

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>7</sup>

A01N 43/50

A01N 43/78

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00126382. X

[43]公开日 2001年3月21日

[11]公开号 CN 1287780A

[22]申请日 2000.9.12 [21]申请号 00126382. X

[30]优先权

[32]1999.9.14 [33]US [31]60/153,778

[71]申请人 罗姆和哈斯公司

地址 美国宾夕法尼亚

[72]发明人 B·J·艾尔阿玛 S·L·纳嘉哈西

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事  
务所

代理人 杜京英

权利要求书 2 页 说明书 6 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 稳定的杀生物组合物

[57]摘要

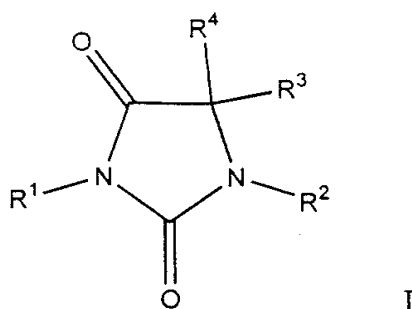
本发明公开了由低浓度铜盐稳定的包括释甲醛的咪唑烷化合物(如 1,3-二羟甲基-5,5-二甲基乙内酰胺)与 3-异噻唑酮化合物混合物的杀生物组合物。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

## 权 利 要 求 书

1. 一种稳定的杀生物组合物，其包括：至少一种释甲醛的咪唑烷；至少一种 3-异噻唑酮；稳定量的铜离子；和溶剂。

2. 权利要求 1 的组合物，其中所述的释甲醛的咪唑烷为式 I 化合物或其低聚物：



其中：

$R^1$  和  $R^2$  独立选自：H； $CH_2OH$ ；任选被 O、S 或 N 取代的  $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  链烯基或  $C_1-C_4$  炔基；条件是  $R^1$  或  $R^2$  中至少一个为  $CH_2OH$ ；和

$R^3$  和  $R^4$  独立选自：H；OH；卤素； $C_1-C_3$  烷氧基； $NR^5C(O)NHR^6$ ；任选被 O、S 或 N 取代的  $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  链烯基或  $C_1-C_4$  炔基；和

$R^5$  和  $R^6$  独立选自：H； $CH_2OH$ ；任选被 O、S 或 N 取代的  $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  链烯基或  $C_1-C_4$  炔基。

3. 权利要求 2 的组合物，其中所述的咪唑烷选自：二偶氮烷基脲，咪唑烷基脲和单-羟甲基 5, 5-二甲基乙内酰脲和二-羟甲基 5, 5-二甲基乙内酰脲。

4. 权利要求 1 的组合物，其中所述的 3-异噻唑酮选自：5-氯-2-甲基-3-异噻唑酮；2-甲基-3-异噻唑酮；2-乙基-3-异噻唑酮；5-氯-2-乙基-3-异噻唑酮；4, 5-二氯-2-甲基-3-异噻唑酮；2-正辛基-3-异噻唑酮；4, 5-二氯-2-正辛基-3-



- 异噻唑酮; 1, 2- 苯并异噻唑酮; 4, 5- 三亚甲基- 2- 甲基- 3- 异噻唑酮; 以及它们的混合物。

5. 权利要求 4 的组合物, 其中所述的 3- 异噻唑酮包括 5- 氯- 2- 甲基- 3- 异噻唑酮和 2- 甲基- 3- 异噻唑酮的混合物。

6. 权利要求 1 的组合物, 其中铜离子与 3- 异噻唑酮的重量比为 1:150 - 2:1。

7. 权利要求 1 的组合物, 其中咪唑烷与 3- 异噻唑酮的重量比为 1: 1 - 500: 1。

8. 通过加入低浓度铜离子稳定包含至少一种释甲醛的咪唑烷和至少一种 3- 异噻唑酮的杀生物组合物的方法。

9. 权利要求 8 的方法, 其中铜离子与 3- 异噻唑酮的重量比为 1:150 - 2:1。

10. 权利要求 8 的方法, 其中咪唑烷与 3- 异噻唑酮的重量比为 1: 1 - 500: 1。



## 说明书

### 稳定的杀生物组合物

本发明涉及包含某些咪唑烷化合物与 3-异噻唑酮化合物混剂的稳定杀生物组合物。本发明还涉及使用低浓度铜盐稳定这种组合物的用途。

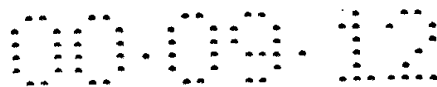
杀微生物剂在商业上用于抑制各种场所的微生物生长，如冷却塔、金属加工流体系、油漆和化妆品。较重要的一类杀微生物剂为 3-异噻唑酮类化合物。由于它们在各种不同的条件下和多种不同场所都能有效地抑制微生物生长，因而目前已有多种 3-异噻唑酮化合物在商业上获得成功。其中最重要的 3-异噻唑酮化合物为 5-氯-2-甲基-3-异噻唑酮(“CMI”)，2-甲基-3-异噻唑酮(“MI”)，及其混合物。

