

72

o R_6 es H, x_4 o x_6 es cero. Por ejemplo, dicho compuesto que tiene la fórmula (II-2), en el cual R_3 y R_5 son metilo, R_4 y R_6 son metilo y tanto m como n son 12, se designa como compuesto [N4-12, 1, 1, 12]. Cuando R_4 y R_6 son un grupo alilo, x_4 o x_6 se designan como "3A". Por ejemplo, dicho compuesto que tiene la fórmula (II-2), en el cual R_3 y R_5 son metilo, R_4 y R_6 son alilo y tanto m como n son 12, es designado como compuesto [N4-12, 3A, 3A, 12].

La presente descripción también proporciona un método para elaborar un compuesto que tiene la fórmula (I) o (II) como se describe. La síntesis del compuesto que tiene la fórmula (I) o (II) puede lograrse usando una poliamina correspondiente, particularmente una poliamina con un costo deseable. La poliamina puede ser un injerto on los grupos de sustitución en ambos extremos o en el medio para formar el compuesto policatiónico resultante.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para elaborar la composición antimicrobiana que comprende un compuesto que tiene la fórmula (I) o (II) como se describe. El método comprende mezclar una cantidad efectiva de un compuesto que tiene la fórmula (I) o (II) y un portador tal como un solvente, un portador, un aditivo, cualquier otro ingrediente o combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, la presente descripción también proporciona una composición antimicrobiana que comprende un compuesto que tiene la fórmula (I) o (II) como se describe, así como un portador tal como un solvente. La composición antimicrobiana

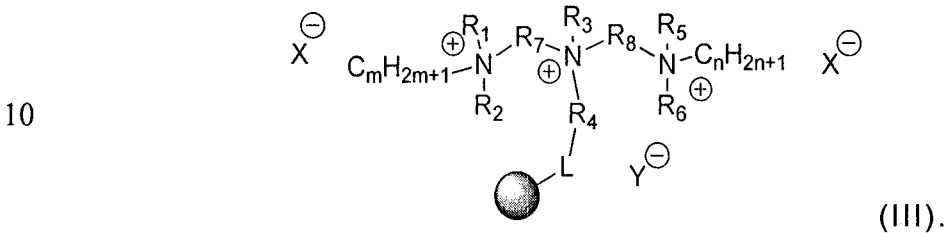
también puede comprender otros ingredientes y aditivos. El contenido del compuesto que tiene la fórmula (I) o (II) puede estar en cualquier concentración adecuada. Por ejemplo, en algunas modalidades, dicha concentración puede estar en el intervalo de 0.01 μM a 100 μM , por ejemplo de 0.1 μM a 10 μM . En algunas modalidades, el contenido del compuesto que tiene la fórmula (I) o (II) puede estar a una concentración de desde 0.1 por ciento en peso a 5 por ciento en peso, por ejemplo en el intervalo de desde 0.2 por ciento en peso a 2.5 por ciento en peso. Los ejemplos del portador incluyen (o excluyen), pero no se limitan a un solvente. Los ejemplos de otros aditivos incluyen (o excluyen), pero no se limitan a surfactantes, agentes antiespumantes, agentes anticongelantes, agentes gelificantes, así como combinaciones de los mismos. La composición antimicrobiana puede también comprender un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable. Un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable adecuado para una preparación sólida tal como tabletas o cápsulas puede ser, por ejemplo, aglutinantes (por ejemplo, acacia, gelatina, dextrina, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona), solventes, medio de dispersión, diluyentes (por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol, almidón de maíz, almidón de papa, fosfato de calcio, citrato de calcio, celulosa cristalina), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, talco, ácido salicílico anhidro), desintegrantes (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de papa, carboximetilcelulosa, calcio de carboximetilcelulosa, ácido algínico),

así como agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable para una preparación líquida, dichas soluciones o suspensiones pueden ser, por ejemplo, vehículos acuosos (por ejemplo, agua), agentes de suspensión (por ejemplo, acacia, gelatina, metilcelulosa, sodio de carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio), surfactantes (por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán, monoestearato de glicerina), así como vehículos no acuosos (por ejemplo, glicerina, propilenglicol, aceite vegetal). Por otra parte la preparación líquida puede contener conservadores (por ejemplo, metil éster de ácido p-hidroxibenzoico, propil éster de ácido p-hidroxibenzoico), agentes saborizantes y/o colorantes. La composición antimicrobiana, en la presente descripción, puede formularse para estar en cualquier forma adecuada, que incluye pero no se limita a un líquido, gel y pasta.

La presente descripción también proporciona un método para matar o inhibir el crecimiento microbiano, que comprende aplicar una composición antimicrobiana que a su vez comprende un compuesto que tiene la fórmula (I) o (II) como se describe. La composición antimicrobiana o el compuesto se usa para matar o inhibir el crecimiento de al menos un grupo de microorganismos seleccionados a partir del grupo que consiste en bacterias, virus, levaduras, hongos y protozoarios; o para inhibir la formación de una película biológica o erradicar una película biológica preestablecida. Los ejemplos de un método adecuado incluyen, pero no se limitan a regar o pulverizar,

NHR', -NR'₂, -SH, -SR', -O-C(O)R', -C(O)R', -CF₃, y -OCF₃. R' es H o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. X o Y es un halógeno, que incluye flúor, cloro, bromo, yodo y cualquier combinación de los mismos. m y n son números enteros en el intervalo de 1 a 25 (por ejemplo, en el intervalo de 10 a 16).

Por ejemplo, el compuesto injertado en una superficie sólida puede tener una estructura como se muestra mediante la fórmula



L es un enlace que comprende a grupo funcional. En algunas modalidades, R₄ es un grupo metileno sustituido opcionalmente con un grupo funcional seleccionado a partir del grupo que consiste en -OH, -OR', -NH₂, -NHR', -NR'₂, -SH, -SR', -O-C(O)R', -C(O)R', -CF₃, y -OCF₃. En algunas modalidades, en dicha película o recubrimiento que comprende un compuesto que tiene la fórmula (I) o (II), al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₁₀, o R₁₁ es un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono sustituido con un grupo funcional seleccionado a partir del grupo que consiste en -SH, alilo y alilo sustituido. X puede ser cloro o bromo. Al menos uno de m y n puede ser 12.

La película o recubrimiento está configurado para matar o inhibir el crecimiento de al menos un grupo de microorganismos seleccionados a partir del grupo que consiste en bacteria, virus,

levaduras, hongos y protozoarios, o para inhibir la formación de una película biológica o erradicar las películas biológicas preestablecidas.

5 Ejemplos:

Se han preparado una serie de anfífilos policationicos. Dichos anfífilos policationicos tienen actividades antimicrobianas poderosas. Los ejemplos antes descritos tienen solamente fines de ilustración.

1. Dos anfífilos triscationicos para erradicar la película biológica establecida

Los anfífilos cationicos han sido implementados, tanto biológica como comercialmente para impedir infecciones bacterianas. En el campo de la biología, tanto los organismos eucarióticos como procarióticos explotan a los péptidos antimicrobianos (AMPs, por sus siglas en inglés) para prevenir y eliminar la colonización procariótica. Los AMPs incorporan una variedad de características dentro del armazón de péptido para erradicar infecciones que incluyen residuos cationicos, anfifáticos, hidrofóbicos. Los AMPs representativos con varias estructuras secundarias (por ejemplo, lineales, helicoidal alfa) con diferentes propiedades físicas (cargadas o hidrofóbicas) ilustradas en tonos diferentes como se representa en la figura 2A. En la figura 2, las regiones claras están cargadas positivamente y las regiones oscuras son hidrofóbicas.

En contraste con los inhibidores, los cuales previenen la formación de películas biológicas, así como los dispersadores, que

promueven la transición a células planctónicas, se han reportado escasamente compuestos que erradican completamente las películas biológicas establecidas a concentraciones prácticas ($<500 \mu\text{M}$). Con base en esa deficiencia clave, e inspirados en el trabajo previo en

5 derivados de péptidos antimicrobianos (AMP), los inventores han hecho la hipótesis de que los cationes de amonio cuaternario (QACs) pueden servir como AMPs simplificados y erradicar las películas biológicas preexistentes. Según el conocimiento de los inventores, no existen estudios documentados de sus efectos en las películas

10 biológicas.

