



No. 16-142386- -00000-0000

Fecha: 2016-05-31 16:39:31

Dep. 2020 DIR.NUEVASCF

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 85

**Industria y Comercio****SUPERINTENDENCIA**88
66*Delegatura de Propiedad Industrial**División de Nuevas Creaciones***SOLICITUD****PATENTE DE INVENCION****PCT- FASE NACIONAL**

21. EXPEDIENTE No. _____

22. TITULO **ANFÍFILOS BISCATIÓNICOS Y TRISCATIÓNICOS
COMO AGENTES ANTIMICROBIANOS**CLASIFICACION
INTERNACIONALSOLICITANTES **TEMPLE UNIVERSITY OF THE COMMONWEALTH
SYSTEM OF HIGHER EDUCATION;
VILLANOVA UNIVERSITY**DOMICILIO **PHILADELPHIA, PENSILVANIA, ESTADOS UNIDOS
DE AMERICA**APODERADO **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

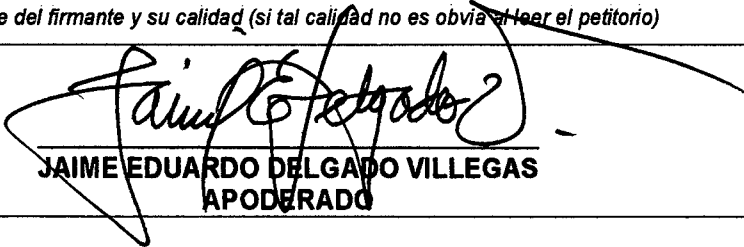
Bogotá, D.C.,

16-142386.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 16-142386- -00000-0000 Fecha: 2016-05-31 16:39:31 Tra. 11 PATENTE I/II Act. 411 PRESENTACION Dep. 2020 DIR. NUEVAS C. Eve: 378 FASE NACIONAL I Folios 85 88 cción
---	---

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/US2014/064114	Fecha 05/11/2014
Publicación Internacional No.		WO2015/069760 A1	Fecha 14/05/2015
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
ANFÍFILOS BISCATIÓNICOS Y TRISCATIÓNICOS 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 PAÍS 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 PENSILVANIA		WALLINGFORD MEDIA	114 Governors Drive, PA 19086 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	61/900,037 05/11/2013

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: 80 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 48 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 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 BISCATIÓNICOS Y TRISCATIÓNICOS 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, dicha aplicación se incorpora en la presente expresamente mediante su completa referencia.

10 **Campo de la invención**

- 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 biscatiónico o triscatiónico, así como un método de uso de
15 dicho anfífilo para uso antimicrobiano.

Antecedentes de la invención

- La preparación de agentes químicos para contrarrestar la propagación de patógenos humanos ha sido un reto mucho antes de
20 que se acuñara el término de química médica. A partir de la 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
25 hace que la investigación continua respecto a los compuestos

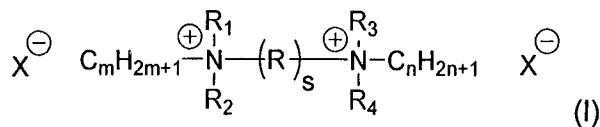
antimicrobianos siga siendo crucial.

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 alcance o significado de las reivindicaciones.

La presente descripción proporciona una composición antimicrobiana que comprende un compuesto el cual es un anfífilo biscatiónico o triscatiónico y un método para elaborar dicha composición antimicrobiana, así como el 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 infección microbiana; o para matar, erradicar o dispersar películas biológicas bacterianas preestablecidas (es decir, de uso de antipelícula bacteriana).

En algunas modalidades, la presente descripción 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



en donde:

R es un grupo metileno 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', -

5 CF₃, y -OCF₃,

s es un entero en el intervalo de 1 a 6,

R₁, R₂, R₃ o R₄ es 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, -

10 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,

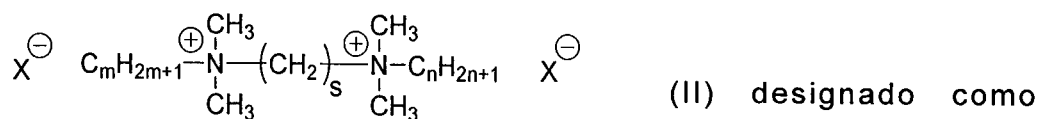
X es un halógeno (en la forma de anión),

m y n son enteros en el intervalo de 5 a 25, y

m no es igual a n.

15 Por ejemplo, en algunas modalidades R es un grupo metileno y s es un entero en el intervalo de 2 a 5. R₁, R₂, R₃ o R₄ es un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y X es flúor, cloro, bromo o yodo, tosilato, citrato o cualquier anión adecuado o combinaciones de los mismos.

20 En algunas modalidades, la composición antimicrobiana comprende un compuesto que tiene la fórmula



compuesto halogenuro (m, s, n), en donde s es un entero en el
25 intervalo de 1 a 6, X es un halógeno en la forma de anión, m y n son

enteros en el intervalo de 5 a 25, y m no es igual a n. Por ejemplo, s es un entero en el intervalo de 2 a 5, y X es cloro o bromo (en la forma de ion cloruro o bromuro) en algunas modalidades. El compuesto que tiene la fórmula (II) es un halogenuro bi(amonio
5 cuaternario) que tiene una estructura asimétrica.

En algunas modalidades, $m + n$ está en el intervalo de 18 a 36 y la diferencia entre m y n está en el intervalo de 1 a 10. El compuesto que tiene la fórmula (II) designado como compuesto halogenuro (m, s, n) puede ser un bromuro y puede seleccionarse a
10 partir del grupo que consiste en: compuesto (20, 2, 16), compuesto (20, 2, 14), compuesto (20, 2, 14), compuesto (20, 2, 10), compuesto (20, 2, 8), compuesto (20, 2, 6), compuesto (18, 2, 16), compuesto (18, 2, 14), compuesto (18, 2, 12), compuesto (18, 2, 10), compuesto (16, 2, 8), compuesto (14, 2, 12), compuesto (14, 2, 10), compuesto
15 (14, 2, 8), compuesto (12, 2, 10), compuesto (12, 2, 8), compuesto (13, 2, 10), compuesto (13, 2, 10) y compuesto (10, 2, 8).

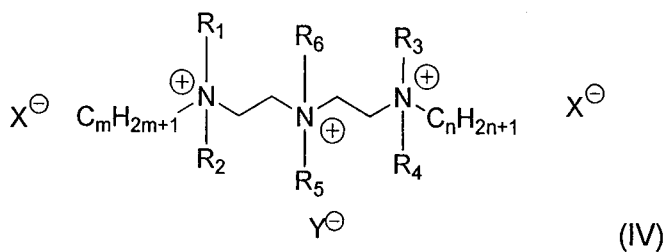
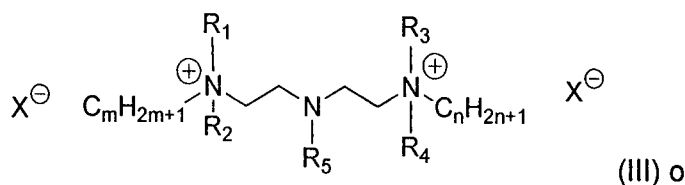
En algunas modalidades, $m + n$ está en el intervalo de 20 a 24. La diferencia entre m y n está en el intervalo de 1 a 8. El compuesto que tiene la fórmula (II) designado como un compuesto halogenuro
20 (m, s, n) puede ser un bromuro y puede seleccionarse a partir del grupo que consiste en: compuesto (16, 2, 8), compuesto (14, 2, 10), compuesto (14, 2, 8), compuesto (12, 2, 10), compuesto (12, 2, 8), compuesto (13, 2, 10) y compuesto (11, 2, 10).

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona
25 una composición antimicrobiana que comprende un compuesto que

tiene la fórmula (I) como se describe así como un portador tal como un solvente. La composición antimicrobiana también puede comprender otros ingredientes y aditivos. En algunas modalidades, el compuesto que tiene la fórmula (I) en dicha composición antimicrobiana es un compuesto que tiene la fórmula (II) designada como compuesto halogenuro (m, s, n) como se describe.

La presente descripción también proporciona un método para elaborar una composición antimicrobiana que comprende mezclar un compuesto el cual tiene la fórmula (I) y un portador tal como un solvente. En algunas modalidades, dicho método comprende mezclar un portador u otros ingredientes y un compuesto que tiene la fórmula (II) designado como compuesto halogenuro (m, s, n) como se describe.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona una composición antimicrobiana, que comprende una cantidad efectiva de un compuesto que tiene la fórmula:



en donde:

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 o R_6 es 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',
5 -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 (en la forma de anión) y

m y n son enteros en el intervalo de 5 a 25.

En algunas modalidades, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 o R_6 es H o un
10 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono insustituido (por ejemplo, metilo).
X o Y es flúor, cloro, bromo, yodo, tosilato, citrato o cualquier anión adecuado o combinaciones de los mismos. m puede ser igual a n, o m no es igual a n. en algunas modalidades, m y n pueden ser enteros en el intervalo de 10 a 14.

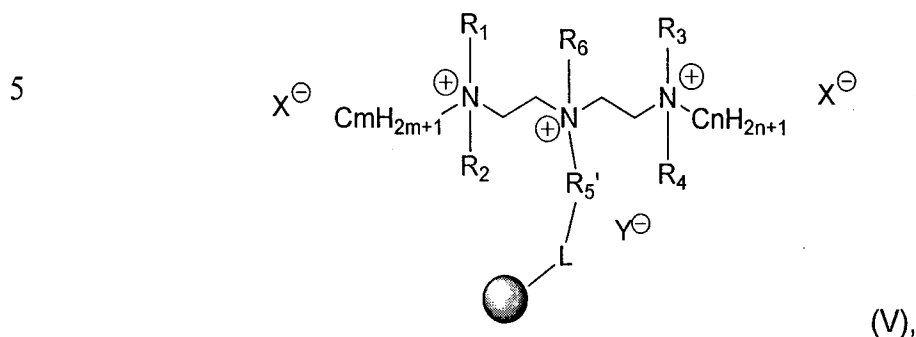
15 En algunas modalidades, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 o R_6 es metilo, X es bromo, Y es yodo y el compuesto que tiene la fórmula (III) o (IV) es designado, respectivamente, como compuesto (m, 2, 0, 2, n) o (m, 2, 1, 2, n). El compuesto que tiene la fórmula (III) o (IV) puede seleccionarse a partir del grupo que consiste en compuesto (10, 2, 0,
20 2, 10), compuesto (11, 2, 0, 2, 11), compuesto (12, 2, 0, 2, 12), compuesto (13, 2, 0, 2, 13), compuesto (14, 2, 0, 2, 14), compuesto (10, 2, 0, 2, 11), compuesto (10, 2, 0, 2, 12), compuesto (10, 2, 0, 2, 13), compuesto (10, 2, 0, 2, 14), compuesto (11, 2, 0, 2, 12), compuesto (11, 2, 0, 2, 13), compuesto (11, 2, 0, 2, 14), compuesto
25 (12, 2, 0, 2, 13), compuesto (12, 2, 0, 2, 14), compuesto (13, 2, 0, 2,

14), compuesto (10, 2, 1, 2, 10), compuesto (11, 2, 1, 2, 11),
compuesto (12, 2, 1, 2, 12), compuesto (13, 2, 1, 2, 13), compuesto
(14, 2, 1, 2, 14), compuesto (10, 2, 1, 2, 11), compuesto (10, 2, 1, 2,
12), compuesto (10, 2, 1, 2, 13), compuesto (10, 2, 1, 2, 14),
5 compuesto (11, 2, 1, 2, 12), compuesto (11, 2, 1, 2, 13), compuesto
(11, 2, 1, 2, 14), compuesto (12, 2, 1, 2, 13), compuesto (12, 2, 1, 2,
14) y compuesto (13, 2, 1, 2, 14).

La presente descripción también proporciona un método para
elaborar una composición antimicrobiana que comprende mezclar
10 una cantidad efectiva de un compuesto que tiene la fórmula (III) o
(IV) y un portador. La composición antimicrobiana también puede
comprender otros ingredientes y aditivos. La presente descripción
también proporciona un método para usar la composición que
comprende un compuesto que tiene la fórmula (III) o (IV) como se
15 describe para uso antimicrobiano. El compuesto o la composición 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. El método puede
también comprender matar o dispersar películas biológicas
20 preestablecidas (es decir, uso de antipelícula biológica). El método
puede comprender formar una película o recubrimiento que
comprende la composición antimicrobiana, la cual a su vez
comprende un compuesto que tiene la fórmula (III) o (IV), que puede
ser injertada en una superficie sólida.

25 En otro aspecto, la presente descripción proporciona una

película o recubrimiento que comprende un compuesto que tiene la fórmula (III) o (IV) injertado en una superficie sólida que tiene una estructura:



10 en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 o R_6 es 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,

15 R_5' es una fracción química de alquileo 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, y

20 m y n son enteros en el intervalo de 5 a 25, y

L es un enlace que comprende a grupo funcional.

En algunas modalidades, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 o R_6 es H o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono insustituido tal como metilo; R_5' es un alquileo de 1 a 4 átomos de carbono; y X o Y es flúor, cloro, bromo, yodo, tosilato, citrato y cualquier anión adecuado o combinaciones

25

de los mismos. m puede ser igual a, o diferente a n. m y n pueden ser enteros en el intervalo de 10 a 14. Por ejemplo, R₁, R₂, R₃, R₄ o R₆ es metilo, R₅' es metileno, X es bromo, e Y es yodo. L puede comprender al menos uno de -NH-CO-, -C(O)- y un grupo alquileo.

- 5 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 bacterias, virus, levaduras, hongos y protozoarios; o para matar o dispersar películas biológicas preestablecidas.

10

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
- 15
- 20 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.

25 **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 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 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 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 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
5 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
10 enfermedad o infección. Las aplicaciones pueden incluir tanto usos antimicrobianos *in vitro* e *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
15 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 erradicar o dispersar una película biológica preestablecida.

20 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 4 átomos
25 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 4.

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.

La presente descripción proporciona una composición antimicrobiana que comprende un compuesto el cual es un anfífilo biscatiónico o triscatiónico y un método para elaborar dicha 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.

1. Halogenuro bi(amonio cuaternario) asimétrico:

Los anfífilos catiónicos tienen una trayectoria en tratar de resolver la resistencia bacteriana, resaltada por la introducción del cloruro de benzalconio (cloruro de N-alquil-N-bencil-N,N-dimetilamonio) en la década de 1930, así como la formulación de esta serie de estructuras en agentes comercialmente importantes

tales como los productos de la marca LYSOL®.

Los anfífilos catiónicos pueden considerarse como disruptores de la membrana, capitalizando las interacciones electrostáticas con la membrana celular bacteriana predominantemente aniónica, 5 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 ha sugerido que este mecanismo puede ser mínimamente susceptible a resistencia bacteriana. Otros mecanismos de acción se han identificado, incluyendo la 10 internalización de anfífilos en células bacterianas.

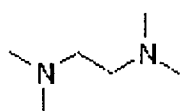
Una preocupación para el desarrollo de los agentes antimicrobianos es la economía de la preparación. Varios anfífilos catiónicos se benefician del fácil ensamble. Los péptidos antimicrobianos y las imitaciones sintéticas de los mismos 15 (SMAMPs), un grupo promisorio de estructuras que generalmente sirven como anfífilos catiónicos, son algunas veces un reto para obtener y preparar, de modo que son necesarias mejoras en esta área. De este modo, los inventores de la presente descripción han elegido buscar la preparación de antimicrobianos anfífilicos potentes 20 con altos niveles de economía de átomo, utilizando preparaciones de usos amigables y breves.

El programa de investigación de los inventores pretende desarrollar anfífilos de multicabeza (policefálicos) para optimizar la acción antibacteriana. Un enfoque en la disposición asimétrica de 25 las cadenas de alquilo alrededor de un núcleo de bis-amonio

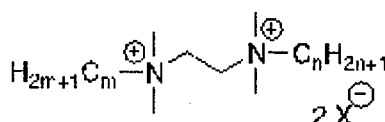
fácilmente accesible ha conducido a una preparación simple y eficiente de una serie de anfífilos con una actividad micromolar baja. Por ejemplo, empezar con 4,4'-bipiridina, los inventores prepararon anfífilos simétricos y asimétricos. Primero, la bioactividad pico en un número óptimo de carbonos de alquilo en los colas no polares, aproximadamente de 22 a 24 de carbonos de la cadena lateral. Menos importante fue la naturaleza del contraión. Finalmente, las cantidades modestas de asimetría observadas para asegurar una buena solubilidad de anfífilos con cadenas de alquilo largas.

En algunas modalidades, una serie de estructuras de bis-amina rápidamente disponibles se eligen como un núcleo sintético. Por ejemplo, una bis-amina como un material de inicio es *N,N,N',N'*-tetrametil etilendiamina (TMEDA), que está disponible a un costo de aproximadamente \$20/mol. Las estructuras análogas con una distancia de enlace incrementada entre las aminas, así como también aquellas con un número incrementado de aminas tales como espermidina y espermina, están también disponibles a un costo razonable. Las estructuras de TMEDA, derivadas de espermidina, espermina, y no espermidina se muestran en el esquema 1. Algunas modalidades también se compararon con los derivados que no son espermidina respecto a su habilidad antimicrobiana.