然而，尽管 3-异噻唑酮化合物为高效杀微生物剂，但其中的一些在某些条件下是不稳定的。如果无稳定剂存在，许多 3-异噻唑酮化合物都会发生化学降解，从而丧失杀微生物效力。已有许多研究都致力于稳定这些 3-异噻唑酮化合物，并且也已知多种供 3-异噻唑酮溶液用的稳定剂，例如参见 US5,461,150 (Gironda 等) 和 US 5,312,827 (Bayer 等) 的描述。

咪唑烷类化合物(包括乙内酰脲类化合物在内)是另一类杀微生物剂，并且在各种不同场所已使用多年。此类最知名的杀微生物剂为 1,3-二羟甲基-5,5-二甲基乙内酰脲(“DMDMH”)。DMDMH 通常为水溶液、无水粉末、或甘醇溶液形式。DMDMH 具有多种商品名，包括 Glydant<sup>®</sup>。这些类型的化合物能够以所提供的形式稳定贮藏，不需要另加稳定剂来防止化学降解。

本发明涉及一类稳定的杀生物组合物，其中包括至少一种释甲醛的咪唑烷，至少一种 3-异噻唑酮，稳定量的铜离子和溶剂。

本发明还涉及一种通过加入低浓度铜离子稳定包含至少一种释甲



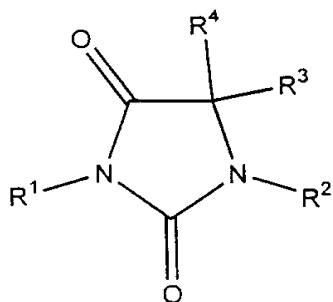
醛的咪唑烷和至少一种 3-异噻唑酮的杀生物组合物的方法。

本说明书中所用的术语“抗微生物剂”是指在给定体系中能抑制微生物生长的化合物（防腐剂）以及能降低微生物浓度的化合物（消毒剂）。术语“抗微生物活性”是指抗微生物剂杀灭、抑制或防止微生物生长的活性。术语“微生物”是指例如（但不限于）下述微生物：真菌，细菌，和藻类。术语“场所”是指可被微生物污染的工业体系或产品。本发明书中使用了下述缩写：AI=活性成分，mL=微升；g=克。除非另有具体说明，本说明书中的百分比是指重量比，数值范围包括端值，并且所有比例均为重量比。

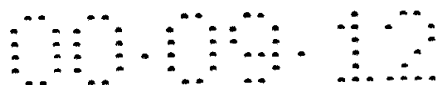
本发明部分地基于下述意料不到的发现，即向咪唑烷组合物中加入 3-异噻唑酮能导致咪唑烷发生去稳定作用。进一步意想不到的发现是这种混剂可用低浓度铜离子稳定。

本发明组合物中可使用任何 3-异噻唑酮化合物。适当的 3-异噻唑酮化合物包括但不限于：5-氯-2-甲基-3-异噻唑酮；2-甲基-3-异噻唑酮；2-乙基-3-异噻唑酮；5-氯-2-乙基-3-异噻唑酮；4, 5-二氯-2-甲基-3-异噻唑酮；2-正辛基-3-异噻唑酮；4, 5-二氯-2-正辛基-3-异噻唑酮；1, 2-苯并异噻唑酮（1,2-benzisothiazolone）；4, 5-三亚甲基-2-甲基-3-异噻唑酮；以及它们的混合物。当使用 5-氯-2-甲基-3-异噻唑酮和 2-甲基-3-异噻唑酮的混合物时，5-氯-2-甲基-3-异噻唑酮与 2-甲基-3-异噻唑酮的重量比通常为 99: 1- 1: 99，优选 90:10- 70: 30。

可用于本发明组合物中的咪唑烷化合物为任何释甲醛的咪唑烷类化合物，特别是式 I 那些化合物及其低聚物：



I



其中:

$R^1$  和  $R^2$  独立地选自: H;  $CH_2OH$ ; 任选被 O、S 或 N 取代的  $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  链烯基或  $C_1-C_4$  炔基; 条件是  $R^1$  或  $R^2$  中至少一个为  $CH_2OH$ ; 和  $R^3$  和  $R^4$  独立地选自: H; OH; 卤素;  $C_1-C_3$  烷氧基;  $NR^5C(O)NHR^6$ ; 任选被 O、S 或 N 取代的  $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  链烯基或  $C_1-C_4$  炔基; 和  $R^5$  和  $R^6$  独立地选自: H;  $CH_2OH$ ; 任选被 O、S 或 N 取代的  $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  链烯基或  $C_1-C_4$  炔基。

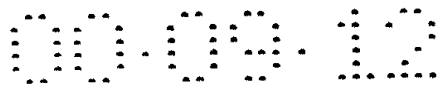
优选的咪唑烷包括二偶氮烷基脲(diazolidinylurea), 咪唑烷基脲和单-和二-羟甲基 5, 5-二甲基乙内酰脲。最优选 1, 3-二羟甲基-5, 5-二甲基乙内酰脲。

一般来讲, 本发明组合物中咪唑烷的含量大于 3-异噻唑酮。咪唑烷与 3-异噻唑酮之比随具体应用不同而变化很大, 但通常为 1: 1 - 800: 1。咪唑烷与 3-异噻唑酮之比优选为 10: 1 - 400: 1, 且最优选 75: 1 - 333: 1。

本领域已知多种铜盐, 而且任何具有足够的水溶性从而能在溶液中提供所需铜离子浓度的铜盐都可以使用。适当的例子包括但不限于: 硫酸铜, 乙酸铜, 氯化铜, 溴化铜, 氯酸铜, 高氯酸铜, 亚硝酸铜和硝酸铜。优选硫酸铜和硝酸铜。铜盐一般可以从市场上购得, 例如可购自 Pfalz 和 Bauer (Waterbury, Connecticut), 并且可不经进一步纯化而直接使用。

在本发明组合物中, 铜离子的量通常为 10 - 2500ppm。优选铜离子的量为 10 - 1000 ppm, 最优选 10 - 100ppm。当 3-异噻唑酮的浓度较低时, 需要的铜离子量较少。而随着 3-异噻唑酮浓度增加, 为获得相同的稳定性则需要成比例地增加铜离子量。一般来讲, 铜离子与 3-异噻唑酮之比为 1: 150 - 2: 1。优选铜与 3-异噻唑酮之比为 1: 75 - 1: 1, 且最优选 1: 15 - 1: 5。

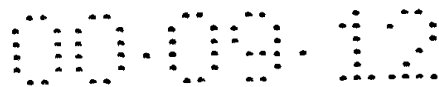
本发明组合物中使用的溶剂可以为水、有机溶剂、或它们的混合物。适用于最终用途且不会使抗微生物剂去稳定的任何有机溶剂都是适宜的。适宜的有机溶剂包括但不限于: 脂族和芳族烃, 如二甲苯和



烷基苯混合物；卤代脂族及芳族烃，如二氯乙烷和单氯苯；醇类，如一元、二元、及多元醇；醛；酮，如丙酮、甲乙酮、和甲基异丁基酮；醚；乙二醇醚；乙二醇醚乙酸酯；具有至少 4 碳原子的饱和和不饱和脂肪酸；酯，如乙酸乙酯、乙酸丁酯、乙二醇酯、和邻苯二甲酸酯；以及酚类。优选的有机溶剂为乙二醇醚；乙二醇醚乙酸酯；脂族和芳族烃；以及醇。更优选使用乙二醇醚或乙二醇醚乙酸酯与水的混合物。最优选水。

本发明组合物中还可以包含其它稳定剂，如金属硝酸盐，碘酸或其盐，以及各种其它无机盐等，它们都不会对本发明混配组合物的性能产生实质性影响。可包含在本发明杀生物混剂中的其它成分包括但不限于：乙二胺四乙酸，苯甲醇，苯氧基乙醇，对羟基苯甲酸甲酯或丙酯，或其它杀生物剂。