El esquema 1 mostró la síntesis y estructuras de mono- y bis-QACs (estructuras 1-7',9',11' en esta sección) paraquat (PQ)-11,11 (estructura 8') y tris-QACs (10',12'). Los tris-QACs (compuestos 10',12') han sido sintetizados de acuerdo con algunas modalidades

15 de la presente descripción. Las estructuras QAC mostradas en el esquema 1 son una reminiscencia de la clase de poliaminas (por ejemplo, norespermidina), y por consiguiente los inventores plantearon la hipótesis de que las QACs, particularmente los anfifilos policatiónicos proporcionados en la presente divulgación pueden

20 poseer la actividad buscada de la antipelícula biológica potente. La tabla 1 muestra la concentración mínima inhibitoria de los compuestos ilustrados en el esquema 1. La tabla 2 muestra la concentración de erradicación de película biológica mínima (MBEC) de estos compuestos.

La biblioteca en la que se enfocaron los inventores de QACs utilizaron una longitud de enlace variada para probar el efecto de que tanto la carga como la estructura tridimensional juega en el efecto biológico de los compuestos, relacionado a la diversidad estructural mostrada por los AMPs (como se muestra en la figura 2B). Los esfuerzos recientes de los laboratorios de los inventores conducen a la preparación no costosa de QACs derivados de tetrametiletilendiamina (TMEDA) con una actividad inhibitoria micromolar baja contra tanto bacteria planctónicas gram-positivas como gram-negativas (por ejemplo, compuesto 12,2,12). En una extensión de esta plataforma TMEDA, la biblioteca de compuestos fue designada para incluir moni-, bis- y tris-cationes, así como también mono- di- y triaminas con longitudes de enlace de dos, tres y cinco carbonos. Con la excepción del compuesto 1' (cloruro de benzalconio, un componente de varios antisépticos del hogar), todos los compuestos sintetizados son accesibles en uno a dos pasos de materiales de inicio comercialmente disponibles a través de química de alquilación simple (esquema 2). Los compuestos que portan cadenas laterales de dodecilo demostraron valores CMI en el rango micromolar bajo (tabla 1).

Alentados por la potencia de los QACs contra las células bacterianas planctónicas, posteriormente los inventores evaluaron la eficacia del compuesto (12,2,12) contra las películas biológicas de *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis*. El compuesto (12,2,12) mostró un efecto significativo en películas biológicas preestablecidas a concentraciones micromolares bajas (tabla 2). Para evaluar de manera precisa la actividad antipelícula biológica, se utilizó un ensayo de recrecimiento para establecer la concentración de erradicación de película biológica mínima (MBEC) de cada compuesto. El compuesto (12,2,12) tiene un valor MBEC de 75 μ M contra ambas bacterias, aproximadamente dos veces mejor que el (12,12) derivado monocatiónico y el compuesto 1' comercialmente utilizado (Bn, 12) (Tabla 2.) También se encontró que los compuestos (1,2,1) y (1,5,1) fueron incapaces de erradicar las películas biológicas a las concentraciones probadas, demostrando que tanto el carácter catiónico como las cadenas laterales de alquilo son necesarias para mantener la eficacia.

Tabla 2. MBECs de norespermidina, QACs y PQ-11,11.		
Compuesto (Nro.)	MBEC (µM)	
	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>
Norespermidina	>200	>200
Bn,12 (1')	200	200
12,12 (2')	>200	200
1,2,1 (3')	>200	>200
1,5,1 (4')	>200	>200
12,2,12 (5')	75 ± 25 ^a	75 ± 25 ^a
12,3,12 (6')	100	75 ± 25 ^a
12,5,12 (7')	75 ± 25 ^a	75 ± 25 ^a
PQ-11,11 (8')	50	50
12,2,0,2,12 (9')	75 ± 25 ^a	100
12,2,1,2,12 (10')	50	25
12,3,0,3,12 (11')	100	50
12,3,1,3,12 (12')	100	50
[a] los valores MBEC variaron entre 50 y 100 µM para las seis pruebas.		

La concentración de erradicación de película biológica mínima (MBEC) de otros compuestos se muestra en la tabla 2. Los inventores han determinado que tanto el carácter catiónico como las cadenas laterales de alquilo son importantes para la erradicación de la película biológica. Los compuestos triscatiónicos (12,2,1,2,12) y (12,3,1,3,12) también mostraron una buena capacidad para la erradicación de la película. El compuesto (12,3,1,3,12) y el compuesto biscatiónico (12,3,0,3,12) mostraron resultados similares. Existe un aumento moderado en la eficacia entre el bis-catión

(12,2,0,2,12) y el tris-catión (12,3,0,3,12) que proporciona el compuesto de erradicación de película biológica más activo reportado entre esos compuestos. Para demostrar la actividad de estos compuestos, se utilizaron tinción con cristal violeta e imágenes cofocales (figura 3). La tinción con cristal violeta ilustra el efecto significativo que los QACs (12,3,12), (12,3,0,3,12) y (12,3,1,3,12) muestran contra las películas biológicas preestablecidas cuando se comparan con el control acuoso o norespermidina. Además, la microscopia confocal revela la perturbación de la película biológica significativa a concentraciones tan bajas como 12 μ M, significativamente inferior que los valores MBEC reportados.

En resumen, los inventores han demostrado por primera ocasión que los QACs son erradicadores potentes de películas biológicas bacterianas preestablecidas. Este desarrollo también proporciona una percepción hacia las características estructurales mínimas necesarias para erradicar las películas biológicas de *S. aureus* y *E. faecalis*, solamente dos cargas catiónicas permanentes con cadenas laterales de alquilo pueden conferir la capacidad de disrupción de la película biológica. Los compuestos están sintetizados en uno o dos pasos a partir de material comercialmente disponible, haciéndolos alternativas atractivas para los métodos existentes para la erradicación de película biológica. Los anfífilos triscatiónicos que incluyen (12,2,1,2,12) y (12,3,1,3,12) muestran una actividad antipelícula biológica importante.

2. Anfífilos triscatiónicos y tetracatiónicos adicionales y sus actividades antimicrobianas.

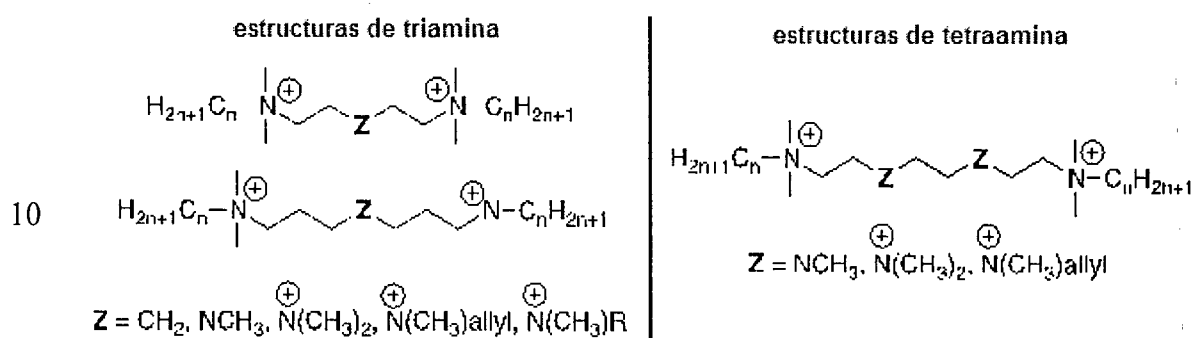
Pese a los numerosos reportes de la actividad antimicrobiana de los anfífilos biscatiónicos, no existen investigaciones respecto a la actividad antimicrobiana correlacionada con el conocimiento de los inventores sobre los anfífilos con tres o cuatro grupos de amonio cuaternario. Esto contrasta con la amplia variedad de productos naturales bioactivos (y derivados de los mismos) que incorporan múltiples aminas primarias, secundarias y terciarias; ejemplos comunes incluyen espermina, espermidina, esqualamina y otros. Si bien estos se presentan generalmente como compuestos neutros, tendrán múltiples cationes a un pH fisiológico; los compuestos relacionados han sido investigados como posibles disruptores de la película biológica.