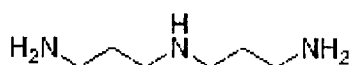
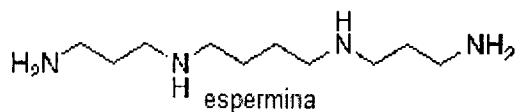
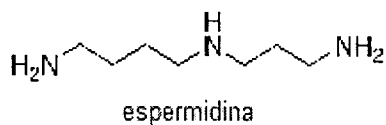
Esquema 1.



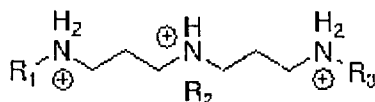
TMEDA



derivados de TMEDA



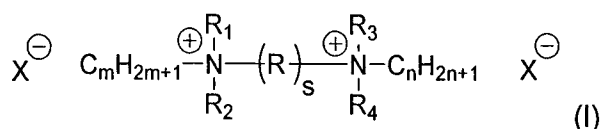
norespermidina



5

Algunas modalidades proporcionan 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

10



en donde R es un grupo metileno 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,

15

s es un entero en el intervalo de 1 a 6,

R₁, R₂, R₃ o R₄ es 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,

20

R' es H o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

X es un halógeno (en la forma de anión),

cada uno de m y n son enteros en el intervalo de 5 a 25, y m no es igual a n.

25

Por ejemplo, en algunas modalidades R es un grupo metileno y s es un entero en el intervalo de 2 a 5. R₁, R₂, R₃ o R₄ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y X es flúor, cloro, bromo, yodo, tosilato, citrato, cualquier anión adecuado o cualquier combinación de los mismos. El compuesto que tiene la fórmula (I) es un halogenuro bi(amonio cuaternario), asimétrico debido a que m no es el mismo que n. El halogenuro puede ser fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro o cualquier combinación de los mismos. En algunas modalidades, se prefiere una asimetría moderada. La diferencia entre m y n puede estar en el intervalo de 1 a 8.

En algunas modalidades, la composición antimicrobiana comprende un compuesto que tiene la fórmula

$$X^{\ominus} \quad C_mH_{2m+1}-\overset{\oplus}{N}\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CH_3 \end{matrix}-(CH_2)_s-\overset{\oplus}{N}\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CH_3 \end{matrix}-C_nH_{2n+1} \quad X^{\ominus}$$
 (II) designado como compuesto halogenuro (m, s, n), en donde s es un entero en el intervalo de 1 a 6, X es un halógeno o una combinación de los mismos, m y n son enteros en el intervalo de 5 a 25, y m no es igual a n. El compuesto que tiene la fórmula (II) es un halogenuro bi(amonio cuaternario) que tiene una estructura asimétrica. Por ejemplo, s es un entero en el intervalo de 2 a 5, y X es cloro o bromo (en la forma de ion cloruro o bromuro).

Los números de los átomos de carbono m y n puede estar en diferentes combinaciones. Por ejemplo, en algunas modalidades, m + n está en el intervalo de 18 a 36 y la diferencia entre m y n está en

el intervalo de 1 a 10. El compuesto que tiene la fórmula (II) designado como compuesto halogenuro (m, s, n) puede ser un bromuro. Los ejemplos de dicho compuesto incluyen, pero no se limitan a compuesto (20, 2, 16), compuesto (20, 2, 14), compuesto
5 (20, 2, 14), compuesto (20, 2, 10), compuesto (20, 2, 8), compuesto (20, 2, 6), compuesto (18, 2, 16), compuesto (18, 2, 14), compuesto (18, 2, 12), compuesto (18, 2, 10), compuesto (16, 2, 8), compuesto (14, 2, 12), compuesto (14, 2, 10), compuesto (14, 2, 8), compuesto (12, 2, 10), compuesto (12, 2, 8), compuesto (13, 2, 10), compuesto
10 (13, 2, 10), compuesto (10, 2, 8), así como combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, $m + n$ está en el intervalo de 20 a 24. El compuesto que tiene la fórmula (II) puede tener una asimetría moderada. Por ejemplo, la diferencia entre m y n puede estar en el
15 intervalo de 1 a 8. El compuesto que tiene la fórmula (II) designado como compuesto halogenuro (m, s, n) puede ser un bromuro. Los ejemplos de un compuesto de bromuro adecuado incluyen, pero no se limitan a: compuesto (16, 2, 8), compuesto (14, 2, 10), compuesto (14, 2, 8), compuesto (12, 2, 10), compuesto (12, 2, 8), compuesto
20 (13, 2, 10) y compuesto (11, 2, 10).

Las composiciones antimicrobianas descritas pueden usarse 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. El método
25 descrito que comprende "aplicar" una composición antimicrobiana

puede incluir pulverizar la composición antimicrobiana en un área, limpiar una superficie sólida con la composición antimicrobiana o administrar una composición a un sujeto humano o animal, así como otros métodos de aplicación adecuados y combinaciones de los mismos. El método puede usarse para la prevención de condiciones infecciosas o ser usado como un método para tratar condiciones infecciosas con la composición antimicrobiana proporcionada en la descripción. El método puede también usarse para matar, erradicar o dispersar películas biológicas preestablecidas (es decir, uso de antipelícula biológica).

En algunas modalidades, la presente descripción también proporciona una composición antimicrobiana que comprende un compuesto que tiene la fórmula (I) como se describe así como un portador tal como un solvente. La composición antimicrobiana también puede comprender otros ingredientes y aditivos. En algunas modalidades, el compuesto que tiene la fórmula (I) en dicha composición antimicrobiana es un compuesto que tiene la fórmula (II) designada como compuesto halogenuro (m, s, n) como se describe. 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, pero no se limitan a un solvente. Los ejemplos de otros aditivos incluyen, 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

acuados (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
5 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 elaborar una composición antimicrobiana que comprende mezclar un
10 compuesto el cual tiene la fórmula (I) y un portador tal como un solvente. En algunas modalidades, dicho método comprende mezclar un portador u otros ingredientes y un compuesto que tiene la fórmula (II) designado como compuesto halogenuro (m, s, n) como se describe.

15

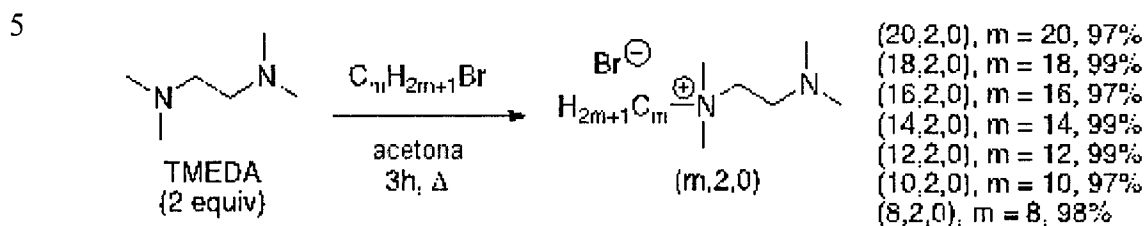
Ejemplos:

Se han preparado una serie de derivados de TMEDA bis alquilados, asimétricos. Dichos derivados de TMEDA bis alquilados, asimétricos muestran actividades antimicrobianas poderosas.

20 La monoalquilación de los TMEDA puede alcanzarse en una forma sencilla y económica atómicamente, con exposición de un exceso modesto (2 equivalentes molares) de la bisamina a una variedad de bromuros de alquilo en las condiciones casi libres de solvente (esquema 2). La simple remoción del exceso de TMEDA al
25 vacío conduce a un producto cristalino monoalquilado

sustancialmente puro (>98%), que es designado como compuesto (m,2,0), en rendimientos prácticamente cuantitativo, sin preparativos o cromatografía.

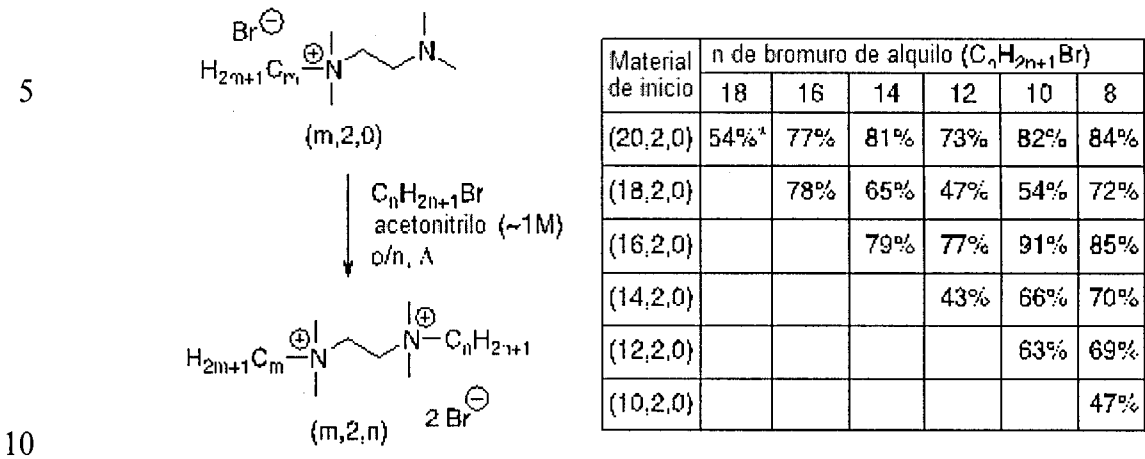
Esquema 2.



La exposición posterior a un bromuro de alquilo diferente,
10 nuevamente en condiciones de reacción limpia (~1M en acetonitrilo),
seguido por filtración, conduce a mejores rendimientos (~40-90%) de
los anfífilos biscatiónicos, asimétricos deseados, designados como
(m,2,n), como se muestra en el esquema 3. El esquema 3 muestra la
ruta y rendimientos de preparación sintética de los derivados de
15 TMEDA bis-alquilados, asimétricos. El asterisco indica un
compuesto no soluble en agua. La recrystalización se llevó a cabo
de manera necesaria para asegurar la pureza >98% del compuesto,
como se determinó mediante NMR y LCMS (por sus siglas en inglés).
Se ha encontrado que es operacionalmente ventajoso iniciar con los
20 compuestos monocatiónicos de cadena más larga la instalación de la
segunda cadena, es decir, preparar (20,2,10) a partir de (20,2,0) y
no a partir de (10,2,0). Esto posiblemente refleja la naturaleza
higroscópica de los compuestos de cadena más pequeña. Un
compuesto de gran tamaño (20,2,18) que tiene una escasa
25 solubilidad en agua, no fue de este modo evaluado respecto a su

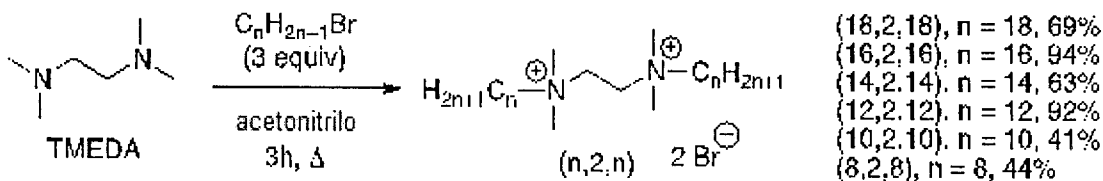
bioactividad.

Esquema 3.



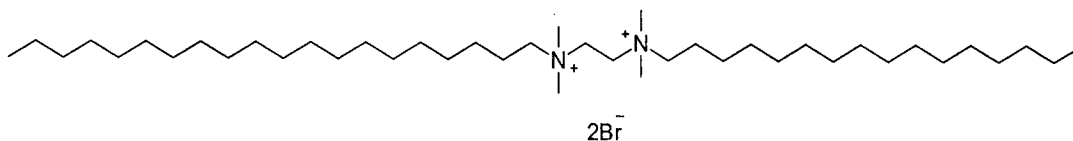
alquilados simétricos (gemini). De este modo, la exposición a TMEDA al exceso de bromuro de alquilo (equivalente 3) en acetonitrilo, seguido por la filtración, conduce a compuestos (n,2,n), los cuales fueron cristalizados según fue necesario.

5 Esquema 5.



La preparación de algunos compuestos ejemplares, así como
10 compuestos comparativos se describe a continuación.

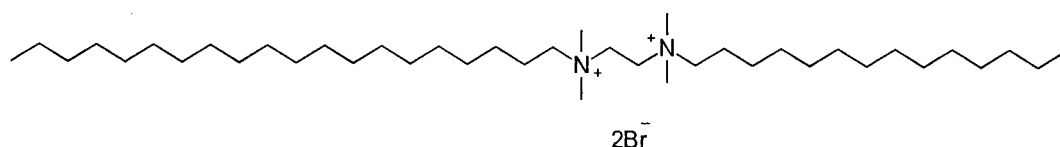
Compuesto bromuro (20,2,16):



15 Se adicionó 1-bromohexadecano (0.58 mL, 1.9 mmol) a una solución de (20, 2, 0) (300 mg, 0.629 mmol) en CH_3CN (0.40 mL). La solución clara resultante se calentó a reflujo con agitado durante 3 horas; y se dejó enfriar a temperatura ambiente (RT, por sus siglas en inglés), se observó un sólido amarillo. Se adicionó acetona fría
20 (~9 mL) a la mezcla de reacción a RT, la cual se enfrió a $0^\circ C$, conduciendo a un precipitado blanco. La filtración a través de un embudo Buchner proporcionó un sólido blancuzco, el cual se lavó con acetona fría (~4 mL) y, posteriormente, hexanos (~4 mL). El sólido blancuzco se recrystalizó a partir de CH_2Cl_2 (~10 mL)
25 proporcionando (20,2,16) (192 mg, 39%) como un polvo blanco: mp

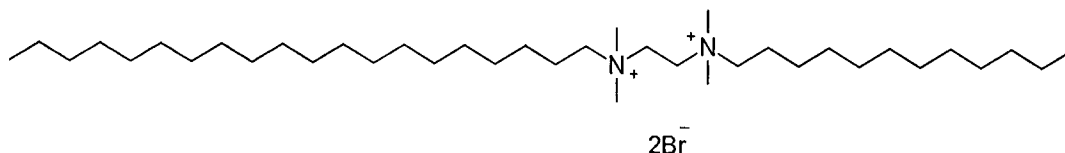
193.0-196.0 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.77 (s, 4H), 3.74-3.68 (m, 4H), 3.49 (s, 12H), 1.79 (br s, 4H), 1.39-1.25 (m, 60H), 0.88 (t, J = 6.0 Hz, 6 H); espectro de masa de baja resolución (ESI) m/z 311.6 [M^{2+} ; calculado para $\text{C}_{42}\text{H}_{90}\text{N}_2$: 311.36].

5 Compuesto bromuro (20,2,14):



Se adicionó 1-bromotetradecano (0.15 mL, 0.63 mmol) a una
 10 solución de (20, 2, 0) (300 mg, 0.629 mmol) en CH_3CN (0.63 mL). La
 solución clara resultante se calentó a reflujo con agitado por 19
 horas, durante dicho tiempo se observó un color amarillo. Se
 adiciono acetona fría (~9 mL) a la mezcla de reacción caliente, y
 dicha mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, lo que condujo a un
 15 precipitado de color 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
 (20,2,14) (385 mg, 81%) como un polvo blanco: mp 194.0-198.0 °C;
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.82 (s, 4H), 3.76-3.68 (m, 4H), 3.50 (s,
 20 12H), 1.77 (br s, 4H), 1.44-1.22 (m, 56H), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 6H);
 espectro de masa de baja resolución (ESI) m/z 297.6 [M^{2+} ; calculado
 para $\text{C}_{40}\text{H}_{86}\text{N}_2$: 297.34].

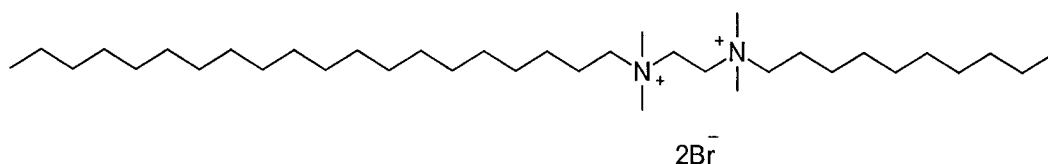
Compuesto bromuro (20,2,12):



25

Se adicionó 1-bromododecano (0.15 mL, 0.62 mmol) a una solución de (20,2,0) (300 mg, 0.629 mmol) en CH₃CN (0.63 mL). La solución clara resultante se calentó a reflujo con agitado por 19 horas, durante dicho tiempo se observó un sólido amarillo. Se
 5 adiciono acetona fría (~9 mL) a la mezcla de reacción caliente, y dicha mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, lo que condujo a un precipitado de color ligeramente amarillo. 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),
 10 proporcionando (20,2,12) (334 mg, 73%) como un polvo blanco: mp 194.0-198.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.78 (s, 4H), 3.74-3.69 (m, 4H), 3.50 (s, 12H), 1.80 (br s, 4H), 1.42-1.22 (m, 52H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 6H); espectro de masa de baja resolución (ESI) m/z 283.6 [M²⁺; calculado para C₃₈H₈₂N₂: 283.33].