通过将杀微生物有效量的本发明组合物加入到受微生物侵染的场所之上、之内或之处，这些组合物可用于抑制微生物的生长。适当的场所包括但不限于：冷却塔；空气洗涤器；锅炉；矿物浆料；废水处理；观赏喷泉；反渗透过滤；超过滤；压舱水；蒸发冷凝器；热交换器；纸浆和纸加工液；塑料；乳液和分散液；油漆；乳胶漆；涂料，如清漆；建筑产品，如腻子、白垩、和密封胶；建筑粘合剂，如陶瓷粘合剂、地毯衬垫粘合剂、和层压粘合剂；工业或家用粘合剂；照相用化学品；印刷液；家用产品，如浴室消毒剂或卫生洗涤剂；化妆品和梳妆用具；香波；香皂；洗涤剂；表面活性剂；工业消毒剂或卫生洗涤剂，如冷消毒剂，硬表面消毒剂；地板抛光剂；洗衣店漂洗水；织物柔软剂；金属加工液；传送带润滑剂；传压流体；皮革和皮革制品；织物；纺织产品；木材和木材制品，如胶合板、粗纸板、刨花板、层压条、定向条纹板、硬纸板和碎料板；石油加工液；燃料；油田用液体，如注入水、压裂液、和钻探泥浆；农业助剂防腐；表面活性剂防腐；医疗器械；诊断试剂用防腐；食品防腐，例如塑料或纸质食品包装袋；以及游泳池和温泉浴场。优选的场所为化妆品和梳妆用具；胶乳；乳液和分散液；油漆；表面活性剂；地板抛光剂；织物柔软剂；



洗涤剂；和家用产品。

适合于抑制或控制微生物生长的杀生物活性物质的总量取决于咪唑烷和 3-异噻唑酮的浓度，以及要保护的场所，但通常为 200 - 7000 ppm (以需要保护的所述场所的体积量为基准)。当然，在本发明范围内，所述组合物可另外含有其它杀生物活性物质。

下列实施例用于进一步说明本发明的各方面，但它们并不以任何方式对本发明范围构成限制。

### 实施例 1

下面研究与任一种单一活性成分相比，咪唑烷和 3-异噻唑酮混剂的储藏稳定性。

混剂样品制备如下：将 DMDMH (55% AI 水溶液)在蒸馏水中稀释至适当浓度，充分混合。接着加入稳定剂 (加入量以  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  中  $\text{Cu}^{2+}$  量为基准)，并充分混合样品。将适当量 3-异噻唑酮 (CMI:MI=3:1) 溶解 (melt) 在少量热自来水中，加到上述样品内，然后充分混合。以类似方式制备其它样品 (即不含 DMDMH, ITA 或稳定剂的样品)。

制得样品之后，将各样品再分样到大约 10g 玻璃小瓶内。然后盖帽小瓶，顶部用胶带粘贴，置于用于持续时间研究的恒温烘箱内。每周观测样品的任何视觉变化，并且在研究过程中的不同时间取等分液样。采用 HPLC 测定 AI 浓度，剩余的 % AI 浓度采用起始测量值 (0 周) 作为 100% AI 进行测定。

ID	组合物成分			AI 剩余量			
				4 周@55℃		8 周@55℃	
	% CMI*	%DMDMH	$\text{Cu}^{2+}$ (ppm)	% CMI	% DMDMH	% CMI	% DMDMH
A	0.13	-	-	85	-	54	-
B	0.14	-	100	93	-	86	-
C	-	49.3	-	-	93	-	94
D	-	49.4	100	-	92	-	92
E	0.14	49.3	-	50	87	31	82
F	0.15	49.4	100	100	91	100	91



\*所用 ITA 包括 MI 和 CMI, 但只测量 CMI 浓度。

上述结果清楚表明, 咪唑烷本身是贮藏稳定的, 并且不需要加入稳定剂, 但当向组合物中加入 3-异噻唑酮时, 咪唑烷的稳定性降低。

### 实施例 2

下述实施例进一步证明本发明组合物的贮藏稳定性。按照上述实施例 1 的方法制备样品。

ID	组合物成分			AI 剩余量			
				4 周 @55°C		12 周 @40°C	
	% CMI*	% DMDMH	Cu <sup>2+</sup> (ppm)	% CMI	% DMDMH	% CMI	% DMDMH
G	0.18	51.0	-	50	77	44	90
H	0.18	49.2	100	100	100	72	95
J	0.43	37.2	-	9	77	21	85
K	0.48	37.2	100	98	84	75	100

该结果显示加入铜离子后 DMDMH 和 3-异噻唑酮的稳定性都大大增强。