Con la rápida disponibilidad de compuestos con tres o cuatro aminas terciarias a un costo comercial modesto, los inversores continuaron correlacionando la bioactividad con la estructura anfífilica, especialmente el número de cationes presente, así como también el número y las longitudes de las cadenas laterales no polares. El conjunto objetivo de los compuestos se resume en el esquema 3. Para las estructuras basadas en trisamina, los compuestos se diseñaron con ya sea cinco- o siete enlaces de átomo entre dos especies de amonio cuaternario (esquema 3, izquierda). Esto permite la incorporación de una fracción de amonio cuaternario adicional en el centro de la estructura, que puede unirse a ya sea

residuos de alquilo de cadena corta o larga. Los inventores también tienen el objetivo de preparar estructuras basadas en una plataforma de tetraamina, portando hasta cuatro residuos de amonio (esquema 3, derecha). Los inventores pretendieron desarrollar métodos

5 sintéticos unificados para los anfífilos presentados.

Esquema 3.



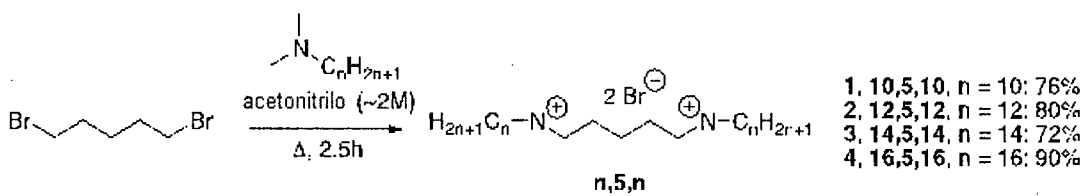
Los inventores primero decidieron ensamblar un conjunto de estructuras que fueron estrictamente biscatiónicas, usando las

15 estructuras n,5,n simples (Z = CH₂, esquema 3), en donde n es la longitud de las cadenas alquilo, y cinco es la longitud de enlace entre los átomos de nitrógeno. El esquema 4 ilustra la preparación de anfífilos biscatiónicos de la serie n,5,n. La síntesis, como se ilustra en el esquema 4, se acompañó por la exposición de 1,5-

20 dibromopentano a un rango de dimetil alquil aminas, que proporciona compuestos 1-4 (descrito más adelante en esta sección). Rendimientos en el rango del 72 al 90%. Los productos bisalquilados se recrystalizaron según fue necesario para remover cualquier material de inicio residual o bromuro e alquilo y así

25 proporcionar compuestos de alta pureza.

Esquema 4.

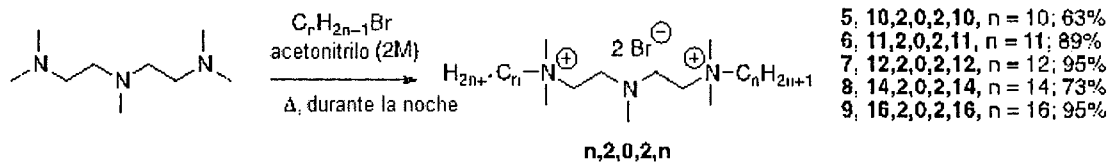


5

El esquema 5 ilustra la preparación de anfífilos de la serie (n,2,0,2,n). En la preparación de una serie de compuestos que portan ya sea dos o tres especies catiónicas, los inventores comenzaron con el pentilmetil bis(etilendiamina) no costoso como se muestra en el esquema 5. La alquilación del mismo se encontró es tanto selectiva como de alto rendimiento, proporcionando cinco estructuras de las series (n,2,0,2,n), en donde n es la longitud de cadenas de alquilo, 2 es la longitud de enlace entre los nitrógenos, y 0 representa la falta de sustitución adicional en el nitrógeno central.

15

Esquema 5.



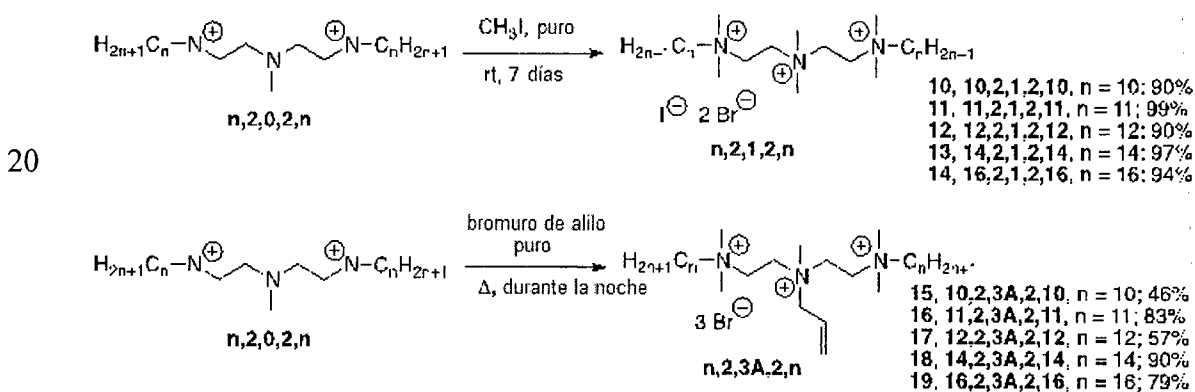
La síntesis de un compuesto ejemplar (14,2,0,2,14) se describe en la presente como un procedimiento representativo para preparar un compuesto (m, 2,0, 2,n). Se adicionó N,N,N',N'',N'''-pentametildietilentriamina (0.87 mL, 4.2 mmol) a una solución de 1-bromotetradecano (2.25 mL, 8.26 mmol) en CH₃CN (2 mL). La solución clara resultante se agitó a RT durante 20 horas, tiempo durante el cual se observó un sólido blanco. Se adiciono acetona

25

fría (~9 mL) a la mezcla de reacción, lo que condujo a un precipitado blanco. La filtración a través de un embudo Buchner proporcionó un sólido blanco, el cual se lavó con acetona fría (~4 mL) y, posteriormente, hexanos (~4 mL), proporcionando (14,2,0,2,14) (2.188 g, 73%) como un sólido blanco.

La funcionalización adicional de los compuestos de las series n,2,0,2,n no fue tan sencilla como los inventores habían esperado, ya que la alquilación intentada con los electrofilos de cadena larga (por ejemplo, bromuro de dodecilo) demostró ser lenta. Sin embargo, los inventores fueron capaces de efectuar las alquilaciones (esquema 6) bajo condiciones más fuertes, ya sea en forma de yodometano a temperatura ambiente (7 d, proporcionando n,2,1,2,n) o en bromuro de alilo a reflujo (durante la noche, proporcionando n,2,3A,2,n). Los rendimientos de la metilación fueron altos (≥90%), y los rendimientos de la alilación fueron buenos (46-83%). El esquema 6 ilustra la preparación de anfífilos del tipo (n,2,1,2,n) y (n,2,3A,2,n).

Esquema 6.