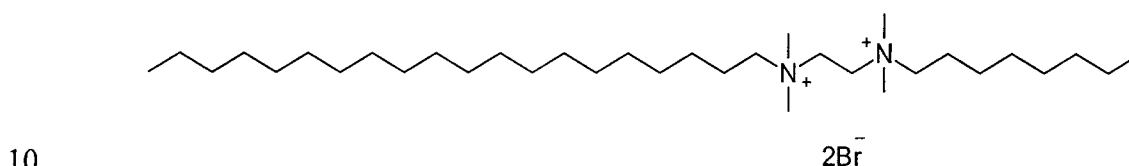
15 Compuesto bromuro (20,2,10):



Se adicionó 1-bromodecano (0.16 mL, 0.77 mmol) a una
 20 solución de (20,2,0) (300 mg, 0.629 mmol) en CH₃CN (0.63 mL). La solución clara resultante se calentó a reflujo con agitado durante 23 horas. Se adiciono acetona fría (~9 mL) a la mezcla de reacción caliente, y dicha mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, lo que condujo a un precipitado de color blanco. La filtración a través de un embudo
 25 Buchner proporcionó un sólido blanco, el cual se lavó con acetona

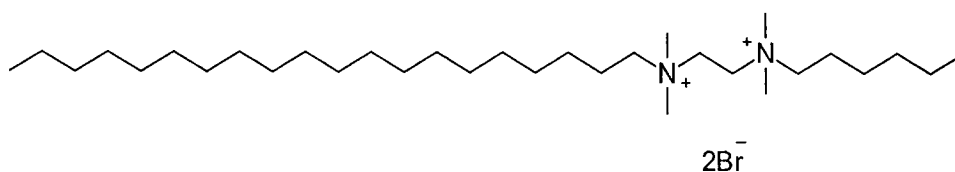
fría (~4 mL) y posteriormente hexanos (~4 mL), proporcionando (20,2,10) (362 mg, 82%) como un polvo blanco: mp 195.0-196.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.70 (s, 4H), 3.73-3.65 (m, 4H), 3.49 (s, 12H), 1.78 (br s, 4H), 1.40-1.20 (m, 48H), 0.87 (t, J = 6.3 Hz, 6H);
 5 espectro de masa de baja resolución (ESI) m/z 269.5 [M²⁺; calculado para C₃₆H₇₈N₂: 269.31].

Compuesto bromuro (20,2,8):



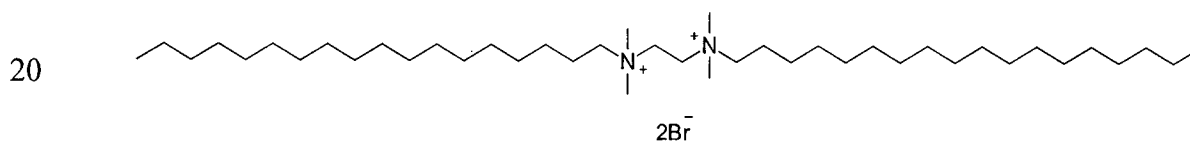
Se adicionó 1-bromooctano (0.08 mL, 0.6 mmol) a una solución de (20,2,0) (301 mg, 0.630 mmol) en CH₃CN (0.63 mL). La solución clara resultante se calentó a reflujo con agitado por 22 horas, durante dicho tiempo se observó un color amarillo. Se adiciono
 15 acetona fría (~9 mL) a la mezcla de reacción caliente, y dicha mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, lo que condujo a un precipitado de color blanco. La filtración a través de un embudo Buchner proporcionó un polvo blanco, el cual se lavó con acetona fría (~4 mL) proporcionando (20,2,8) (354 mg, 88%) como un polvo blanco: mp
 20 193.0-198.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.80 (s, 4H), 3.76-3.67 (m, 4H), 3.50 (s, 12H), 1.78 (br s, 4H), 1.42-1.22 (m, 44H), 0.88 (t, J = 6.3 Hz, 6H); espectro de masa de baja resolución (ESI) m/z 255.5 [M²⁺; calculado para C₃₄H₇₄N₂: 255.29].

25 Compuesto bromuro (20,2,6)



Se adicionó 1-bromohexano (0.09 mL, 0.6 mmol) a una solución
 5 de (20, 2, 0) (301 mg, 0.63 mmol) en CH_3CN (0.63 mL). La solución
 clara resultante se calentó a reflujo con agitado por 22 horas,
 durante dicho tiempo se observó un color amarillo. Se adiciono
 acetona fría (~9 mL) a la mezcla de reacción caliente, y dicha mezcla
 de reacción se enfrió a 0 °C, lo que condujo a un precipitado de color
 10 ligeramente amarillo. La filtración a través de un embudo Buchner
 proporcionó un sólido ligeramente amarillo, el cual se lavó con
 acetona fría (~4 mL) y posteriormente hexanos (~4 mL),
 proporcionando (20,2,6) (249 mg, 62%) como un polvo blancuzco: mp
 195.0-196.0 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.78 (s, 4H), 3.75-3.66
 15 (m, 4H), 3.49 (s, 12H), 1.78 (br s, 4H), 1.44-1.20 (m, 40H), 0.88 (t, J
 = 7.7 Hz, 6H); espectro de masa de baja resolución (ESI) m/z 241.5
 [M^{2+} ; calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{70}\text{N}_2$: 241.28].

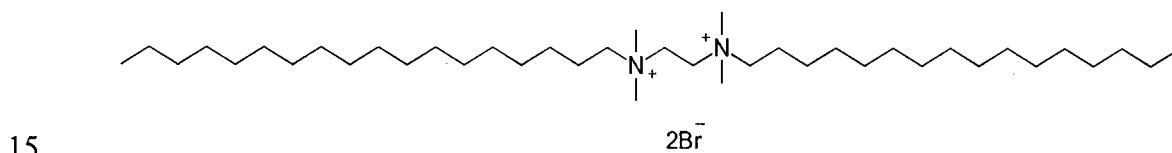
Compuesto bromuro comparativo (18,2,18)



Se adicionó *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (0.38 mL, 2.5
 mmol) a una solución de 1-bromooctano (2.555 mL, 7.664 mmol) en
 CH_3CN (0.64 mL). La solución clara resultante se calentó a reflujo
 25 con agitado por 3 horas, durante dicho tiempo se observó un sólido

amarillo pálido. Se adiciono acetona fría (~9 mL) a la mezcla de reacción caliente, y dicha mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, lo que condujo a un precipitado de color blancuzco. La filtración a través de un embudo Buchner proporcionó un polvo blancuzco, el cual se lavó con acetona fría (~8 mL). El sólido blancuzco se recrystalizó a partir de CH₂Cl₂ (~40 mL) proporcionando (18,2,18) (1.367 g, 69%) como un polvo blanco: mp 186.0-188.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.78 (s, 4H), 3.74-3.68 (m, 4H), 3.49 (s, 12H), 1.78 (br s, 4H), 1.42-1.19 (m, 60H), 0.87 (t, J = 5.7 Hz, 6H); espectro de masa de baja resolución (ESI) m/z 311.6 [M²⁺; calculado para C₄₂H₉₀N₂: 311.36].

Compuesto bromuro (18,2,16):



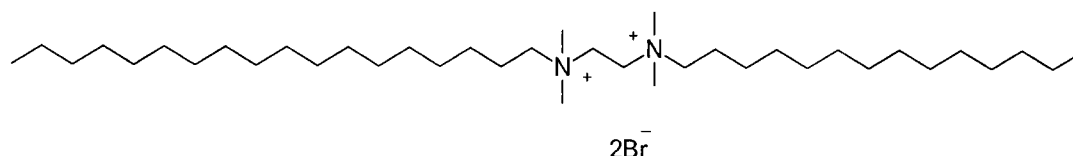
Se adicionó 1-bromohexadecano (0.61 mL, 2.0 mmol) a una solución de (18,2,0) (300 mg, 0.667 mmol) en CH₃CN (0.34 mL). La solución clara resultante se calentó a reflujo con agitado durante 3 horas. Se adiciono acetona fría (~9 mL) a la mezcla de reacción caliente, y dicha mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, lo que condujo a un precipitado de color 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). El sólido blancuzco se recrystalizó a partir de CH₂Cl₂ (~10 mL) proporcionando (18,2,16) (392 mg, 78%) como un polvo blanco: 196.0-198.0 °C; ¹H NMR (300

20

25

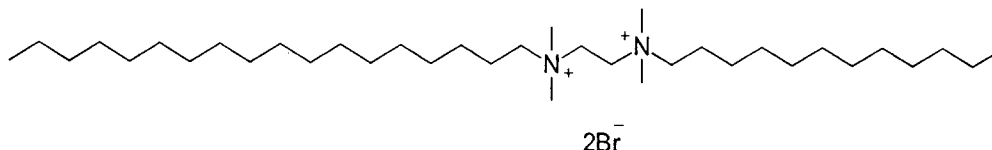
MHz, CDCl_3) δ 4.59 (s, 4H), 3.72-3.64 (m, 4H), 3.46 (s, 12H), 1.76 (br s, 4H), 1.41-1.21 (m, 56H), 0.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H); espectro de masa de baja resolución (ESI) m/z 297.6 [M^{2+} ; calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{86}\text{N}_2$: 297.34].

5 Compuesto bromuro (18,2,14):



Se adicionó 1-bromotetradecano (0.55 mL, 2.0 mmol) a una
 10 solución de (18,2,0) (301 mg, 0.669 mmol) en CH_3CN (0.17 mL). La
 solución clara resultante se calentó a reflujo con agitado por 3 horas,
 durante dicho tiempo se observó un sólido amarillo. Se adicionó
 acetona fría (~9 mL) a la mezcla de reacción a rt, la cual se enfrió a
 0 °C, conduciendo a un precipitado blanco. La filtración a través de
 15 un embudo Buchner proporcionó un sólido blancuzco, el cual se lavó
 con acetona fría (~4 mL) y, posteriormente, hexanos (~4 mL). El
 sólido blancuzco se recrystalizó a partir de CH_2Cl_2 (~10 mL)
 proporcionando (18,2,14) (469 mg, 65%) como un polvo blanco: mp
 194.0-196.0 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.68 (s, 4H), 3.73-3.67
 20 (m, 4H), 3.49 (s, 12H), 1.75 (br s, 4H), 1.37-1.25 (m, 52H), 0.88 (t, J
 = 6.3 Hz, 6H); mp 194.0-196.0 °C; espectro de masa de baja
 resolución (ESI) m/z 283.4 [M^{2+} ; calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{82}\text{N}_2$: 283.33].

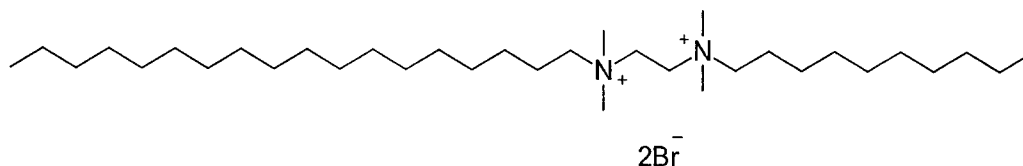
Compuesto bromuro (18,2,12):



25

Se adicionó 1-bromododecano (0.55 mL, 2.0 mmol) a una solución de (18,2,0) (300 mg, 0.667 mmol) en CH₃CN (0.17 mL). La solución clara resultante se calentó a reflujo con agitado por 3 horas, durante dicho tiempo se observó un sólido amarillo. Se adicionó acetona fría (~9 mL) a la mezcla de reacción a rt, la cual se enfrió a 0 °C, conduciendo a un precipitado blanco. La filtración a través de un embudo Buchner proporcionó un sólido blancuzco, el cual se lavó con acetona fría (~4 mL) y, posteriormente, hexanos (~4 mL). El sólido blancuzco se recrystalizó a partir de CH₂Cl₂ (~10 mL) proporcionando (18,2,12) (217 mg, 47%) como un polvo blanco: 189.0-194.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.76 (s, 4H), 3.74-3.68 (m, 4H), 3.50 (s, 12H), 1.78 (br s, 4H), 1.42-1.20 (m, 48H), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 6H); espectro de masa de baja resolución (ESI) m/z 269.4 [M²⁺; calculado para C₃₆H₇₈N₂: 269.31].

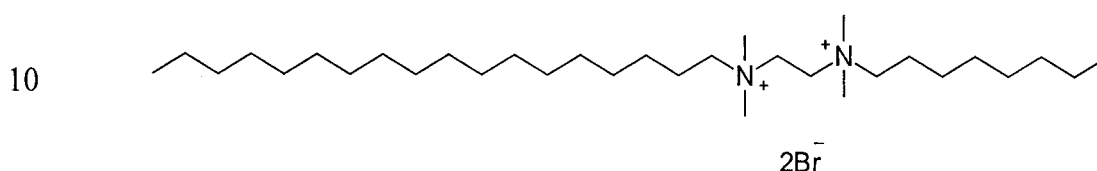
Compuesto bromuro (18,2,10):



Se adicionó 1-bromodecano (0.42 mL, 2.0 mmol) a una solución de (18,2,0) (301 mg, 0.669 mmol) en CH₃CN (0.33 mL). La solución clara resultante se calentó a reflujo con agitado por 3 horas, durante dicho tiempo se observó un sólido. Se adicionó acetona fría (~9 mL) a la mezcla de reacción a rt, la cual se enfrió a 0 °C, conduciendo a un precipitado blanco. La filtración a través de un embudo Buchner proporcionó un sólido blancuzco, el cual se lavó con acetona fría (~4

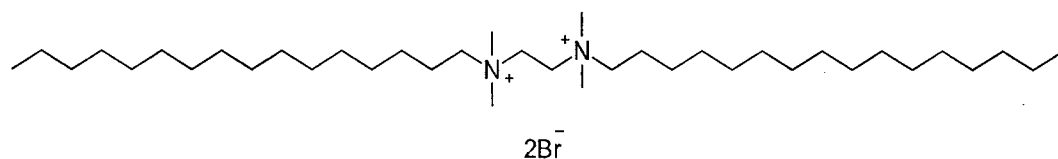
mL) y, posteriormente, hexanos (~4 mL). El sólido blanco se
 recristalizó a partir de CH₂Cl₂ (~10 mL) proporcionando (18,2,10)
 (241 mg, 54%) como un polvo blanco: 191.0-195.0 °C; ¹H NMR (300
 MHz, CDCl₃) δ 4.76 (s, 4H), 3.74-3.68 (m, 4H), 3.50 (s, 12H), 1.80
 5 (br s, 4H), 1.41-1.20 (m, 44H), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 6H); espectro de
 masa de baja resolución (ESI) m/z 255.5 [M²⁺; calculado para
 C₃₄H₇₄N₂: 255.29].

Compuesto bromuro (18,2,8):



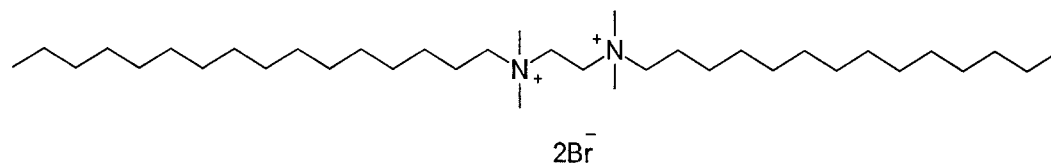
Se adicionó 1-bromooctano (0.17 mL, 0.98 mmol) a una
 solución de (18,2,0) (301 mg, 0.67 mmol) en CH₃CN (0.17 mL). La
 15 solución clara resultante se calentó a reflujo con agitado durante 3
 horas. Se adicionó acetona fría (~9 mL) a la mezcla de reacción a
 RT, la cual se enfrió a 0 °C, conduciendo 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
 20 hexanos (~4 mL), proporcionando (18,2,8) (310 mg, 72%) como un
 polvo blanco: mp 193.0-197.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.71
 (s, 4H), 3.74-3.65 (m, 4H), 3.49 (s, 12H), 1.80 (br s, 4H), 1.41-1.20
 (m, 40H), 0.87 (t, J = 5.7 Hz, 6H); espectro de masa de baja
 resolución (ESI) m/z 241.5 [M²⁺; calculado para C₃₂H₇₀N₂: 241.28].

25 Compuesto comparativo bromuro (16,2,16):



Se adicionó *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (0.42 mL, 2.9 mmol) a una solución de 1-bromohexadecano (2.50 mL, 8.11 mmol) en CH₃CN (0.64 mL). La solución amarilla clara resultante se calentó a reflujo con agitado durante 2 horas. Se adiciono acetona fría (~4 mL) a la mezcla de reacción caliente, y dicha mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, lo que condujo a un precipitado de color blanco. La filtración a través de un embudo Buchner proporcionó un polvo blancuzco, el cual se lavó con acetona fría (~4 mL) proporcionando (16,2,16) (1.882 g, 94%) como un polvo blanco: 191.0-197.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.75 (s, 4H), 3.74-3.66 (m, 4H), 3.49 (s, 12H), 1.78 (br s, 4H), 1.42-1.21 (m, 52H), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 6H); espectro de masa de baja resolución (ESI) m/z 283.6 [M²⁺; calculado para C₃₈H₈₂N₂: 283.33].

