

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 914526 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **914526**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07C323/61
C07D275/04
A01N 41/12**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **26.09.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **26.09.1991**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **27.03.1992**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

26.09.1990 GB 9020933

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • ZENECA Limited, Imperial Chemical House, 9 Millbank, London, SW1P 3JF, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Austin, Peter William, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 • Tyreman, Neville, United kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Yhdiste, sen valmistus ja käyttö

Förening, dess framställning och användning

Yhdiste, sen valmistus ja käyttö

Tämä keksintö kohdistuu yhdisteisiin, jotka ovat käyttökelpoisia teollisina biosideinä, sekä tällaisten yhdisteiden valmistukseen ja käyttöön.

Teolliset biosidit ovat käyttökelpoisia ehkäistäessä teollista pilaantumista, erityisesti bakteerien ja sienien aiheuttamaa pilaantumista. Teollisten biosidien sovellutusalueita ovat maalien, lateksien, liimojen, nahan, puuaineksen, metallintyöstöliuoksien ja jäähdytysveden säilyttäminen.

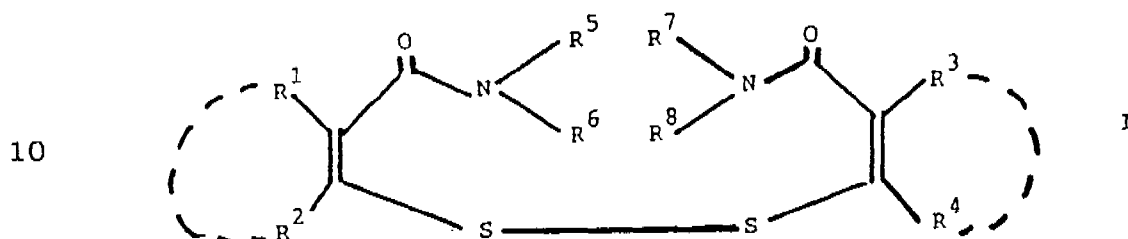
Eräs yhdisteluokka, jota voidaan käyttää teollisena biosidinä perustuu isotiatsolinonirakenteeseen. On olemassa useita esityksiä isotiatsolinonijohdannaisista, joilla on osoitettu olevan hyödyllisiä biosidisia ominaisuuksia. US-patenttijulkaisussa 3 761 488 esitetään isotiatsolinonijohdannaisia, joissa alkyyli-, alkenyyli-, alkynyyli-, sykloalkyyli-, aralkyyli- tai aryyli-ryhmiä, jotka voivat mahdollisesti olla substituoituja, on liittynyt typpiato- miin ja asemat 4 ja 5 ovat substituomattomia tai ne on substituoitu halogeenilla tai alempialkyyli-ryhmillä. US-patenttijulkaisussa 4 165 318 esitetään isotiatsolin-3-onin liuos polaarissa orgaanisessa liuotuksessa, jossa liuos sisältää myös stabiloivan määrän formaldehydiä. GB-patenttijulkaisussa 2 087 388 esitetään 4,5-polymetyleeni-4-isotiatsolin-3-oneja, joissa polymetyleeniketjussa on kolme tai neljä hiiliatomia.

Toinen luokka yhdisteitä, jotka ovat käyttökelpoisia teollisina biosideina, ovat disulfidit, sellaiset kuten 2,2'-bis(metyyliaminokarbonyyli)difenyyldisulfidi, jonka käyttö on kuvattu, ja jonka käytölle on haettu patenttisuojaa GB-patenttijulkaisussa 1 532 984.

Kumpikin näistä yhdisteluokista on tullut kaupallisesti tärkeiksi teollisina biosideina.

Olemme nyt keksineet uuden luokan yhdisteitä, joilla on yllättävän hyödyllisiä antimikrobisia ja erityisesti antibakterisia ominaisuuksia ja jotka ovat tehokkaita teollisina biosideina.

5 Tämän keksinnön mukaisesti tarjotaan yleisen kaavan I mukainen yhdiste



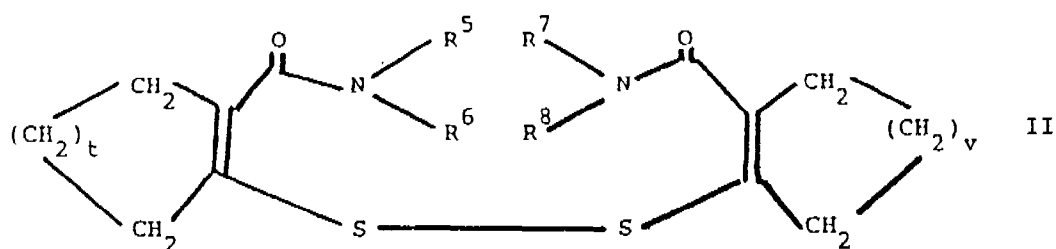
jossa

15 R^1 ja R^2 otettuna yhdessä ja R^3 ja R^4 otettuna yhdessä toisistaan riippumatta ovat polymetyleeniketju, jossa on 3 tai 4 hiiliatomia tai polymetyleeniketju, jossa on 3 tai 4 hiiliatomia substituoituna vähintään yhdellä alempi-
alkyyli- tai alkyyliradikaalilla, jossa on 1 - 4 hiiliatomia; ja

20 R^5 - R^8 ovat kukin toisistaan riippumatta vety, vetykarbyyli tai substituoitu vetykarbyyli, tai R^5 ja R^6 otettuna yhdessä typpi- tai typpi-atomin kanssa muodostavat renkaan, ja/tai R^7 ja R^8 otettuna yhdessä typpi-atomin kanssa muodostavat renkaan.