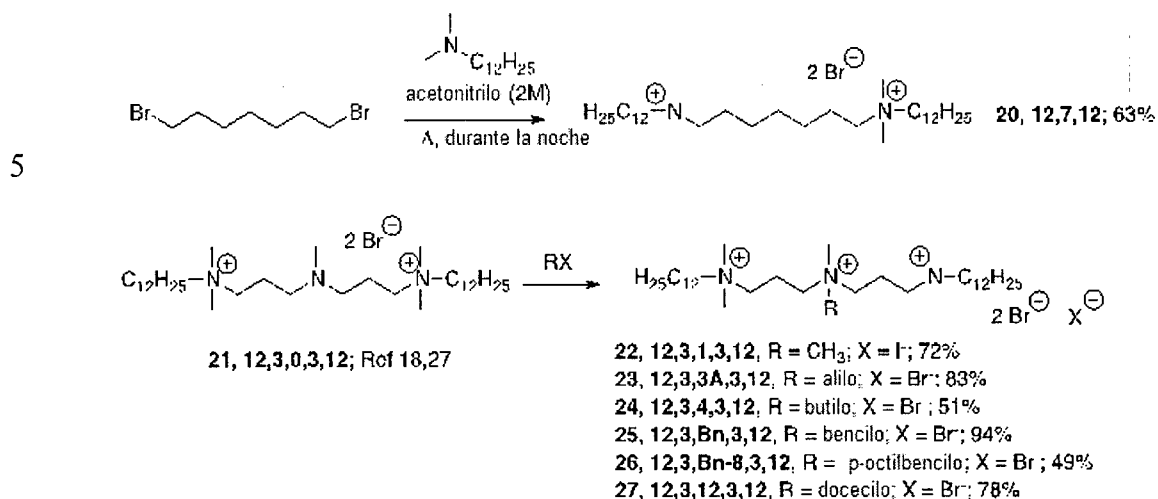
25 La síntesis de un compuesto ejemplar (12,2,1,2,12) se describe

en la presente como un procedimiento representativo para preparar un compuesto (m, 2,1, 2,n). A una solución de CH₃I (~1.0 mL, 16 mmol) se adicionó (12,2,0,2,12) (201 mg, 0.299 mmol). La solución amarilla clara resultante se agitó a temperatura ambiente CH₃I adicional se adicionó durante 72 horas, tiempo durante el cual se observó un sólido. El crudo ¹H NMR mostró que (12,2,1,2,12) fue el mayor producto.

El esquema 7 muestra la preparación de anfífilos con enlaces de 7 átomos del tipo (12,7,12) y (12,3,x,3,12). Debido a la sospecha de que la proximidad de los tres nitrógenos catiónicos fue un impedimento para esta alquilación final, los inventores prepararon un conjunto análogo de compuestos con enlaces de siete átomos entre las especies de amonio cuaterinario de la biblioteca, manteniendo las cadenas laterales de dodecilo. Esto inició con la preparación de (12,7,12) (esquema 7) de acuerdo con el método anterior. Entonces, al iniciar con un anfífilo conocido (12,3,0,3,12) (derivado de 2,6,10-trimetil-2,6,10-triazaundecano, comercialmente disponible) fue posible preparar un conjunto de estructuras con una sustitución variada en el carbono central. Los inventores primero prepararon las sustituciones de metilo y alilo (12,3,1,3,12) y (12,3,3A,3,12), respectivamente, en paralelo a los compuestos anteriores (12,2,1,2,12) y (12,2,3A,2,12). La alquilación simple se acompañó con una buena producción con tanto las cadenas de butilo y dodecilo (12,3,4,3,12) y (12,3,12,3,12), respectivamente, a partir de reflujo con el bromuro de alquilo correspondiente. Adicionalmente,

tanto los grupos bencilo y para-octulo fueron también preparados.

Esquema 7



El esquema 8 ilustra la preparación de anfífilos del tipo (N4-n,n,n,n). Para extender más el alcance la invención, los inventores prepararon una serie de compuestos que portan cuatro aminas, iniciando con la 1,1,4,7,10,10-hexametiltriethyltetramina (abreviada como N4-0,0,0,0) comercialmente disponible, mostrada en el

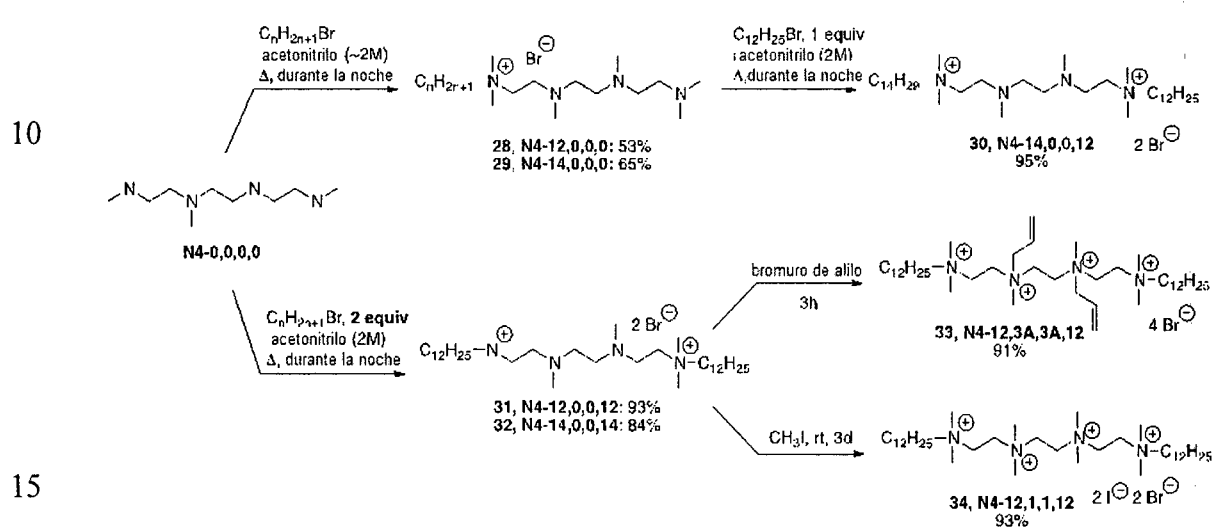
15 esquema 8. Esto abre la posibilidad de evaluar anfífilos con hasta cuatro cationes. Los inventores encontraron que la monalquilación de (N4-0,0,0,0) fue de cierto modo selectiva bajo nuestras condiciones estándar(1 equiv RBr, acetonitrilo, Δ), proporcionando

20 (N4-12,0,0,0) y (N4-14,0,0,0) en un rendimiento del 53-65% después de la trituración. La alquilación posterior de 29 con 1 equivalente de bromuro de dodecilo condujo a una preparación limpia de la pseudosimétrica (N4-14,0,0,12), en donde solamente se alquilaron los nitrógenos periféricos, como se evidencia por el espectro RMN

25 que mostró altos niveles de simetría. Alternativamente, la bis-

alquilación de la tetraamina de inicio proporcionó ya sea (N4-12,0,0,12) o (N4-14,0,0,14) (93 y 84%, respectivamente). A su vez, el compuesto de bis-amonio N4-12,0,0,12 fue bis-alquilado bajo condiciones impuestas (bromuro de alilo puro, reflujo, 2.5 horas) para proporcionar un derivado tetracatiónico (N4-12,3A,3A,12) (91%).

Esquema 8.



Con cerca de tres docenas de anfífilos que varían en estructura y son sintetizados, naturales catiónicos, se determinaron mediante métodos estándar los valores de la concentración mínima inhibitoria (CMI) contra *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis* gram-positivas, así como *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* gram-negativas. La tabla 3 muestra los valores CMI para los compuestos anfífilicos preparados, reportados en μM . El cloruro de benzalconio, agente antibacteriano comercialmente disponible (cloruro de bencildimetildodecilamonio, Bn,12) se probó para

compararse. La microdilución en caldo para determinar los valores CMI se llevó a cabo como se reportó anteriormente.