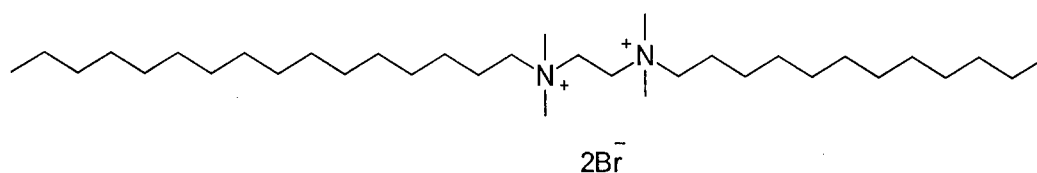
Compuesto bromuro (16,2,14):



Se adicionó 1-bromotetradecano (0.17 mL, 0.70 mmol) a una solución de (16,2,0) (299 mg, 0.699 mmol) en CH₃CN (0.71 mL). La solución clara resultante se calentó a reflujo con agitado por 22 horas, durante dicho tiempo se observó un sólido amarillo. Se adiciono acetona fría (~9 mL) a la mezcla de reacción caliente, y

dicha mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, lo que condujo a un precipitado de color blanco. La filtración a través de un embudo Buchner proporcionó un polvo blanco, el cual se lavó con acetona fría (~4 mL) y, posteriormente, hexanos (~4 mL), proporcionando
 5 (16,2,14) (397 g, 80%) como un polvo blanco. 196.0-203.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.76 (s, 4H), 3.74-3.66 (m, 4H), 3.49 (s, 12H), 1.77 (br s, 4H), 1.41-1.16 (m, 48H), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 6H); espectro de masa de baja resolución (ESI) m/z 269.5 [M²⁺; calculado para C₃₆H₇₈N₂: 269.31].

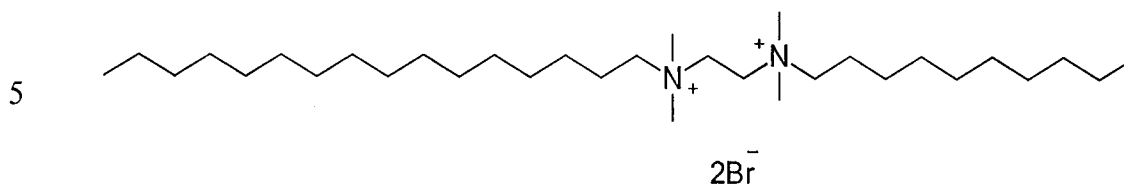
10 Compuesto bromuro (16,2,12):



Se adicionó 1-bromododecano (0.17 mL, 0.70 mmol) a una
 15 solución de (16,2,0) (300 mg, 0.712 mmol) en CH₃CN (0.71 mL). La solución clara resultante se calentó a reflujo con agitado por 20 horas, durante dicho tiempo se observó un sólido amarillo. Se adiciono acetona fría (~9 mL) a la mezcla de reacción caliente, y dicha mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, lo que condujo a un
 20 precipitado de color blanco. La filtración a través de un embudo Buchner proporcionó un polvo blanco, el cual se lavó con acetona fría (~4 mL) y posteriormente hexanos (~4 mL), proporcionando (16,2,12) (368 mg, 77%) como un polvo blanco: 196.5-199.5 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.73 (s, 4H), 3.74-3.65 (m, 4H), 3.49 (s, 12H), 1.78 (br s, 4H), 1.42-1.20 (m, 44H), 0.88 (t, J = 6.3 Hz, 6H);
 25

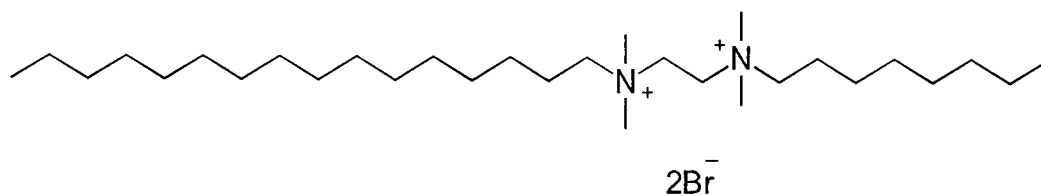
espectro de masa de baja resolución (ESI) m/z 255.5 [M^{2+} ; calculado para $C_{34}H_{74}N_2$: 255.29].

Compuesto bromuro (16,2,10):



Se adicionó 1-bromodecano (0.15 mL, 0.73 mmol) a una solución de (16,2,0) (300 mg, 0.712 mmol) en CH_3CN (0.71 mL). La solución clara resultante se calentó a reflujo con agitado por 20 horas, durante dicho tiempo se observó un color amarillo. Se adiciono acetona fría (~9 mL) a la mezcla de reacción caliente, y dicha mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, lo que condujo a un precipitado de color blanco. La filtración a través de un embudo Buchner proporcionó un sólido blanco, el cual se lavó con acetona fría (~4 mL), proporcionando (16,2,10) (415 mg, 91%) como un polvo blanco: mp 195.0-199.0 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.78 (s, 4H), 3.75-3.67 (m, 4H), 3.49 (s, 12H), 1.79 (br s, 4H), 1.46-1.20 (m, 40H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 6H); espectro de masa de baja resolución (ESI) m/z 241.5 [M^{2+} ; calculado para $C_{32}H_{70}N_2$: 241.28].

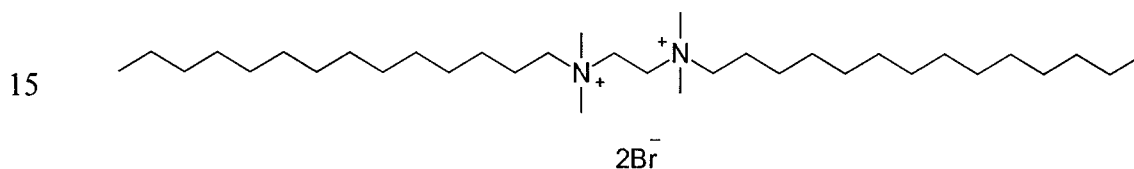
20 Compuesto bromuro (16,2,8):



25 Se adicionó 1-bromooctano (0.12 mL, 0.69 mmol) a una solución de (16,2,0) (300 mg, 0.712 mmol) en CH_3CN (0.71 mL). La

solución clara resultante se calentó a reflujo con agitado por 20 horas, durante dicho tiempo se observó un sólido amarillo. Se adiciono acetona fría (~9 mL) a la mezcla de reacción caliente, y dicha mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, lo que condujo a un precipitado de color 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 (16,2,8) (371 mg, 85%) como un polvo blanco: mp 194.0-198.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.78 (s, 4H), 3.74-3.69 (m, 4H), 3.50 (s, 12H), 1.79 (br s, 4H), 1.43-1.20 (m, 36H), 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 6H); espectro de masa de baja resolución (ESI) m/z 227.7 [M²⁺; calculado para C₃₀H₆₆N₂: 227.26].

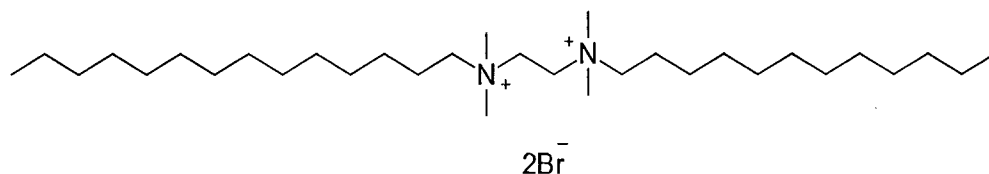
Compuesto comparativo bromuro (14,2,14):



Se adicionó *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (0.22 mL, 1.5 mmol) a una solución de 1-bromotetradecano (1.33 mL, 4.47 mmol) en CH₃CN (0.33 mL). La solución clara resultante se calentó a reflujo con agitado durante 2 horas. Se adiciono acetona fría (~4 mL) a la mezcla de reacción caliente, y dicha mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, lo que condujo a un precipitado de color blanco. La filtración a través de un embudo Buchner proporcionó un polvo blanco, el cual se lavó con acetona fría (~4 mL) y posteriormente hexanos (~4 mL), proporcionando (14,2,14) (623 mg, 62%) como un

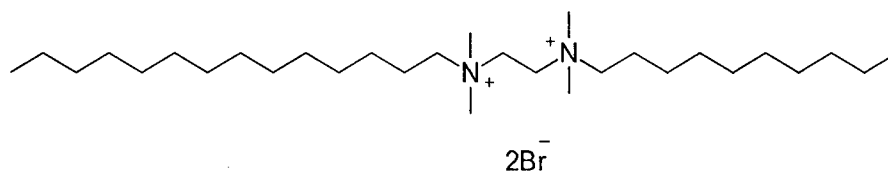
polvo blanco: mp 194.5-197.0 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.78 (s, 4H), 3.75-3.67 (m, 4H), 3.50 (s, 12H), 1.79 (br s, 4H), 1.43-1.21 (m, 44H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H); espectro de masa de baja resolución (ESI) m/z 255.4 [M^{2+} ; calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{74}\text{N}_2$: 255.29].

5 Compuesto bromuro (14,2,12):



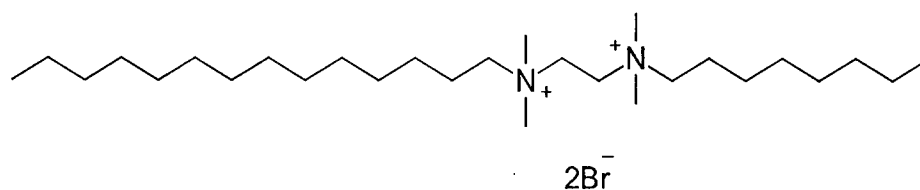
Se adicionó 1-bromododecano (0.18 mL, 0.74 mmol) a una
 10 solución de (14,2,0) (301 mg, 0.765 mmol) en CH_3CN (0.76 mL). La
 solución clara resultante se calentó a reflujo con agitado por 19
 horas, durante dicho tiempo se observó un color amarillo. Se
 adiciono acetona fría (~9 mL) a la mezcla de reacción caliente, y
 dicha mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, lo que condujo a un
 15 precipitado de color 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
 (14,2,12) (203 mg, 43%) como un polvo blanco: mp 196.0-199.0 °C;
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.77 (s, 4H), 3.74-3.68 (m, 4H), 3.49 (s,
 20 12H), 1.77 (br s, 4H), 1.41-1.22 (m, 40H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H);
 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 65.65, 56.63, 51.60, 32.05, 29.88,
 29.82, 29.52, 26.39, 23.20, 22.81, 14.24; espectro de masa de baja
 resolución (ESI) m/z 241.5 [M^{2+} ; calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{70}\text{N}_2$: 241.28].

25 Compuesto bromuro (14,2,10):



Se adicionó 1-bromodecano (0.16 mL, 0.77 mmol) a una
 5 solución de (14,2,0) (301 mg, 0.765 mmol) en CH_3CN (0.40 mL). La
 solución clara resultante se calentó a reflujo con agitado por 17
 horas, durante dicho tiempo se observó un sólido amarillo. Se
 adiciono acetona fría (~9 mL) a la mezcla de reacción caliente, y
 dicha mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, lo que condujo a un
 10 precipitado de color blanco. La filtración a través de un embudo
 Buchner proporcionó un polvo blanco, el cual se lavó con acetona
 fría (~4 mL) y posteriormente hexanos (~4 mL), proporcionando
 (14,2,10) (309 mg, 66%) como un polvo blancuzco: mp 191.5-197.0
 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.77 (s, 4H), 3.74-3.68 (m, 4H), 3.50
 15 (s, 12H), 1.79 (br s, 4H), 1.41-1.20 (m, 36H), 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 6H);
 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 65.69, 56.65, 51.49, 32.00, 29.84,
 29.78, 29.71, 29.67, 29.47, 29.44, 26.37, 23.17, 22.76, 14.20;
 espectro de masa de baja resolución (ESI) m/z 227.5 [M^{2+} ; calculado
 para $\text{C}_{30}\text{H}_{66}\text{N}_2$: 227.26].

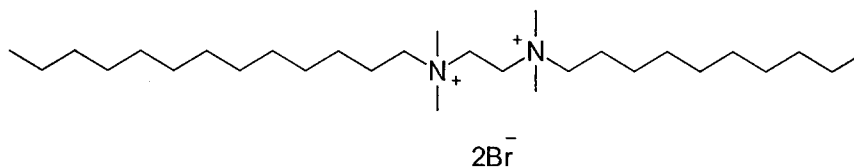
20 Compuesto bromuro (14,2,8):



Se adicionó 1-bromooctano (0.13 mL, 0.75 mmol) a una
 25 solución de (14,2,0) (300 mg, 0.762 mmol) en CH_3CN (0.76 mL). La

solución clara resultante se calentó a reflujo con agitado por 19 horas, durante dicho tiempo se observó un sólido amarillo oscuro. Se adicióno acetona fría (~9 mL) a la mezcla de reacción caliente, y dicha mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, lo que condujo a un precipitado de color 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 (14,2,8) (311 mg, 70%) como un sólido blanco: mp 184.0-186.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.44 (s, 4H), 3.70-3.61 (m, 4H), 3.43 (s, 12H), 1.80 (br s, 4H), 1.42-1.22 (m, 32H), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 65.59, 56.60, 51.55, 32.00, 31.82, 29.83, 29.78, 29.52, 29.46, 29.37, 29.29, 26.38, 23.16, 22.76, 22.73, 14.21; espectro de masa de baja resolución (ESI) m/z 213.4 [M²⁺; calculado para C₂₈H₆₂N₂: 213.25].

Compuesto (13,2,10) compuesto:

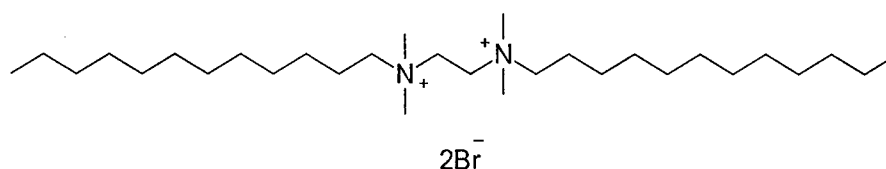


Se adicionó 1-bromotridecano (0.23 mL, 0.90 mmol) a una solución de (10,2,0) (300 mg, 0.889 mmol) en CH₃CN (0.89 mL). La solución clara resultante se calentó a reflujo con agitado por 18 horas, durante dicho tiempo se observó un color amarillo claro. Se adicióno acetona fría (~9 mL) a la mezcla de reacción caliente, y dicha mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, lo que condujo a un precipitado de color blanco. La filtración a través de un embudo

41

Buchner proporcionó un sólido blanco, el cual se lavó con acetona fría (~4 mL) y posteriormente hexanos (~4 mL), proporcionando (13,2,10) (380 mg, 71%) como un sólido blanco: mp 194.0-196.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.66 (s, 4H), 3.72-3.66 (m, 4H), 3.48 (s, 12H), 1.82 (br s, 4H), 1.41-1.20 (m, 34H), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 65.61, 56.60, 51.49, 31.99, 31.96, 29.82, 29.76, 29.70, 29.65, 29.45, 26.34, 23.13, 22.74, 14.17; espectro de masa de baja resolución (ESI) m/z 220.3 [M²⁺; calculado para C₂₉H₆₄N₂: 220.26].

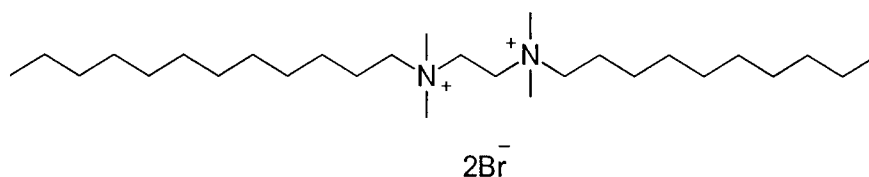
10 Compuesto bromuro comparativo (12,2,12):



Se adicionó *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (0.080 mL, 0.53 mmol) a una solución de 1-bromododecano (0.39 mL, 1.6 mmol) en CH₃CN (0.12 mL). La solución clara resultante se calentó a reflujo con agitado por 2 horas, durante dicho tiempo se observó un sólido amarillo pálido. Se adiciono acetona fría (~9 mL) a la mezcla de reacción caliente, y dicha mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, lo que condujo a un precipitado de color blanco. La filtración a través de un embudo Buchner proporcionó un polvo blanco, el cual se lavó con acetona fría (~4 mL) y posteriormente hexanos (~4 mL), proporcionando (12,2,12) (306 mg, 92%) como un polvo blanco: mp 189.0-194.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.79 (s, 4H), 3.74-3.69 (m, 4H), 3.50 (s, 12H), 1.79 (br s, 4H), 1.38-1.25 (m, 36H), 0.88 (t, J

= 6.3 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 65.87, 56.75, 51.28, 31.99, 29.78, 29.75, 29.69, 29.65, 29.46, 26.36, 23.16, 22.76, 14.21; espectro de masa de baja resolución (ESI) m/z 227.5 M^{2+} ; calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{66}\text{N}_2$: 227.26].