Los datos CMI obtenidos para los 32 anfífilos probados se encontró son altamente consistentes, con más de la mitad de los
5 compuestos probados (20/32) mostrando CMI de un solo dígito versus todas las cuatro bacterias probadas. La variación de CMI principalmente dependió de la longitud de la cadena de alquilo, en donde la cadena de dodecilo fue generalmente encontrada como óptima. Esto se ejemplificó en la comparación de los compuestos X
10 = CH₂, en tanto las series n,5, n (1-4) así como también (12,7,12) (20), respecto a las estructuras correspondientes que portan el grupo N-CH₃ (5, 7-9, 21) o los grupos de amonio cuaternario (10, 12-13, 22, etc) en el centro del compuesto; en general poco cambió. De hecho, (12,5,12) y (12,7,12) fueron dos de los compuestos más potentes que
15 se prepararon, con valores CMI $\leq 2 \mu\text{M}$ en 7 de los 8 casos probados. El compuesto (12,2,1,2,12) se encontró es moderablemente soluble en agua, y de este modo tiene dificultad para proporcionar valores CMI repetidamente. En vista del resultado que los enlaces mayores proporcionaron una actividad comparable, los inventores evaluaron la
20 mayor variedad estructural disponible en las series (12,3,x,3,12). Finalmente, el armazón de tetraamina permitió la comparación de los compuestos con 1, 2 o 4 grupos amonio (por ejemplo, N4-12,0,0,0, N4-12,0,0,12 y N4-12,3A,3A,12). Si bien (N4-12,3A,3A,12) mostró en realidad una fuerte actividad (valores CMI = $1 \mu\text{M}$ versus tres
25 bacterias, y $2 \mu\text{M}$ versus *P. aeruginosa*), N4-12,0,0,12 fue igualmente

activo, a excepción de un valor de 4 μM versus *P. aeruginosa*. Estos fueron ambos aproximadamente 8 veces más bioactivos que (N4-12,0,0,0), el cual porta únicamente un grupo amonio cuaternario.

En resumen, los anfifilos policationicos proporcionados en esta
5 divulgación proporcionan una gran habilidad para la disrupción persistente de películas biológicas y muestra cierto nivel de actividad preferencial a la membrana a mayor membrana aniónica de procariotas.

10

15

20

25

Tabla 3.

	No.	Compuesto	Carga (# nitrógenos)	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
5	1	10,5,10	2+ (2N)	2	4	8	63
	2	12,5,12	2+ (2N)	2	1	1	2
	3	14,5,14	2+ (2N)	1	1	4	16
	4	16,5,16	2+ (2N)	2	2	16	32
	5	10,2,0,2,10	2+ (3N)	2	8	8	63
	6	11,2,0,2,11	2+ (3N)	2	2	2	8
	7	12,2,0,2,12	2+ (3N)	1	1	2	4
	8	14,2,0,2,14	2+ (3N)	2	1	4	16
	9	16,2,0,2,16	2+ (3N)	4	2	16	32
10	10	10,2,1,2,10	3+ (3N)	2	8	8	63
	11	11,2,1,2,11	3+ (3N)	2	2	4	8
	12	12,2,1,2,12	3+ (3N)	≤0.25-4 ^a	≤0.25-4 ^a	0.5-4 ^a	1-8 ^a
	13	14,2,1,2,14	3+ (3N)	1	1	2	8
	14	16,2,1,2,16	3+ (3N)	NT	NT	NT	NT
	15	10,2,3A,2,10	3+ (3N)	2	4	2	63
	16	11,2,3A,2,11	3+ (3N)	1	2	2	16
	17	12,2,3A,2,12	3+ (3N)	2	2	2	4
	18	14,2,3A,2,14	3+ (3N)	2	2	2	8
	19	16,2,3A,2,16	3+ (3N)	4	4	8	16
15	20	12,7,12	2+ (2N)	1	1	2	8
	21	12,3,0,3,12	2+ (3N)	1	2	1	4
	22	12,3,1,3,12	3+ (3N)	1	2	2	8
	23	12,3,3A,3,12	3+ (3N)	1	2	2	4
	24	12,3,4,3,12	3+ (3N)	1	1	1	2
	25	12,3,Bn,3,12	3+ (3N)	1	1	1	2
	26	12,3,Bn-8,3,12	3+ (3N)	1	1	1	4
	27	12,3,12,3,12	3+ (3N)	0.5	1	1	4
20	28	N4-12,0,0,0	1+ (4N)	8	8	8	32
	29	N4-14,0,0,0	1+ (4N)	16	16	32	125
	30	N4-14,0,0,12	2+ (4N)	1	1	2	8
	31	N4-12,0,0,12	2+ (4N)	1	1	1	4
	32	N4-14,0,0,14	2+ (4N)	2	1	2	16
	33	N4-12,3A,3A,12	4+ (4N)	1	1	1	2
	34	N4-12,1,1,12	4+ (4N)	NT	NT	NT	NT
	-	Bn,12	1+ (1N)	8	8	32	63

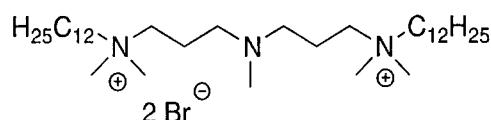
^a El compuesto (12,2,1,2,12) mostró una solubilidad en agua modesta, y de este modo proporcionó valores CMI variantes.

3. Compuesto ejemplar (12,3,2,3,12)

25 Un compuesto ejemplar (12,3,2,3,12) se preparó a través de

un proceso de dos pasos.

Paso 1: Preparación del compuesto (12,3,0,3,12)

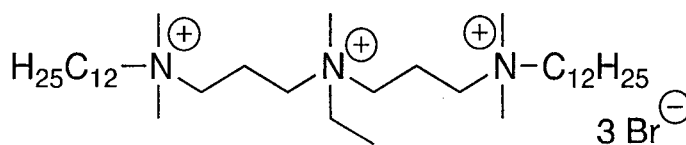


5

A una solución de 2,6,10-trimetil-2,6,10-triazaundecano (2.77 mL, 2.30 g, 11.4 mmol) en acetonitrilo (2.0 mL) se adicionó 1-bromododecano (5.45 mL, 5.66 g, 22.7 mmol). La solución incolora resultante se calentó a reflujo por 48 horas, durante dicho tiempo se observó una pasta color dorado. Después de enfriar, se adicionó hexano (~15 mL) a la mezcla de reacción. La filtración a través de un embudo Büchner proporcionó un gel amarillo-dorado que se lavó con hexanos fríos (~5 mL) para proporcionar un compuesto (12,3,0,3,12) (7.95 g, ~100%) como un gel amarillo-dorado.

15

Paso 2: Preparación del compuesto (12,3,2,3,12).



12,3,2,3,12

20

A la trisamina semi sólida 12,3,0,3,12) (572.3 mg, 0.818 mmol) se adicionó bromoetano (2 mL, 26 mmol). La solución color amarillo-anaranjado pálido resultante se calentó a reflujo con agitado por 22 horas, durante dicho tiempo se observó un precipitado blanco. Después de la adición de acetona fría (10 mL) al matraz de reacción todavía caliente, el precipitado se filtró a través de un embudo

25

45

Büchner, enjuagándose con acetona fría (3 mL), antes de secarse al vacío, proporcionando 12,3,2,3,12 como un polvo blanco (0.5438 g, 82%), como un sólido blanco; mp = 217-219 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.91 (s, 4H), 3.79 (s, 8H), 3.47-3.36 (m, 17H), 2.58 (s, 4H), 1.77 (s, 4H), 1.50 (t, 3H), 1.33-1.16 (m, 36H), 0.86 (t, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 66.39, 61.18, 57.53, 51.04, 49.27, 31.86, 29.59, 29.51, 29.47, 29.28, 26.37, 22.96, 22.62, 18.32, 14.04, 9.02.

El compuesto (12,3,2,3,12) ha mostrado excelentes actividades antimicrobianas. Por ejemplo, los valores de CMI (en µM) y la MBEC para cada bacteria se evaluó de la siguiente forma:

Bacteria	CMI	(µM):
S. aureus (SH1000)	0.5	
E. faecalis (OG1RF)	0.5	
E. coli (MC4100)	1	
P. aeruginosa (PA01)	2	
CA-MRSA (USA300-0114)	0.5	
HA-MRSA (ATCC33591)	1	

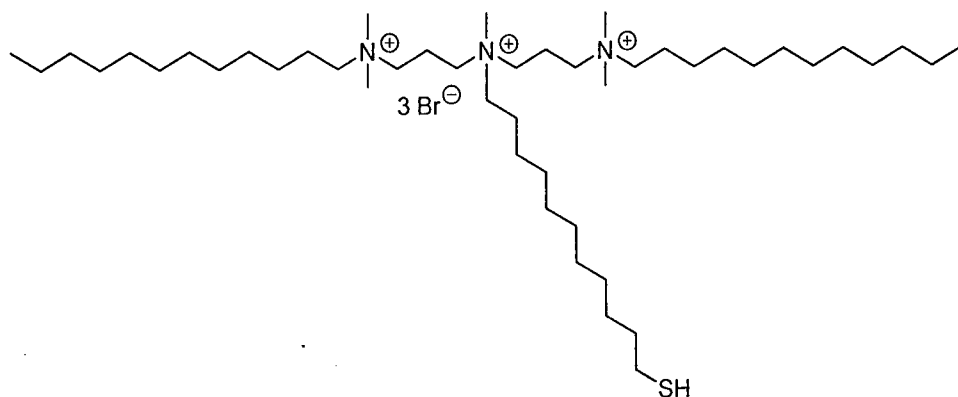
Bacteria	MBECs	(µM):
S. aureus	100	
E. faecalis	100	
USA300-0114	100	
Lysis20:	8	

No se observó resistencia en cultivos líquidos de SH1000 o USA300-0114 (12,3,2,3,12) serialmente pasados con el compuesto (12,3,2,3,12) durante un periodo de al menos 14 días.

4. Compuesto ejemplar (12,3,11-SH,3,12)

Un compuesto ejemplar (12,3,11-SH,3,12), que tiene la siguiente fórmula se preparó de la siguiente forma.

44



5

A una solución de 11-bromo-1-undecantol (0.1250 g, 0.4677 mmol) en acetonitrilo (~1 mL) se adicionó 12,3,0,3,12 (0.3273 g, 0.4538 mmol). La solución incolora resultante se calentó a reflujo en argón por 1 semana. Acetonitrilo de adición (1 mL) se adicionó al matraz de reacción después de 2 días y 3 días para facilitar la disolución. A la mezcla de reacción caliente se adicionaron hexanos fríos (~6 mL), tiempo durante el cual se observó un precipitado amarillento. La filtración a través de un embudo Buchner proporcionó un sólido amorfo amarillento, el cual se lavó con hexanos fríos (~10 mL) para proporcionar 12,3,11-SH,3,12 (0.170 g, 80%) como un sólido amorfo amarillo; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.73 (s, 8H), 3.42 (s, 6H), 3.33-3.27 (m, 15H), 3.09 (s, 1H) 2.45-2.40 (m, 6H), 1.72 (s, 6H), 1.56-1.48 (m, 6H), 1.29-1.19 (m, 46H), 0.81 (t, $J=6.5$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 66.19, 66.02, 64.21, 61.55, 60.92, 58.07, 51.73, 51.18, 50.95, 50.02, 41.56, 33.94, 32.15, 31.83, 29.66, 29.57, 29.27, 28.96, 28.85, 28.27, 26.32, 24.55, 22.88, 22.59, 18.67, 18.29, 14.01; espectro de masa de alta resolución (ESI) m/z 242.2514 ($[\text{M}]^{3+}$; calculado para $[\text{C}_{46}\text{H}_{100}\text{N}_3\text{S}]^{3+}$: 242.2541).

Este compuesto (12,3,11-SH,3,12) ha mostrado excelentes actividades antimicrobianas. Por ejemplo, los valores de CMI (en μM) y la MBEC para cada bacteria se evaluaron de la siguiente

forr Bacteria		CMI (μM):	
5	S. aureus		2
	E. faecalis	2	
	E. coli	2	
	P. aeruginosa	8	
	USA300-0114	2	
	ATCC 33591	2	
10	Bacteria	MBECs (μM):	
	S. aureus		200
	E. faecalis	>200	
	USA300-0114	>200	

Si bien la materia objeto se ha descrito en términos de modalidades ejemplares, ésta no se limita a las mismas. En su lugar, las reivindicaciones adjuntas deben interpretarse de manera amplia, para incluir otras variantes y modalidades, las cuales pueden elaborarse por aquellos expertos en el arte.

25 m y n son números enteros en el intervalo de 1 a 25.

2. La composición antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R_7 , R_8 o R_9 es un alquilo de 2 a 5 átomos de carbono insustituido o sustituido opcionalmente.

5 3. La composición antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_{10} , o R_{11} es H o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

10 4. La composición antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

al menos uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_{10} , or R_{11} es un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono sustituido con un grupo funcional seleccionado a partir del grupo que consiste en -SH, alilo y alilo sustituido.

15 5. La composición antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

X o Y es cloro o bromo.

6. La composición antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

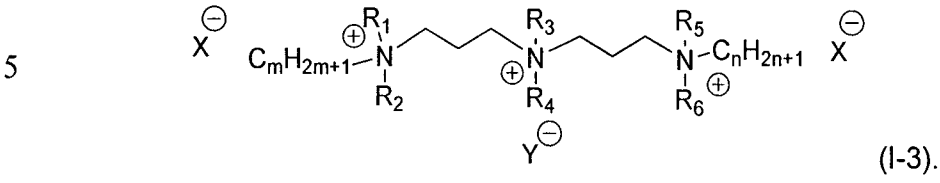
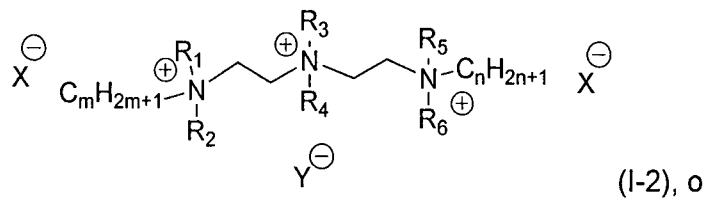
20 m y n son números enteros en el intervalo de 10 a 16.

7. La composición antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

al menos uno de m y n es 12.

25 8. La composición antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la fórmula

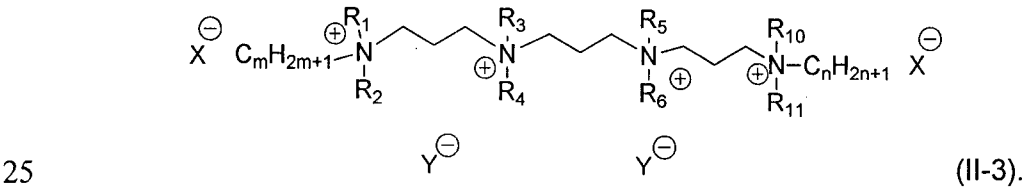
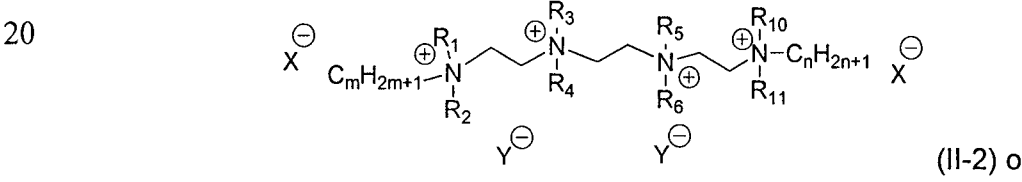
50



9. La composición antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 8, en donde en el compuesto que tiene la fórmula (I-2) o (I-3), al menos uno de R₁ y R₂, y al menos uno de R₃ y R₄, y al menos uno de R₅ y R₆ son metilo.

10 La composición antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 8, en donde en el compuesto que tiene la fórmula (I-3) m y n son 12, uno de R₃ y R₄ se selecciona a partir de un grupo que consiste en etilo, propilo y alilo, y los otros grupos entre R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son metilo.