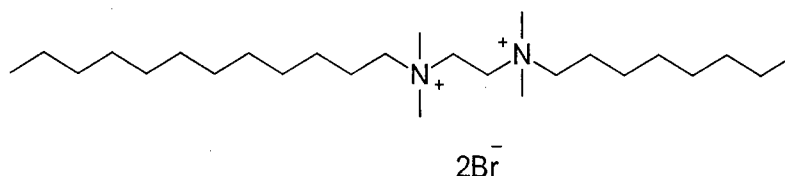
5 Compuesto bromuro (12,2,10):



Se adicionó 1-bromodecano (0.17 mL, 0.82 mmol) a una
 10 solución de (12,2,0) (300 mg, 0.821 mmol) en CH_3CN (0.41 mL). La
 solución clara resultante se calentó a reflujo con agitado por 17
 horas, durante dicho tiempo se observó un color amarillo claro. Se
 adiciono acetona fría (~9 mL) a la mezcla de reacción caliente, y
 dicha mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, lo que condujo a un
 15 precipitado de color blanco. La filtración a través de un embudo
 Buchner proporcionó un polvo blanco, el cual se lavó con acetona
 fría (~4 mL) y posteriormente hexanos (~4 mL), proporcionando
 (12,2,10) (305 mg, 63%) como un sólido blanco: mp 189.0-192.0 °C;
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.66 (s, 4H), 3.73-3.65 (m, 4H), 3.49 (s,
 20 12H), 1.80 (br s, 4H), 1.41-1.21 (m, 32H), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 6H);
 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 65.52, 56.54, 51.63, 32.00, 29.84,
 29.79, 29.70, 29.49, 26.36, 23.17, 22.78, 14.20; espectro de masa de
 baja resolución (ESI) m/z 212.5 [M^{2+} ; calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{62}\text{N}_2$:
 213.25].

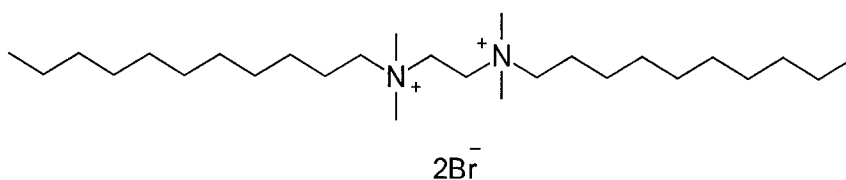
25 Compuesto bromuro (12,2,8):

43
43



Se adicionó 1-bromooctano (0.11 mL, 0.83 mmol) a una
 5 solución de (12,2,0) (303 mg, 0.829 mmol) en CH_3CN (0.41 mL). La
 solución clara resultante se calentó a reflujo con agitado por 19
 horas, durante dicho tiempo se observó un sólido amarillo. Se
 adiciono acetona fría (~9 mL) a la mezcla de reacción caliente, y
 dicha mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, lo que condujo a un
 10 precipitado de color blanco. La filtración a través de un embudo
 Buchner proporcionó una sustancia viscosa, la cual se lavó con
 acetona fría (~4 mL) y posteriormente hexanos (~4 mL),
 proporcionando (12,2,8) (203 mg, 43%) como un polvo blanco: ^1H
 NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.73 (s, 4H), 3.73-3.68 (m, 4H), 3.50 (s,
 15 12H), 1.80 (br s, 4H), 1.41-1.22 (m, 28H), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H);
 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 65.86, 56.77, 51.30, 31.99, 31.79,
 29.75, 29.44, 29.35, 29.24, 26.36, 23.14, 22.76, 22.70, 14.21;
 espectro de masa de baja resolución (ESI) m/z 199.3 [M^{2+} ; calculado
 para $\text{C}_{26}\text{H}_{58}\text{N}_2$: 199.23].

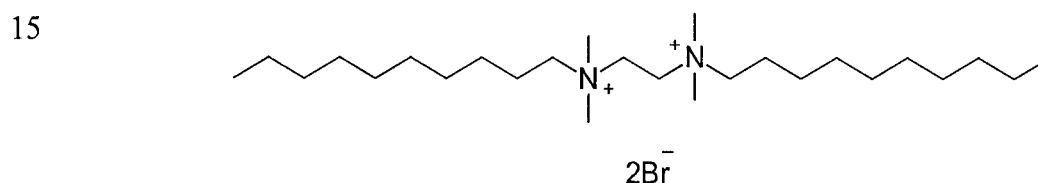
20 Compuesto bromuro (11,2,10):



Se adicionó 1-bromoundecano (0.20 mL, 0.90 mmol) a una
 25 solución de (10,2,0) (300 mg, 0.889 mmol) en CH_3CN (0.89 mL). La

solución clara resultante se calentó a reflujo con agitado por 22 horas, durante dicho tiempo se observó un sólido amarillo oscuro. Se adicionó acetona fría (~9 mL) a la mezcla de reacción a rt, la cual se enfrió a 0 °C, conduciendo a un precipitado blanco. La filtración a través de un embudo Buchner proporcionó un polvo blanco, el cual se lavó con acetona fría (~4 mL) y posteriormente hexanos (~4 mL), proporcionando (11,2,10) (279 mg, 55%) como un polvo blanco: mp 179.0-180.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.77 (s, 4H), 3.74-3.65 (m, 4H), 3.50 (s, 12H), 1.80 (br s, 4H), 1.42-1.21 (m, 30H), 0.88 (t, J = 6.3 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 65.64, 56.63, 51.45, 31.96, 29.70, 29.65, 29.44, 26.34, 23.14, 22.75, 13.17; espectro de masa de baja resolución (ESI) m/z 206.5 [M²⁺; calculado para C₂₇H₆₀N₂: 206.24].

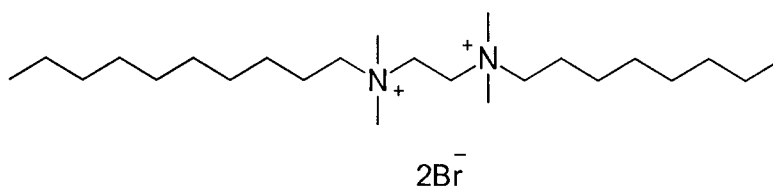
Compuesto comparativo bromuro (10,2,10):



Se adicionó *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (0.27 mL, 1.8 mmol) a una solución de 1-bromodecano (0.74 mL, 3.6 mmol) en CH₃CN (0.90 mL). La solución clara resultante se calentó a reflujo con agitado por 17 horas, durante dicho tiempo se observó un sólido amarillo oscuro. Se adiciono acetona fría (~9 mL) a la mezcla de reacción caliente, y dicha mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, lo que condujo a un precipitado de color blanco. La filtración a través de un embudo Buchner proporcionó un polvo blancuzco, el cual se lavó con

acetona fría (~4 mL) y posteriormente hexanos (~4 mL), proporcionando (10,2,10) (414 mg, 41%) como un polvo blancuzco: mp 133.0-137.0 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.71 (s, 4H), 3.74-3.66 (m, 4H), 3.49 (s, 12H), 1.81 (br s, 4H), 1.41-1.22 (m, 28H), 0.88 (t, $J = 5.7$ Hz, 6H); espectro de masa de baja resolución (ESI) m/z 199.3 [M^{2+} ; calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{58}\text{N}_2$: 199.23].

Compuesto bromuro (10,2,8):



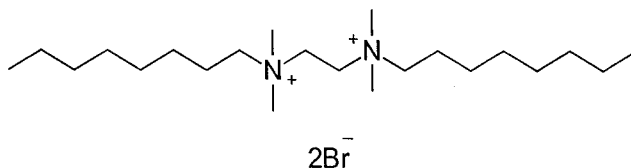
10

Se adicionó 1-bromooctano (0.15 mL, 0.87 mmol) a una solución de (10,2,0) (300 mg, 0.889 mmol) en CH_3CN (0.89 mL). La solución clara resultante se calentó a reflujo con agitado por 22 horas, durante dicho tiempo se observó un color amarillo. Se adiciono acetona fría (~9 mL) a la mezcla de reacción caliente, y dicha mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, lo que condujo a un precipitado de color 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 (10,2,8) (224 mg, 47%) como un sólido blanco: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.65 (s, 4H), 3.74-3.65 (m, 4H), 3.49 (s, 12H), 1.88 (br s, 4H), 1.45-1.21 (m, 24H), 0.88 (t, $J = 6.3$ Hz, 6H); espectro de masa de baja resolución (ESI) m/z 185.3 [M^{2+} ; calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{54}\text{N}_2$: 185.25].

20

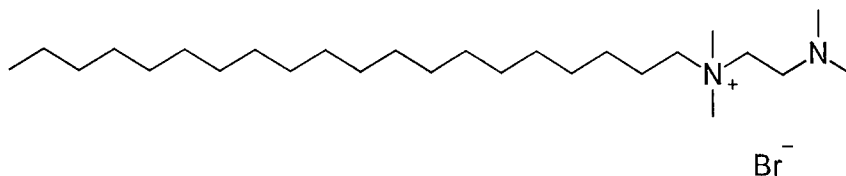
25

Compuesto comparativo bromuro [8,2,8]:



Se adicionó *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (0.60 mL, 4.0 mmol) a una solución de 1-bromooctano (1.38 mL, 7.99 mmol) en CH_3CN (4 mL). La solución clara resultante se calentó a reflujo con agitado durante 18 horas. Se adiciono acetona fría (~9 mL) a la mezcla de reacción caliente, y dicha mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, lo que condujo a un precipitado de color blanco. La filtración a través de un embudo Buchner proporcionó un polvo blanco, el cual se lavó con acetona fría (~4 mL) y, posteriormente, hexanos (~4 mL), proporcionando (8,2,8) (874 g, 43%) como un polvo blanco. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.72 (s, 4H), 3.74-3.66 (m, 4H), 3.49 (s, 12H), 1.79 (br s, 4H), 1.43-1.23 (m, 20H), 0.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H); espectro de masa de baja resolución (ESI) m/z 171.5 [M^{2+} ; calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{50}\text{N}_2$: 171.20].

Compuesto bromuro (20,2,0):



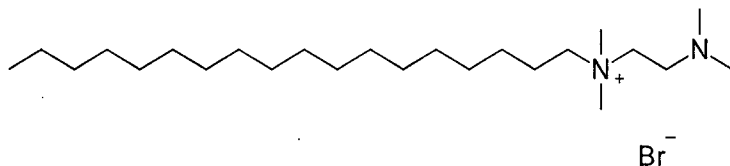
Se adicionó *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (0.82 mL, 5.4 mmol) a una solución de 1-bromoeicosano (1.513 mL, 4.187 mmol) en acetona (2.2 mL). La solución clara resultante se calentó a reflujo con agitado durante 3 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró al vacío, lo que condujo a un precipitado

~~18~~
42

blanco. La filtración a través de un embudo Buchner proporcionó un sólido blanco, el cual se lavó con acetona fría (~4 mL), proporcionando (20,2,0) (2.049 g, 102%) como un sólido blanco: Se adicionó *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (1.34 mL, 8.88 mmol) a una solución de 1-bromooctadecano (1.483 mL, 4.448 mmol) en acetona (2.4 mL). La solución clara resultante se calentó a reflujo con agitado durante 3 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró al vacío proporcionando (18,2,0) (1.999 g, 99%) como un sólido blanco: mp 135.0-139.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.82 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.44 (s, 6H), 2.76 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.72 (br s, 2H), 1.40-1.21 (m, 34H), 0.87 (t, J = 6.3 Hz, 3H); espectro de masa de baja resolución (ESI) m/z 397.3 [M⁺; calculado para C₂₆H₅₇N₂: 397.45].

Compuesto bromuro (18,2,0):

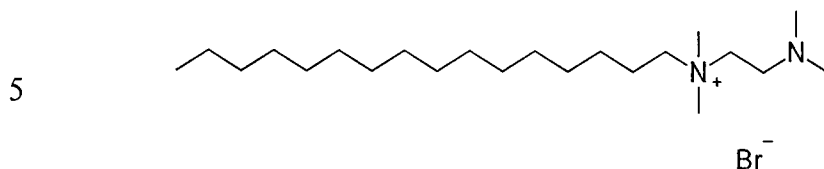
15



Se adicionó *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (1.34 mL, 8.89 mmol) a una solución de 1-bromooctadecano (1.483 mL, 4.448 mmol) en acetona (2.4 mL). La solución clara resultante se calentó a reflujo con agitado durante 3 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró al vacío proporcionando (18,2,0) (1.999 g, 99%) como un sólido blanco: mp 134.5-138.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.81 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.43 (s, 6H), 2.76 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.71 (br s, 2H), 1.39-1.22 (m,

30H), 0.87 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H); espectro de masa de baja resolución (ESI) m/z 369.4 [M^+ ; calculado para $C_{24}H_{53}N_2$: 369.42].

Compuesto bromuro (16,2,0):

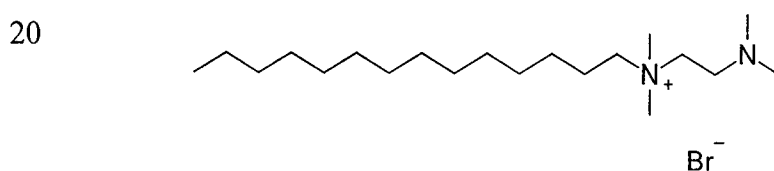


Se adicionó *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (1.43 mL, 9.48 mmol) a una solución de 1-bromohexadecano (1.448 mL, 4.741 mmol) en acetona (2.4 mL). La solución clara resultante se calentó a

10 reflujo con agitado durante 3 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró al vacío proporcionando (16,2,0) (1.945 g, 97%) como un sólido blanco: mp 81.0-88.5 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.93 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.43 (s, 6H), 3.02 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.43 (s, 6H), 1.74 (br s, 2H), 1.40-1.15 (m,

15 26H), 0.87 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 64.83, 60.26, 53.99, 51.52, 45.42, 31.91, 29.68, 29.64, 29.59, 29.47, 29.41, 29.35, 29.24, 26.30, 22.91, 22.68, 14.13; espectro de masa de baja resolución (ESI) m/z 341.6 [M^+ ; calculado para $C_{22}H_{49}N_2$: 341.39].

Compuesto bromuro (14,2,0):

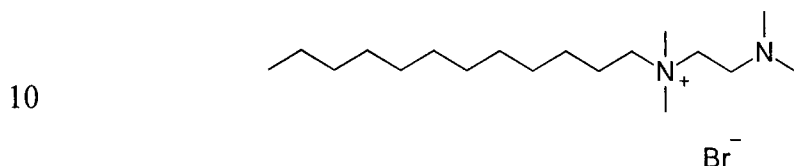


Se adicionó *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (1.53 mL, 10.1 mmol) a una solución de 1-bromotetradecano (1.38 mL, 5.07 mmol)

25 en acetona (2.6 mL). La solución clara resultante se calentó a

reflujo con agitado durante 3 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró al vacío proporcionando (14,2,0) (1.983 g, 99%) como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.78 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.41 (s, 6H), 2.75 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.40-1.20 (m, 22H), 0.87 (t, J = 5.7 Hz, 3H); espectro de masa de baja resolución (ESI) m/z 313.4 [M^+ ; calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{45}\text{N}_2$: 313.56].

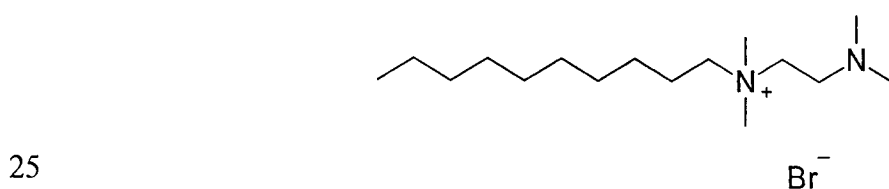
Compuesto bromuro (12,2,0):



Se adicionó *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (1.68 mL, 11.1 mmol) a una solución de 1-bromododecano (1.363 mL, 5.469 mmol) en acetona (2.8 mL). La solución clara resultante se calentó a reflujo con agitado durante 3 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró al vacío proporcionando (12,2,0) (1.971 g, 99%) como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.82 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.43 (s, 6H), 2.762 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.70 (br s, 2H), 1.39-1.28 (m, 18H), 0.87 (t, J = 6.3 Hz, 3H); espectro de masa de baja resolución (ESI) m/z 285.3 [M^+ ; calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{41}\text{N}_2$: 285.34].

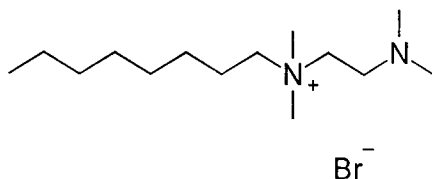
20

Compuesto bromuro (10,2,0):



Se adicionó *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (1.80 mL, 11.9 mmol) a una solución de 1-bromodecano (1.20 mL, 5.78 mmol) en acetona (3.0 mL). La solución clara resultante se calentó a reflujo con agitado durante 3 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró al vacío proporcionando (10,2,0) (1.902 g, 98%) como un sólido blanco: mp 72.5-79.0 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.81 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.43 (s, 6H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.71 (br s, 2H), 1.40-1.23 (m, 14H), 0.88 (t, J = 6.0 Hz, 3H); espectro de masa de baja resolución (ESI) m/z 257.3 [M⁺; calculado para C₁₆H₃₇N₂: 257.30].

Compuesto bromuro (8,2,0):



Se adicionó *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (3.90 mL, 25.84 mmol) a una solución de 1-bromooctano (2.734 mL, 14.16 mmol) en acetona (6.6 mL). La solución clara resultante se calentó a reflujo con agitado durante 3 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró al vacío proporcionando (8,2,0) (4.296 g, 98%) como un sólido blanco: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.81 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.43 (s, 6H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.73 (br s, 2H), 1.40-1.23 (m, 10H), 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 3H); espectro de masa de baja resolución (ESI) m/z 229.3 [M⁺; calculado para C₁₄H₃₃N₂: 229.26].