11 La composición antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la fórmula



SI

12. La composición antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 11, en donde en el compuesto que tiene la fórmula (II-2) o (II-3), al menos uno de R_1 y R_2 , y al menos uno de R_3 y R_4 , y al menos uno de R_5 y R_6 , y al menos uno de R_{10} y R_{11} son metilo.

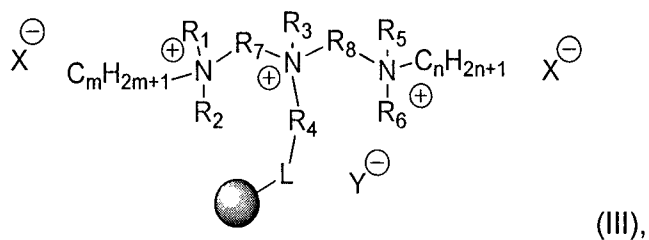
5 13 La composición antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 11, en donde en el compuesto que tiene la fórmula (II-2), m y n son 12, uno de R_3 y R_4 se selecciona a partir de un grupo que consiste en etilo, propilo y alilo, y los otros grupos entre R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_{10} y R_{11} son metilo.

10 14. Un método para elaborar la composición antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende mezclar una cantidad efectiva de un compuesto que tiene la fórmula (I) o (II) y un portador.

15 15. Un método para matar o inhibir el crecimiento microbiano, que comprende aplicar una composición antimicrobiana de la reivindicación 1 que comprende un compuesto que tiene la fórmula (I) o (II).

16. El método de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la composición antimicrobiana o el compuesto se usa para matar o
20 inhibir el crecimiento de al menos un grupo de microorganismos seleccionados a partir del grupo que consiste en bacterias, virus, levaduras, hongos y protozoarios; o para inhibir la formación de una película biológica o erradicar una película biológica preestablecida.

25 17. Una película o recubrimiento que comprende un compuesto



5 en donde L es un enlace que comprende a grupo funcional.

19. La película o recubrimiento de acuerdo con la reivindicación 18, en donde R4 es un grupo metileno sustituido opcionalmente con un grupo funcional seleccionado a partir del grupo que consiste en -OH, -OR', -NH₂, -NHR', -NR'₂, -SH, -SR', -O-C(O)R',
10 -C(O)R', -CF₃, y -OCF₃;

20. La película o recubrimiento de acuerdo con la reivindicación 17, en donde

R₇, R₈ o R₉ es un alquilo de 2 a 5 átomos de carbono insustituido o sustituido opcionalmente.

15 21. La película o recubrimiento de acuerdo con la reivindicación 17, en donde

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₁₀, o R₁₁ es H o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

22. La película o recubrimiento de acuerdo con la
20 reivindicación 17, en donde

al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₁₀, or R₁₁ es un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono sustituido con un grupo funcional seleccionado a partir del grupo que consiste en -SH, alilo y alilo sustituido.

25 23. La película o recubrimiento de acuerdo con la

reivindicación 17, en donde

X o Y es cloro o bromo.

24. La película o recubrimiento de acuerdo con la reivindicación 17, en donde

5 m y n son números enteros en el intervalo de 10 a 16.

25. La película o recubrimiento de acuerdo con la reivindicación 17, en donde

al menos uno de m y n es 12.

RESUMEN

La presente invención proporciona una composición antimicrobiana que incluye un compuesto anifilico policationico y el
5 método para producir y el método para usar tal compuesto o composición. El compuesto tiene la fórmula (I) o (II) $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_{10},$ o R_{11} es H o un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono insustituido o sustituido opcionalmente con un grupo funcional tal como -OH, -OR', -NH₂, -NHR', -NR'₂, -N-C(O)R', -N-C(O)CR'=CR', -
10 SH, -SR', -O-C(O)R', -C(O)R', -CF₃, -OCF₃, halógeno, bencilo, o-vinilbencilo, m-vinilbencilo, p-vinilbencilo, fenilo, alilo y alilo sustituido. R_7, R_8 o R_9 es un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono insustituido o sustituido opcionalmente con un grupo funcional tal como -OH, -OR', -NH₂, -NHR', -NR'₂, -SH, -SR', -O-C(O)R', -C(O)R', -
15 CF₃, y -OCF₃, R' es H o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. X o Y es un halógeno, m y n son números enteros en el intervalo de 1 a 25.