Para los cuatro compuestos anteriores, los valores de la

concentración mínima inhibitoria (CMI) contra la *S. aureus* gram-positiva, *E. faecalis*, *E. coli* gram-negativa y la *P. aeruginosa* se determinaron, respectivamente, por medio de métodos estándar. La CMI se determinó como la concentración adecuada, final, inferior del
5 compuesto para inhibir completamente el crecimiento bacteriano detectado con una simple observación. La viabilidad celular se verificó mediante la dilución serial y la siembra en placas de agar MH. Tanto los controles positivos de medio acuoso como fresco se llevaron a cabo para cada prueba. Durante la noche se cultivaron
10 cultivos de *Staphylococcus aureus* (SH1000), *Enterococcus faecalis* (OG1RF), *Escherichia coli* (MC4100) y *Pseudomonas aeruginosa* (PAO1-WT) en caldo de cultivo Mueller-Hinton a 37°C, todos se agitaron excepto el *E. faecalis*. Durante la noche, los cultivos se diluyeron a aproximadamente 10⁶ cfu/mL como se determinó
15 mediante la medición de OD a 640 nm y sembrar en placas en agar MH.

Cada compuesto se diluyó serialmente dos veces con agua de 1 µM con un rendimiento de doce diluciones por compuesto. En triplicado, 100 µL de cada dilución se pipetearon en el pozo
20 apropiado de una placa microtituladora de 96 pozos, y posteriormente 100 µL de cultivo bacteriano durante la noche diluido a 10⁶ cfu/mL ca. se inocularon en cada pozo. Las placas microtituladoras se incubaron a 37 °C por 72 horas. Se probaron hasta siete compuestos con una especie bacteriana a doce
25 concentraciones decrecientes por placa de 96 pozos.

52

Tabla 1.

Compuesto	Gram- positivo <i>S. aureus</i>	Gram- positivo <i>E faecalis</i>	Gram- negativo <i>E. coli</i>	Gram-negativo <i>P aeruginosa</i>
(20,2,0)	4	4	63	125
(18,2,0)	2	4	63	63
(16,2,0)	1	16	16	16
(14,2,0)	2	8	16	125
(12,2,0)	32	63	63	250
(10,2,0)	63	250	250	250
(8,2,0)	>1000	>1000	>1000	>1000
(20,2,16)	16	32	63	63
(20,2,14)	8	16	16	63
(20,2,12)	8	4	32	63
(20,2,10)	4	16	16	16
(20,2,8)	4	4	16	32
(18,2,18)	32	63	250	500
(18,2,16)	16	32	32	63
(18,2,14)	8	16	16	63
(18,2,12)	4	4	16	32
(18,2,10)	4	2	16	32
(18,2,8)	2	2	8	32
(16,2,16)	8	8	32	63
(16,2,14)	8	2	16	63
(16,2,12)	8	4	8	32
(16,2,10)	4	4	8	32
(16,2,8)	2	2	2	4
(14,2,14)	4	2	4	32
(14,2,12)	1	2	2	8
(14,2,10)	4	1	2	4
(14,2,8)	1	2	2	4
(12,2,12)	1	1	2	4
(12,2,10)	1	2	2	2
(12,2,8)	1	4	4	4
(10,2,10)	2	8	16	8
(10,2,8)	8	63	63	125
(8,2,8)	32	500	250	500
(13,2,10)	1	1	2	2
(11,2,10)	1	4	4	4
cloruro de benzalconio	8	8	32	63

La examinación de la actividad antibacteriana de los anfífilos preparados revela algunas tendencias. Los compuestos monocatiónicos fueron generalmente menos efectivos al inhibir la



bacteria gram-negativa probada (*E. coli* y *P. aeruginosa*) en comparación con las contrapartes bis-alquiladas. Por ejemplo, (18,2,0) expone esta tendencia, mostrando los valores CMI de 2 a 4 μ M versus la bacteria gram-positiva y 63 μ M versus ambas especies gram-negativas.

Los compuestos con un agregado de 20-24 carbonos de la cadena lateral mostraron una actividad óptima. Algunos compuestos mostraron los valores CMI de un solo dígito. Por consiguiente, los compuestos asimétricos (16,2,8) y (14,2,10), así como el compuesto comparativo simétrico (12,2,12) son compuestos de "24 carbonos" muy activos. Los compuestos (14,2,8) y (12,2,10) son dos compuestos de "22 carbonos" óptimos. El compuesto (12,2,8) es un compuesto preferido con 20 carbonos en las cadenas laterales. Fue sorprendente observar una uniformidad relativa de la bioactividad, así como varios de estos compuestos fuertemente inhibitorios mostrados cerca de los valores CMI idénticos. Una actividad preferencial para varios compuestos se mostró contra la bacteria gram-positiva probada (*S. aureus* y *E. faecalis*). Existió una pequeña diferenciación en la actividad para los compuestos más fuertes entre la bacteria gram-positiva y gram-negativa.

Se prepararon dos compuestos con un número impar de carbonos de la cadena lateral: (13,2,10) y (11,2,10), que permiten la examinación de los compuestos con 23 y 21 carbonos en las cadenas laterales. Los compuestos (13,2,10) y (11,2,10) son dos de los compuestos más potentes entre los compuestos probados. Por

ejemplo, el compuesto (13,2,10) mostró inhibición de 1 μ M del *S. aureus* y *E. faecalis* gram-positivo, así como también la inhibición de *E. coli* y *P. aeruginosa* a 2 μ M.

La disposición asimétrica de los carbonos de la cadena lateral
5 conduce a cambios modestos en la bioactividad, así como una buena
solubilidad en agua de los compuestos relativamente hidrofóbicos.
Por ejemplo, el (12,2,8) asimétrico mostró valores CMI inferiores que
el (10,2,10) asimétrico contra todas las cuatro bacterias probadas.
Sin embargo, (16,2,8), (14,2,10) y (12,2,12) todos mostraron valores
10 CMI comparables. Los compuestos altamente asimétricos tales como
(20,2,8) y (18,2,8), si bien son completamente solubles en agua,
mostraron una actividad disminuida en comparación con los
compuestos con cadenas laterales agregadas más cortas.

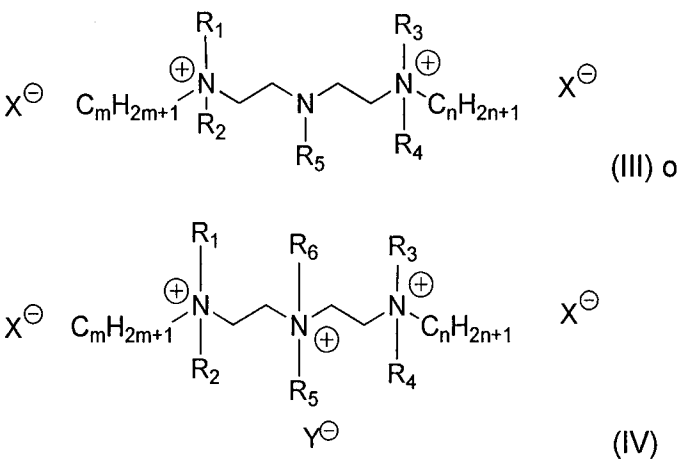
Tomando en cuenta los costos de los reactivos, los solventes,
15 así como los porcentajes de rendimiento, estos anfífilos biscatiónicos
potentes pueden prepararse a un costo relativamente bajo. Por
ejemplo, el compuesto (12,2,10), que mostró valores CMI de 2 μ M o
menos contra todas las cuatro especies de bacterias probadas, costó
aproximadamente \$140 por mol para prepararse; la preparación del
20 compuesto comparativo que tiene una estructura gemini (12,2,12) en
total de aproximadamente \$100/mol. Si bien esto puede ser más
costoso que un antiséptico fermentado tal como el etanol, es mucho
más económico que las preparaciones del cloruro de benzalconio, las
cuales son de aproximadamente US\$85 por mol, y muestran 4-32
25 veces menos actividad. Adicionalmente, el método de elaboración

del compuesto asimétrico en la presente descripción proporciona una simplicidad operativa. Por ejemplo, todos nuestros derivados TMEDA asimétricos pueden prepararse como sólidos cristalinos en aproximadamente 24 horas en el laboratorio.

5 En general, se ha desarrollado la preparación altamente eficiente de una serie de antimicrobianos biscatiónicos potentes que tiene la fórmula (I) o (II). Varios compuestos preparados muestran una baja inhibición micromolar del crecimiento bacteriano. Los valores CMI inferiores se observaron para los compuestos con un
10 total de 20 a 24 carbonos de la cadena lateral (es decir, m+n en el intervalo de 20 a 24), particularmente para los compuestos con una asimetría modesta.

2. Anfífilos biscatiónicos o triscatiónicos de trisamina

Algunas modalidades proporcionan una composición
15 antimicrobiana, que comprende una cantidad efectiva de un compuesto que tiene la fórmula:



en donde:

25 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ o R₆ es 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,

R' es H o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

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

m y n son enteros en el intervalo de 5 a 25.

En algunas modalidades, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ o R₆ es H o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono insustituido (por ejemplo, metilo). X o Y es flúor, cloro, bromo, yodo, tosilato, citrato o cualquier anión
10 adecuado o combinaciones de los mismos. m puede ser igual a n, o m no es igual a n. en algunas modalidades, m y n pueden ser enteros en el intervalo de 10 a 14.

En algunas modalidades, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ o R₆ es metilo, X es bromo, Y es yodo y el compuesto que tiene la fórmula (III) o (IV) es
15 designado, respectivamente, como compuesto (m, 2, 0, 2, n) o (m, 2, 1, 2, n). Los ejemplos del compuesto que tiene la fórmula (III) o (IV) incluyen, pero no se limitan a compuesto (10, 2, 0, 2, 10), compuesto (11, 2, 0, 2, 11), compuesto (12, 2, 0, 2, 12), compuesto (13, 2, 0, 2, 13), compuesto (14, 2, 0, 2, 14), compuesto (10, 2, 0, 2, 11),
20 compuesto (10, 2, 0, 2, 12), compuesto (10, 2, 0, 2, 13), compuesto (10, 2, 0, 2, 14), compuesto (11, 2, 0, 2, 12), compuesto (11, 2, 0, 2, 13), compuesto (11, 2, 0, 2, 14), compuesto (12, 2, 0, 2, 13), compuesto (12, 2, 0, 2, 14), compuesto (13, 2, 0, 2, 14), compuesto (10, 2, 1, 2, 10), compuesto (11, 2, 1, 2, 11), compuesto (12, 2, 1, 2,
25 12), compuesto (13, 2, 1, 2, 13), compuesto (14, 2, 1, 2, 14),

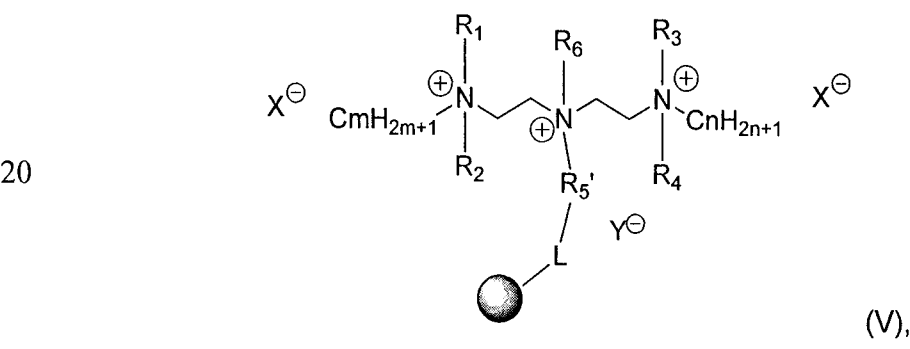
compuesto (10, 2, 1, 2, 11), compuesto (10,2, 1, 2, 12), compuesto
(10, 2, 1, 2, 13), compuesto (10, 2, 1, 2, 14), compuesto (11, 2, 1, 2,
12), compuesto (11, 2, 1, 2, 13), compuesto (11, 2, 1, 2, 14),
compuesto (12, 2, 1, 2, 13), compuesto (12, 2, 1, 2, 14), compuesto
5 (13, 2, 1, 2, 14) y combinaciones de los mismos.

La presente descripción también proporciona un método para
elaborar una composición antimicrobiana que comprende mezclar
una cantidad efectiva de un compuesto que tiene la fórmula (III) o
(IV) y un portador. Los ejemplos de un portador adecuado incluyen,
10 pero no se limitan a un solvente. La composición antimicrobiana
también puede comprender otros ingredientes y aditivos. El
contenido del compuesto que tiene la fórmula (III) o (IV) en la
composición antimicrobiana puede estar en cualquier concentración
adecuada. Por ejemplo, en algunas modalidades, dicha
15 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 (III) o (IV) 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
20 2.5 por ciento en peso. Los ejemplos del portador incluyen, pero no
se limitan a un solvente. Los ejemplos de otros aditivos incluyen,
pero no se limitan a surfactantes, agentes antiespumantes, agentes
anticongelantes, agentes gelificantes, así como combinaciones de
los mismos. La composición antimicrobiana puede también
25 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 usar la composición que comprende un compuesto que tiene la fórmula (III) o (IV) como se describe para uso antimicrobiano. El compuesto o la composición 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. El método puede también usarse para matar o dispersar películas biológicas preestablecidas (es decir, uso de antipelícula biológica). El método puede comprender formar una película o recubrimiento que comprende la composición antimicrobiana, la cual a su vez comprende un compuesto que tiene la fórmula (III) o (IV), que puede ser injertada en una superficie sólida.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona una película o recubrimiento que comprende un compuesto que tiene la fórmula (III) o (IV) injertado en una superficie sólida que tiene una estructura:



en donde:

R₁, R₂, R₃, R₄ o R₆ es 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,

R₅' es una fracción química de alquileo insustituido o sustituido opcionalmente con un grupo funcional seleccionado a
5 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 (en la forma de anión),

m y n son enteros en el intervalo de 5 a 25, y

10 L es un enlace que comprende a grupo funcional.

En algunas modalidades, R₁, R₂, R₃, R₄ o R₆ es H o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono insustituido tal como metilo, R₅' es un alquileo de 1 a 4 átomos de carbono, y X o Y es flúor, cloro, bromo, yodo, tosilato, citrato o cualquier anión adecuado o combinaciones
15 de los mismos. m puede ser igual a, o diferente a n. Cada uno de m y n pueden ser enteros en el intervalo de 10 a 14. Por ejemplo, R₁, R₂, R₃, R₄ o R₆ es metilo, R₅' es metileno, X es bromo, e Y es yodo. L puede comprender cualquier grupo de enlace adecuado, por ejemplo, al menos uno de -NH-CO-, -C(O)- y un grupo alquileo. La
20 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. La película y recubrimiento puede obtenerse mediante el injerto de un compuesto que tiene la fórmula (III) o (IV)
25 en la superficie de un sustrato sólido. Los ejemplos de un sustrato

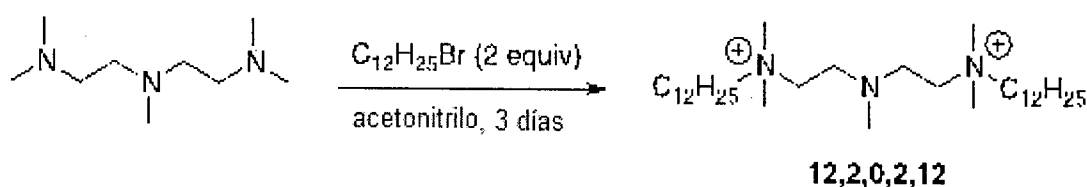
sólido incluyen pero no se limitan a un metal, un polímero y un sustrato de vidrio. El grosor de la película o recubrimiento puede estar en un grosor adecuado, variando de una monocapa a un nivel de micrones.

5 Ejemplos:

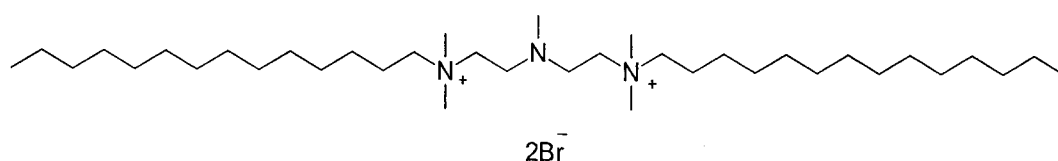
1. Preparación de compuestos de trisamina.

El compuesto (m,2,0,2,n) puede prepararse usando la siguiente reacción en el esquema 6. La síntesis del compuesto (12,2,0,2,12) se muestra como una preparación ejemplar en el esquema 6.

10 Esquema 6.



15 La síntesis de un compuesto ejemplar (14,2,0,2,14) se describe más adelante como un procedimiento representativo para preparar un compuesto (m, 2,0, 2,n).