76
56

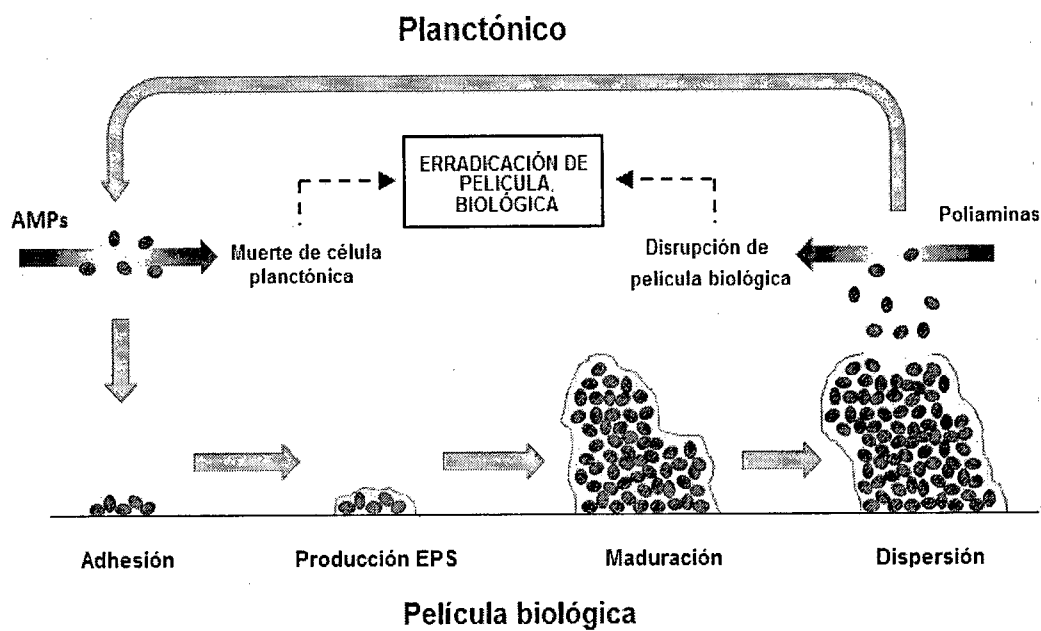


FIG. 1



FIG. 2

50
58

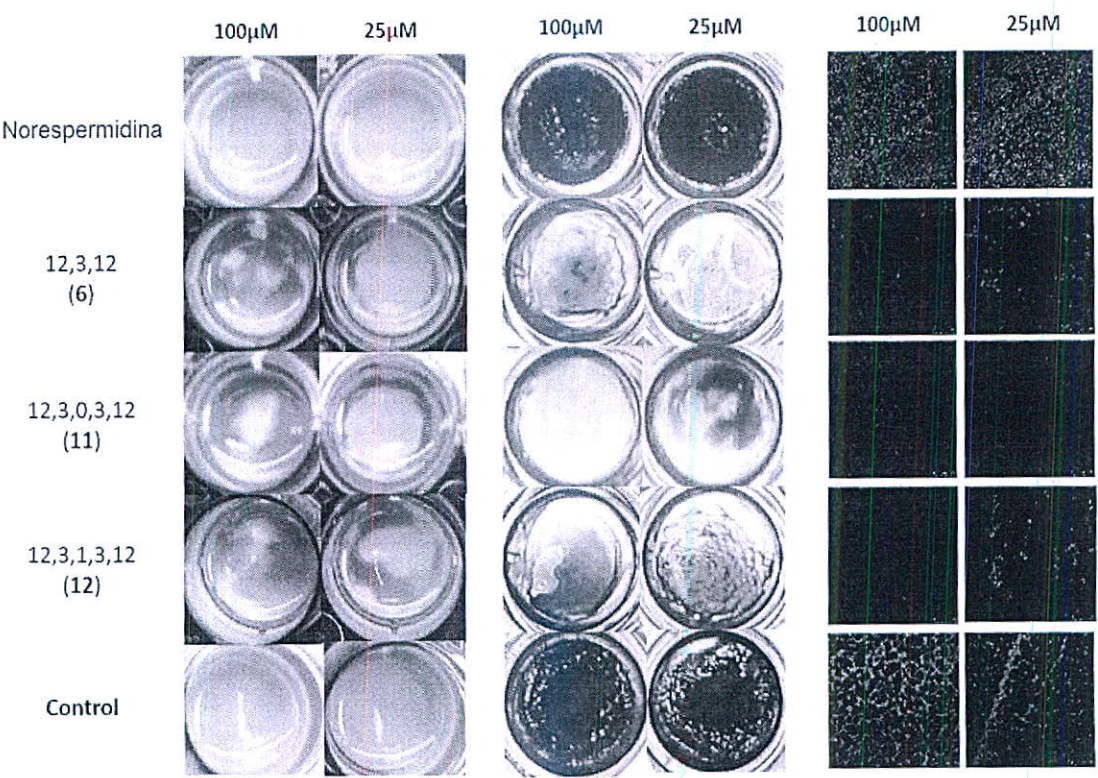


FIG. 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

59

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s): **TEMPLE UNIVERSITY OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION; VILLANOVA UNIVERSITY**(72) Inventor(es): **WUEST, William; MINBIOLE, Kevin, Patrick**(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		62/039,265		19/08/2014		US
		61/900,037		05/11/2013		US
		62/059,216		03/10/2014		US

(85) Fecha límite inicio fase nacional **05/06/2016**

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **05/11/2014**No. de solicitud **PCT/US2014/064122**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **14/05/2015**No. Publicación **WO2015/069764 A1**(54) Título: **ANFÍFILOS POLICATIÓNICOS COMO AGENTES ANTIMICROBIANOS**

(57) Resumen: Composición antimicrobiana que incluye un compuesto anfifílico policatiónico y el método para producir y el método para usar tal compuesto o composición. El compuesto tiene la fórmula (I) o (II) R1, R2, R3, R4, R5, R6, R10, o R11 es H o un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono insustituido o sustituido opcionalmente con un grupo funcional tal como -OH, -OR', -NH2, -NHR', -NR'2, -N-C(O)R', -N-C(O)CR'=CR', -SH, -SR', -O-C(O)R', -C(O)R', -CF3, -OCF3, halógeno, bencilo, o-vinilbencilo, m-vinilbencilo, p-vinilbencilo, fenilo, alilo y alilo sustituido. R7, R8 o R9 es un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono insustituido o sustituido opcionalmente con un grupo funcional tal como -OH, -OR', -NH2, -NHR', -NR'2, -SH, -SR', -O-C(O)R', -C(O)R', -CF3, y -OCF3, R' es H o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. X o Y es un halógeno, m y n son números enteros en el intervalo de 1 a 25.

CONTINUA AL RESPALDO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

60

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante (s) **TEMPLE UNIVERSITY OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION; VILLANOVA UNIVERSITY**

(72) Inventor(es) **WUEST, William; MINBIOLE, Kevin, Patrick**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		62/039,265		19/08/2014		US
		61/900,037		05/11/2013		US
		62/059,216		03/10/2014		US

(85) Fecha inicio fase nacional: **05/06/2016**

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **05/11/2014**

No. de solicitud **PCT/US2014/064122**

(87) Publicación internacional

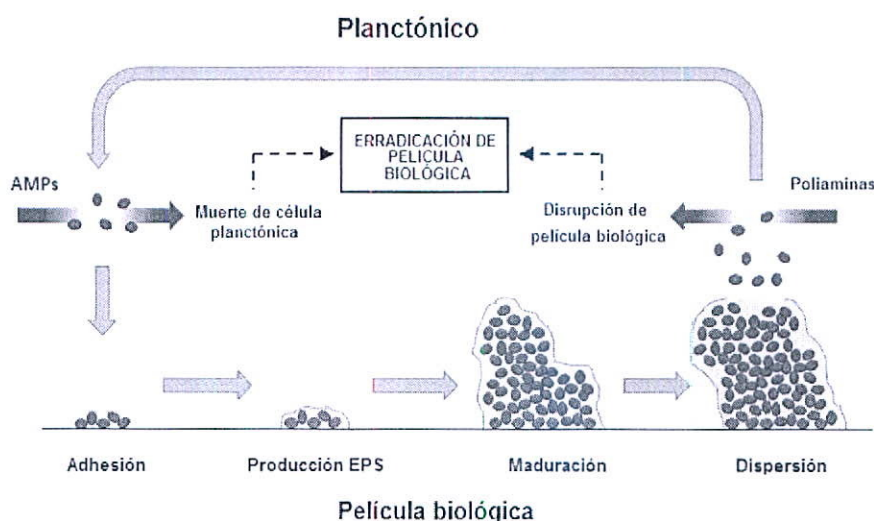
Fecha: **14/05/2015** Fecha (dd/mm/aa)

N° publicación: **WO2015/069764 A1**

(54) Título: **ANFÍFILOS POLICATIONÍCOS COMO AGENTES ANTIMICROBIANOS**

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud:		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) TEMPLE UNIVERSITY OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION; VILLANOVA UNIVERSITY (72) Inventor(es) WUEST, William MINBIOLE, Kevin, Patrick (74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	
(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) Pais	62/039,265 61/900,037 62/059,216 19/08/2014 05/11/2013 03/10/2014 US US US	(85) Fecha limite inicio fase nacional: 05/06/2016 Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud 05/11/2014 No. de solicitud: PCT/US2014/064122	
		(87) Publicación Internacional 14/05/2015 (dd/mm/aa) N° publicación: WO2015/069764 A1	
(54) Titulo: ANFÍFILOS POLICATIÓNICOS COMO AGENTES ANTIMICROBIANOS			

Composición antimicrobiana que incluye un compuesto anifífilico policatiónico y el método para producir y el método para usar tal compuesto o composición. El compuesto tiene la fórmula (I) o (II) R1, R2, R3, R4, R5, R6, R10, o R11 es H o un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono insustituido o sustituido opcionalmente con un grupo funcional tal como -OH, -OR', -NH2, -NHR', -NR'2, -N-C(O)R', -N-C(O)CR'=CR', -SH, -SR', -O-C(O)R', -C(O)R', -CF3, -OCF3, halógeno, bencilo, o-vinilbencilo, m-vinilbencilo, p-vinilbencilo, fenilo, alilo y alilo sustituido. R7, R8 o R9 es un alquilo de 1 a 12 átomos de carbono insustituido o sustituido opcionalmente con un grupo funcional tal como -OH, -OR', -NH2, -NHR', -NR'2, -SH, -SR', -O-C(O)R', -C(O)R', -CF3, y -OCF3, R' es H o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. X o Y es un halógeno, m y n son números enteros en el intervalo de 1 a 25.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

62



RECIBO DE CAJA

No. 16 - 0046688

Bogotá D.C., Mayo 13 de 2016 - 10:14:57

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA

NI 800.020.909

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	495333086	13/05/2016	5.192.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	80.000.00	80.000.00
			\$80.000.00

SON: **OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 16-142381-00000-0000

Fecha: 2016-05-31 16:37:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCF
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 13 de 2016 - 10:15:00

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

63



RECIBO DE CAJA

No. 16 - 0053521

Bogotá D.C., Mayo 31 de 2016 - 15:04:43

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA

NI 800.020.909

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	693519912	31/05/2016	4.212.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
15 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	40.000.00	600.000.00
			\$600.000.00

SON: **SEISCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 16-142381- -00000-0000

Fecha: 2016-05-31 16:37:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCF
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 31 de 2016 - 15:04:45



No. 16-142381- -00000-0000

Fecha: 2016-05-31 16:37:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCOF
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

Industria y C
 SUPERINTENDENCIA

EQUEO
 IEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