(14,2,0,2,14)

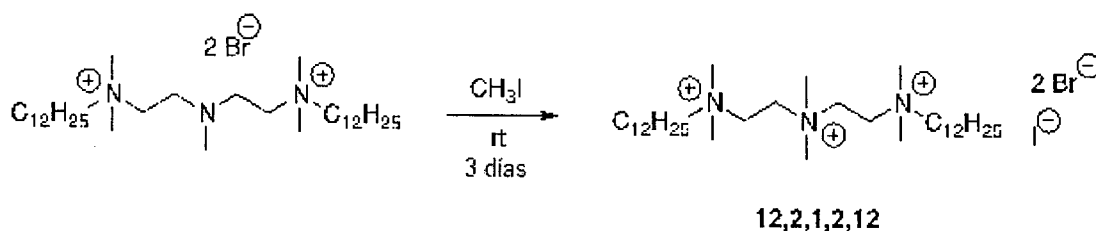
Se adicionó *N,N,N',N'',N'''*-pentametildietilentriamina (0.87 mL, 4.2 mmol) a una solución de 1-bromotetradecano (2.25 mL, 8.26 mmol) en CH₃CN (2 mL). La solución clara resultante se agitó a RT durante 20 horas, tiempo durante el cual se observó un sólido

blanco. Se adiciono acetona fría (~9 mL) a la mezcla de reacción, lo que condujo a un precipitado de color 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.

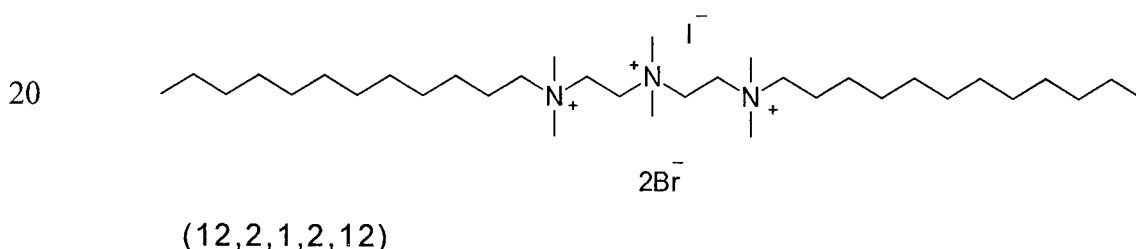
2. Preparación de compuestos de trisamonio

El compuesto (m,2,0,2,n) puede prepararse usando la siguiente reacción en el esquema 7. La síntesis del compuesto (12,2,1,2,12) se muestra como una preparación ejemplar en el esquema 7.

Esquema 7.



La síntesis de un compuesto ejemplar (12,2,1,2,12) se describe más adelante como un procedimiento representativo para preparar un compuesto (m, 2,1, 2,n).



A una solución de CH_3I (~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 CH_3I 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.

3. Actividad biológica de los compuestos de trisamina, μM

5 El compuesto (12,2,0,2,12) provoca una disrupción visual de las películas biológicas de Staph aureus preestablecidas a 25 μM (micromolar). De este modo, al menos dispersa las películas biológicas a 25 μM.

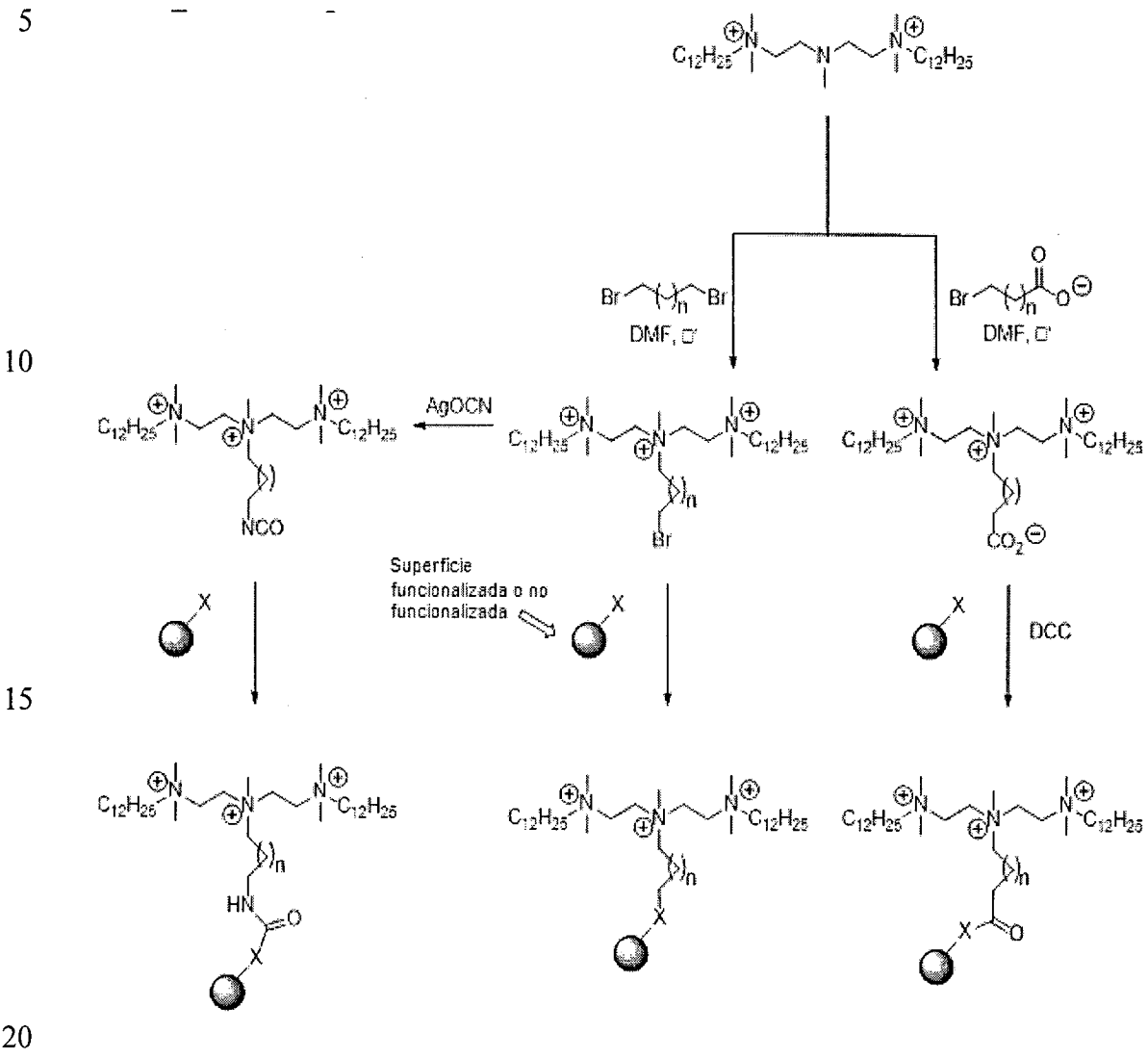
Los valores CMI de los compuestos (10,2,0,2,10),
10 (12,2,0,2,12), y (14,2,0,2,14) en comparación con las cuatro bacteria diferentes se muestran en la tabla 2. Los datos son también comparados con los derivados de norespermidina respecto a la habilidad antimicrobiana como se muestra en la tabla 3 y 4. Véase Bottcher, T.; Kolodkin-Gal, I.; Kolter, R.; Losick, R.; Clardy, J. J. Am.
15 Chem. Soc. 2013, 135, 2927. El compuesto (12,2,0,2,12) mostró un CMI de 4 μM o menos contra las mismas cuatro bacterias que aquel de los derivados de norespermidina descritos por Bottcher, et al. Por ejemplo, el mejor compuesto reportado por Bottcher, et al. inhibió la formación de película biológica a 20 uM en *S. aureus*, el cual es 10
20 veces pero que los compuestos proporcionados en la presente descripción.

Tabla 2. (valores CMI en μM).

Compuesto	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>E faecalis</i>	<i>P aeruginosa</i>
10,2,0,2,10	2	8	8	32
12,2,0,2,12	1	1	2	4
25 14,2,0,2,14	2	4	2	32

65

Una película o recubrimiento puede prepararse mediante el injerto de un compuesto que tiene la fórmula (III) o (IV) en una superficie sólida que tiene una estructura (V). El siguiente esquema (esquema 8) ilustra tres métodos de preparación.



La película o recubrimiento resultante proporcionado 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. La película o recubrimiento

también usarse para matar o dispersar películas biológicas bacterianas preestablecidas (es decir, uso de antipelícula biológica).

Si bien la materia objeto se ha descrito en términos de modalidades ejemplares, ésta no se limita a las mismas. En su
5 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.

10

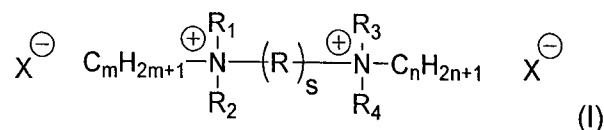
15

20

25

REIVINDICACIONES

1. Un método para matar o inhibir el crecimiento microbiano, que comprende aplicar una composición antimicrobiana
5 que a su vez comprende un compuesto que tiene la fórmula



en donde:

- 10 R es un grupo metileno 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,

s es un entero en el intervalo de 1 a 6,

- 15 R₁, R₂, R₃ o R₄ es 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,

R' es H o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

- 20 X es un halógeno,

m y n son enteros en el intervalo de 5 a 25, y

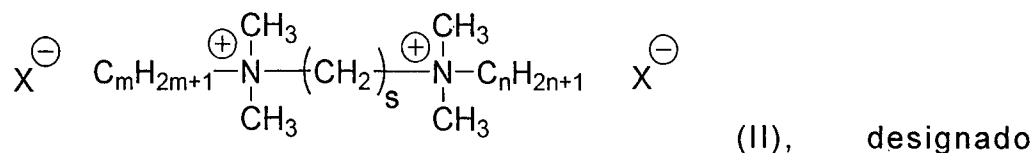
m no es igual a n.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
R es un grupo metileno,

- 25 s es un entero en el intervalo de 2 a 5,

R_1, R_2, R_3 o R_4 es un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y
X es cloro o bromo.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
la composición antimicrobiana comprende un compuesto que tiene la
5 fórmula



como compuesto halogenuro (m, s, n),

10 en donde

s es un entero en el intervalo de 1 a 6,

X es un halógeno,

m y n son enteros en el intervalo de 5 a 25, y m no es igual a

n.

15 4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde
s es un entero en el intervalo de 2 a 5, y

X es cloro o bromo.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde

m + n está en el intervalo de 18 a 36 y la diferencia entre m y n

20 está en el intervalo de 1 a 10.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde
el compuesto que tiene la fórmula (II) designado como compuesto
halogenuro (m, s, n) es un bromuro y se selecciona a partir de un
grupo que consiste en:

25 compuesto (20, 2, 16), compuesto (20, 2, 14), compuesto (20,

2, 14), compuesto (20, 2, 10), compuesto (20, 2, 8), compuesto (20, 2, 6), compuesto (18, 2, 16), compuesto (18, 2, 14), compuesto (18, 2, 12), compuesto (18, 2, 10), compuesto (16, 2, 8), compuesto (14, 2, 12), compuesto (14, 2, 10), compuesto (14, 2, 8), compuesto (12, 2, 10), compuesto (12, 2, 8), compuesto (13, 2, 10), compuesto (13, 2, 10) y compuesto (10, 2, 8).

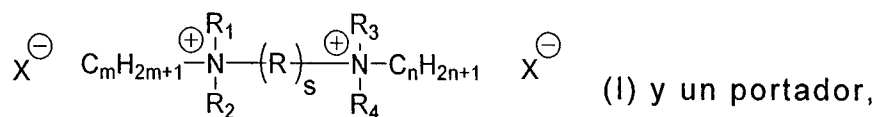
7. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde $m + n$ está en el intervalo de 20 a 24 y la diferencia entre m y n está en el intervalo de 1 a 8.

10 8. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el compuesto que tiene la fórmula (II) designado como compuesto halogenuro (m, s, n) es un bromuro y se selecciona a partir de un grupo que consiste en:

15 compuesto (16, 2, 8), compuesto (14, 2, 10), compuesto (14, 2, 8), compuesto (12, 2, 10), compuesto (12, 2, 8), compuesto (13, 2, 10) y compuesto (11, 2, 10).

9. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición antimicrobiana 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 matar o dispersar una película biológica preestablecida.

10. Una composición antimicrobiana que comprende un compuesto que tiene la fórmula



en donde:

R es un grupo metileno insustituido o sustituido opcionalmente
 5 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 entero en el intervalo de 1 a 6,

R₁, R₂, R₃ o R₄ es H o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono
 10 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 es un halógeno,

15 m y n son enteros en el intervalo de 5 a 25, y

m no es igual a n.

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

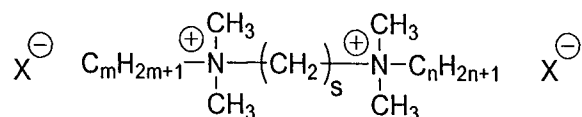
R es un grupo metileno,

20 s es un entero en el intervalo de 2 a 5,

R₁, R₂, R₃ o R₄ es un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

X es cloro o bromo.

12. La composición antimicrobiana de acuerdo con la
 reivindicación 10, en donde el compuesto que tiene fórmula (I)) es un
 25 compuesto que tiene la fórmula



(II), designado como

compuesto halogenuro (m, s, n),

en donde

5 s es un entero en el intervalo de 1 a 6,

X es un halógeno,

m y n son enteros en el intervalo de 5 a 25, y m no es igual a n.

10 13. La composición antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 12, en donde

s es un entero en el intervalo de 2 a 5, y

X es cloro o bromo.

14. La composición antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 12, en donde

15 m + n está en el intervalo de 18 a 36 y la diferencia entre m y n está en el intervalo de 1 a 10.

20 15. La composición antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el compuesto que tiene la fórmula (II) designado como compuesto halogenuro (m, s, n) es un bromuro y se selecciona a partir de un grupo que consiste en:

compuesto (20, 2, 16), compuesto (20, 2, 14), compuesto (20, 2, 14), compuesto (20, 2, 10), compuesto (20, 2, 8), compuesto (20, 2, 6), compuesto (18, 2, 16), compuesto (18, 2, 14), compuesto (18, 2, 12), compuesto (18, 2, 10), compuesto (16, 2, 8), compuesto (14, 2, 12), compuesto (14, 2, 10), compuesto (14, 2, 8), compuesto (12,

2, 10), compuesto (12, 2, 8), compuesto (13, 2, 10), compuesto (13, 2, 10) y compuesto (10, 2, 8).

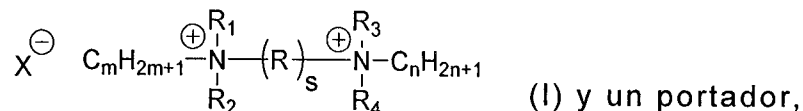
16. La composición antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 12, en donde

5 m + n está en el intervalo de 20 a 24 y la diferencia entre m y n está en el intervalo de 1 a 8.

17. La composición antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el compuesto que tiene la fórmula (II) designado como compuesto halogenuro (m, s, n) es un bromuro y se
10 selecciona a partir de un grupo que consiste en:

compuesto (16, 2, 8), compuesto (14, 2, 10), compuesto (14, 2, 8), compuesto (12, 2, 10), compuesto (12, 2, 8), compuesto (13, 2, 10) y compuesto (11, 2, 10).

18. Un método para elaborar una composición antimicrobiana
15 que comprende mezclar un compuesto que tiene la fórmula



en donde:

R es un grupo metileno insustituido o sustituido opcionalmente
20 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 entero en el intervalo de 1 a 6,

R₁, R₂, R₃ o R₄ es H o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono
25 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 es un halógeno,

5 m y n son enteros en el intervalo de 5 a 25, y

m no es igual a n.

19. El método de acuerdo con la reivindicación 18, en donde

R es un grupo metileno,

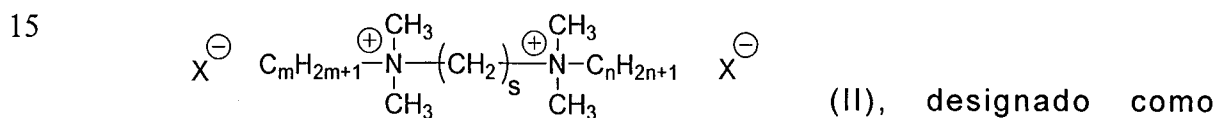
s es un entero en el intervalo de 2 a 5,

10 R₁, R₂, R₃ o R₄ es un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

X es cloro o bromo.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 18, en donde

el compuesto que tiene la fórmula (I) es un compuesto que tiene la fórmula



compuesto halogenuro (m, s, n),

en donde

s es un entero en el intervalo de 1 a 6,

20 X es un halógeno,

m y n son enteros en el intervalo de 5 a 25, y m no es igual a

n.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde

s es un entero en el intervalo de 2 a 5, y

25 X es cloro o bromo.

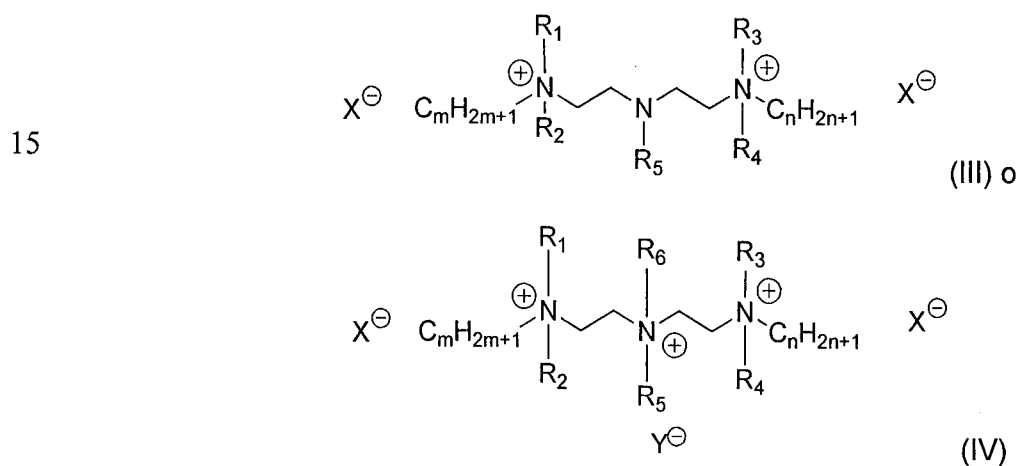
74

22. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde $m + n$ está en el intervalo de 20 a 24 y la diferencia entre m y n está en el intervalo de 1 a 8.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el compuesto que tiene la fórmula (II) designado como compuesto halogenuro (m, s, n) es un bromuro y se selecciona a partir de un grupo que consiste en:

compuesto (16, 2, 8), compuesto (14, 2, 10), compuesto (14, 2, 8), compuesto (12, 2, 10), compuesto (12, 2, 8), compuesto (13, 2, 10) y compuesto (11, 2, 10).

24. Una composición antimicrobiana, que comprende una cantidad efectiva de un compuesto que tiene la fórmula:



20 en donde:

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 o R_6 es 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,

25 R' es H o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

X o Y es un halógeno, y

m y n son enteros en el intervalo de 5 a 25.

25. La composición antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 24, en donde

5 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 o R_6 es H o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono insustituido, y

X o Y es cloro, bromo o yodo.

26. La composición antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 24, en donde m es igual a n.

10 27. La composición antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 24, en donde m no es igual a n.

28. La composición antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 24, en donde m y n son enteros en el intervalo de 10 a 14.

15 29. La composición antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 24, en donde

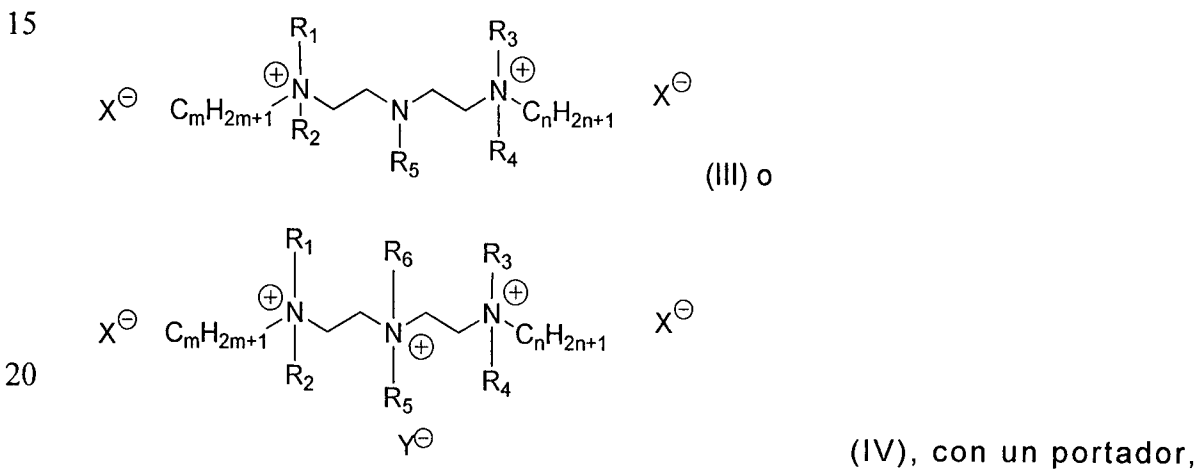
R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 o R_6 es metilo, X es bromo, Y es yodo y el compuesto que tiene la fórmula (III) o (IV) es designado, respectivamente, como compuesto (m, 2, 0, 2, n) o (m, 2, 1, 2, n).

20 30. La composición antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 29, en donde el compuesto que tiene la fórmula (III) o (IV) se selecciona a partir de un grupo que consiste en:

compuesto (10, 2, 0, 2, 10), compuesto (11, 2, 0, 2, 11),
compuesto (12, 2, 0, 2, 12), compuesto (13, 2, 0, 2, 13), compuesto
25 (14, 2, 0, 2, 14), compuesto (10, 2, 0, 2, 11), compuesto (10, 2, 0, 2,

- 12), compuesto (10, 2, 0, 2, 13), compuesto (10, 2, 0, 2, 14),
compuesto (11, 2, 0, 2, 12), compuesto (11, 2, 0, 2, 13), compuesto
(11, 2, 0, 2, 14), compuesto (12, 2, 0, 2, 13), compuesto (12, 2, 0, 2,
14), compuesto (13, 2, 0, 2, 14),
5 compuesto (10, 2, 1, 2, 10), compuesto (11, 2, 1, 2, 11),
compuesto (12, 2, 1, 2, 12), compuesto (13, 2, 1, 2, 13), compuesto
(14, 2, 1, 2, 14), compuesto (10, 2, 1, 2, 11), compuesto (10, 2, 1, 2,
12), compuesto (10, 2, 1, 2, 13), compuesto (10, 2, 1, 2, 14),
compuesto (11, 2, 1, 2, 12), compuesto (11, 2, 1, 2, 13), compuesto
10 (11, 2, 1, 2, 14), compuesto (12, 2, 1, 2, 13), compuesto (12, 2, 1, 2,
14) y compuesto (13, 2, 1, 2, 14).

31. Un método para elaborar una composición antimicrobiana
que comprende mezclar una cantidad efectiva de un compuesto que
tiene la fórmula:



en donde:

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ o R₆ es 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,

R' es H o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

X o Y es un halógeno, y

5 m y n son enteros en el intervalo de 5 a 25.

32. El método de acuerdo con la reivindicación 31, en donde

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ o R₆ es H o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono insustituido, y

X o Y es cloro, bromo o yodo.

10 33. El método de acuerdo con la reivindicación 31, en donde m es igual a n.

34. El método de acuerdo con la reivindicación 31, en donde m no es igual a n.

15 35. El método de acuerdo con la reivindicación 31, en donde m y n son enteros en el intervalo de 10 a 14.

36. El método de acuerdo con la reivindicación 31, en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ o R₆ es metilo, X es bromo, Y es yodo y el compuesto que tiene la fórmula (III) o (IV) es designado, respectivamente, como compuesto (m, 2, 0, 2, n) o (m, 2, 1, 2, n).

20 37. El método de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el compuesto que tiene la fórmula (III) o (IV) se selecciona a partir de un grupo que consiste en:

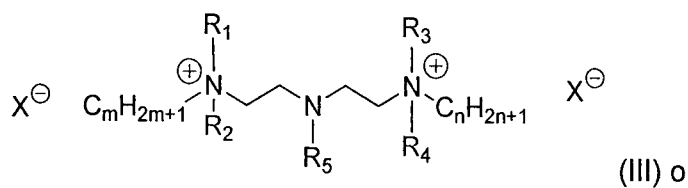
compuesto (10, 2, 0, 2, 10), compuesto (11, 2, 0, 2, 11),
compuesto (12, 2, 0, 2, 12), compuesto (13, 2, 0, 2, 13), compuesto
25 (14, 2, 0, 2, 14), compuesto (10, 2, 0, 2, 11), compuesto (10, 2, 0, 2,

12), compuesto (10, 2, 0, 2, 13), compuesto (10, 2, 0, 2, 14),
 compuesto (11, 2, 0, 2, 12), compuesto (11, 2, 0, 2, 13), compuesto
 (11, 2, 0, 2, 14), compuesto (12, 2, 0, 2, 13), compuesto (12, 2, 0, 2,
 14), compuesto (13, 2, 0, 2, 14),

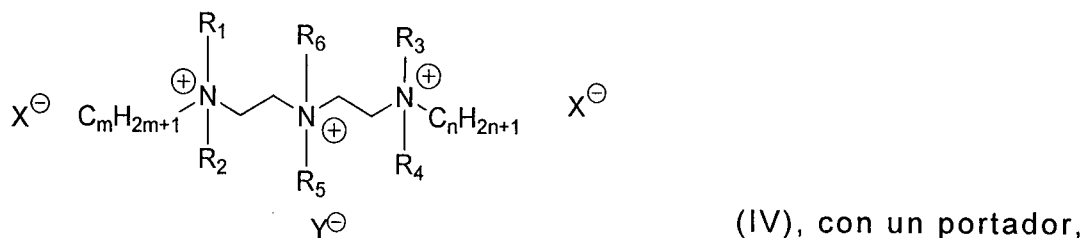
5 compuesto (10, 2, 1, 2, 10), compuesto (11, 2, 1, 2, 11),
 compuesto (12, 2, 1, 2, 12), compuesto (13, 2, 1, 2, 13), compuesto
 (14, 2, 1, 2, 14), compuesto (10, 2, 1, 2, 11), compuesto (10, 2, 1, 2,
 12), compuesto (10, 2, 1, 2, 13), compuesto (10, 2, 1, 2, 14),
 compuesto (11, 2, 1, 2, 12), compuesto (11, 2, 1, 2, 13), compuesto
 10 (11, 2, 1, 2, 14), compuesto (12, 2, 1, 2, 13), compuesto (12, 2, 1, 2,
 14) y compuesto (13, 2, 1, 2, 14).

38. 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

15



20



en donde:

$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5$ o R_6 es H o un alquilo de 1 a 4 átomos de
 carbono insustituido o sustituido opcionalmente con un grupo
 25 funcional seleccionado a partir del grupo que consiste en -OH, -OR',

$-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}'$, $-\text{NR}'_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}'$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CF}_3$, y $-\text{OCF}_3$,

R' es H o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

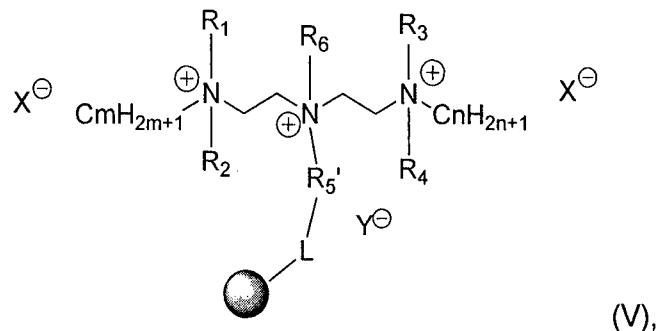
X o Y es un halógeno, y

m y n son enteros en el intervalo de 5 a 25.

39. El método de acuerdo con la reivindicación 38, en donde la composición antimicrobiana 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 matar o dispersar una película biológica preestablecida.

40. El método de acuerdo con la reivindicación 38, que comprende formar una película o recubrimiento que comprende la composición antimicrobiana que comprende un compuesto que tiene la fórmula (III) o (IV).

41. Una película o recubrimiento que comprende un compuesto injertado en una superficie sólida que tiene una estructura:



en donde:

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 o R_6 es 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,

R₅' es una fracción química de alquileo insustituido o sustituido opcionalmente con un grupo funcional seleccionado a
5 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, y

m y n son enteros en el intervalo de 5 a 25, y

10 L es un enlace que comprende a grupo funcional.

42. La película o recubrimiento de acuerdo con la reivindicación 41, en donde

R₁, R₂, R₃, R₄ o R₆ es H o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono insustituido,

15 R₅' es un alquileo de 1 a 4 átomos de carbono, y

X o Y es cloro, bromo o yodo.

43. La película o recubrimiento de acuerdo con la reivindicación 41, en donde m es igual a n.

44. La película o recubrimiento de acuerdo con la
20 reivindicación 41, en donde m no es igual a n.

45. La película o recubrimiento de acuerdo con la reivindicación 41, en donde m y n son enteros en el intervalo de 10 a 14.

46. La película o recubrimiento de acuerdo con la
25 reivindicación 41, en donde

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 o R_6 es metilo, R_5' es metileno, X es bromo, e Y es yodo.

47. La película o recubrimiento de acuerdo con la reivindicación 41, en donde L comprende al menos uno de $-NH-CO-$,
5 $-C(O)-$ y un grupo alquileo.

48. La película o recubrimiento de acuerdo con la reivindicación 41, en donde 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
10 bacterias, virus, levaduras, hongos y protozoarios; o para matar o dispersar película biológica preestablecida.

RESUMEN

La presente divulgación proporciona una composición antimicrobiana que incluye un compuesto el cual es un anfífilo
5 biscatiónico o triscatiónico y el método para elaborar tal composición antimicrobiana y el método para usar tal compuesto o composición para uso antimicrobiano. La composición antimicrobiana puede incluir un compuesto que tiene la fórmula (I) donde R es un grupo metileno insustituido o sustituido opcionalmente, s es un número
10 entero en el intervalo de 1 a 6, R_1 , R_2 , R_3 o R_4 es H o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono insustituido o sustituido opcionalmente, X es un halógeno, m y n son enteros en el intervalo de 5 a 25, y m no es igual a n. Alternativamente, la composición antimicrobiana puede comprender un compuesto que tiene la fórmula (III) o (IV) donde R_1 ,
15 R_2 , R_3 , R_4 , R_5 o R_6 es H o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono insustituido o sustituido opcionalmente, X o Y es un halógeno, y m y n son enteros en el intervalo de 5 a 25.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ☒ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

83

(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

61/900,037**05/11/2013****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/US2014/064114

(87) Publicación internacional:

Fecha: **14/05/2015**No.Publicación **WO2015/069760 A1**(54) Título: **ANFÍFILOS BISCATIÓNICOS Y TRISCATIÓNICOS COMO AGENTES
ANTIMICROBIANOS**

(57) Resumen: Composición antimicrobiana que incluye un compuesto el cual es un anfífilo biscatiónico o triscatiónico y el método para elaborar tal composición antimicrobiana y el método para usar tal compuesto o composición para uso antimicrobiano. La composición antimicrobiana puede incluir un compuesto que tiene la fórmula (I) donde R es un grupo metileno insustituido o sustituido opcionalmente, s es un número entero en el intervalo de 1 a 6, R1, R2, R3 o R4 es H o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono insustituido o sustituido opcionalmente, X es un halógeno, m y n son enteros en el intervalo de 5 a 25, y m no es igual a n. Alternativamente, la composición antimicrobiana puede comprender un compuesto que tiene la fórmula (III) o (IV) donde R1, R2, R3, R4, R5 o R6 es H o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono insustituido o sustituido opcionalmente, X o Y es un halógeno, y m y n son enteros en el intervalo de 5 a 25.

CONTINUA AL RESPALDO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES****TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS**PATENTE DE INVENCION ☒ PCT ☒ 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
----------------	------	---------------	------	-------	------	------

61/900,037**05/11/2013****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/US2014/064114**

(87) Publicación internacional

Fecha: **14/05/2015** Fecha (dd/mm/aa)N° publicación: **WO2015/069760 A1**(54) Título: **ANFÍFILOS BISCATIÓNICOS Y TRISCATIÓNICOS COMO AGENTES ANTIMICROBIANOS**

85

 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: <table><tr><td>(30) Prioridad</td><td>(31)</td><td>No. Prioridad</td><td>(32)</td><td>Fecha</td><td>(33)</td><td>País</td></tr><tr><td></td><td></td><td>61/900,037</td><td></td><td>05/11/2013</td><td></td><td>US</td></tr></table>		(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País			61/900,037		05/11/2013		US	(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)	País											
		61/900,037		05/11/2013		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/US2014/064114		(87) Publicación Internacional 14/05/2015 (dd/mm/aa) N° publicación: WO2015/069760 A1															
(54) Título: ANFÍFILOS BISCATIÓNICOS Y TRISCATIÓNICOS COMO AGENTES ANTIMICROBIANOS																	

Resumen

Composición antimicrobiana que incluye un compuesto el cual es un anffífilo biscatiónico o triscatiónico y el método para elaborar tal composición antimicrobiana y el método para usar tal compuesto o composición para uso antimicrobiano. La composición antimicrobiana puede incluir un compuesto que tiene la fórmula (I) donde R es un grupo metileno insustituido o sustituido opcionalmente, s es un número entero en el intervalo de 1 a 6, R1, R2, R3 o R4 es H o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono insustituido o sustituido opcionalmente, X es un halógeno, m y n son enteros en el intervalo de 5 a 25, y m no es igual a n. Alternativamente, la composición antimicrobiana puede comprender un compuesto que tiene la fórmula (III) o (IV) donde R1, R2, R3, R4, R5 o R6 es H o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono insustituido o sustituido opcionalmente, X o Y es un halógeno, y m y n son enteros en el intervalo de 5 a 25.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

86



RECIBO DE CAJA

No. 16 - 0037452

Bogotá D.C., Abril 19 de 2016 - 15:05:51

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	740666533	19/04/2016	3.589.050.00

*** 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. 16-142386-00000-0000

Fecha: 2016-05-31 16:39:31
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR. NUEVASCF
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 88

88

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

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

, Abril 19 de 2016 - 15:05:55

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

87



RECIBO DE CAJA

No. 16 - 0053522

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
38 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	40.000.00	1.520.000.00
			\$1.520.000.00

SON: **UN MILLON QUINIENTOS VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 16-142386-00000-0000

Fecha: 2016-05-31 16:39:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCF
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 85

88

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

Web: www.sic.gov.co e-mail: 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. 16-142386- -00000-0000

Fecha: 2016-05-31 16:39:31
 Tra. 11 PATENTEIYII
 Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASOCF
 Eve. 378 FASENACIONALI
 Folios: 85

Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

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 ☐