25 Kun R^1 ja R^2 muodostavat polymetyleeniketjun, joka on substituoitu alempi-alkyyllillä, voi olla läsnä jopa kahdeksan alempi-alkyyli- tai alkyyliradikaalia. On edullista kuitenkin, että R^1 ja R^2 eivät sisällä alkyylisubstituentteja.

30 Eräässä erityisessä keksinnön suoritusmuodossa, jossa R^1 ja R^2 otettuna yhdessä, ja R^3 ja R^4 otettuna yhdessä muodostavat polymetyleeniketjun, yhdiste on yleisen kaavan II mukainen



jossa

$R^5 - R^8$ ovat kuten edellä on määritelty; ja

10 t ja v ovat toisistaan riippumatta 1 tai 2.

Edullisesti t ja v ovat samat, ja ne ovat erityisesti kummatkin 1.

Kun $R^5 - R^8$ ovat vetykarbyyli tai substituoitu vetykarbyyli, kukin R^5 , R^6 , R^7 ja R^8 voivat sisältää korkeintaan 20 hiiliatomia, ja erityisesti korkeintaan 12 hiiliatomia. Kun $R^5 - R^8$ on vetykarbyyli, se voi olla alkyyli, aryyli, sykloalkyyli, alkaryyli tai alkenyyli, ja kun $R^5 - R^8$ on substituoitu vetykarbyyli, se on vetykarbyyliyksikkö, sellainen kuten joku niistä, jotka on mainittu edellä, joka lisäksi sisältää tai kantaa vähintään yhtä heteroatomia, joka on valittu hapestä, tpeestä, rikistä ja halogeenista, esimerkiksi fluorista, kloorista ja bromista.

Kun R^5 ja R^6 yhdessä typpiätomien kanssa ja/tai R^7 ja R^8 yhdessä typpiätomien kanssa muodostavat renkaan, rengas voi sisältää muita heteroatomeja, sellaisia kuten happi, rikki ja typpi. Se on edullisesti 5- tai 6-jäseninen rengas, sellainen kuten morfolino-, piperidino- tai piperatsinorengas.

Edullisessa yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen suoritusmuodossa R^5 on sama kuin R^7 , ja R^6 on sama kuin R^8 .

On tavallisesti edullista, että $R^5 - R^8$ ovat vety tai vetykarbyyli, erityisesti alkyyli, joka voi olla lineaarinen tai haarautunut. Erityisen käyttökelpoisia yhdisteitä ovat sellaiset yleisen kaavan II mukaiset yhdisteet, joissa t ja v ovat kumpikin 1, ja $R^5 - R^8$ ovat kaikki

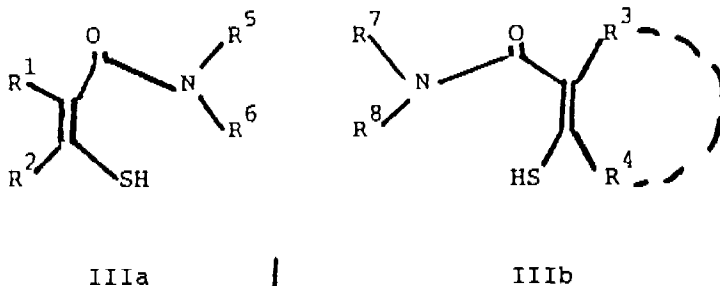
vetyjä, ja myös sellaiset, joissa R^5 ja R^7 ovat kumpikin vety, ja R^6 ja R^8 ovat C_1 - C_{12} -alkyyli, erityisesti C_1 - C_6 -alkyyli, sellainen kuten metyyli.

Erityisiä esimerkkejä ovat:

- 5 bis-(2-aminokarbonyylisyklopent-1-enyyli)disulfidi
 bis-(2-metyyliaminokarbonyylisyklopent-1-enyyli)disulfidi,
 bis(2-butyliaminokarbonyylisyklopent-1-enyyli)disulfidi,
 bis(2-heksyyliaminokarbonyylisyklopent-1-enyyli)disulfidi, ja
 10 bis(2-oktyyliaminokarbonyylisyklopent-1-enyyli)disulfidi.

Yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa millä tahansa tavanomaisella menetelmällä, esimerkiksi yleisen kaavan IIIa ja/tai IIIb mukaisen tioliamidiprekursorin kontrolloidulla hapetuksella.

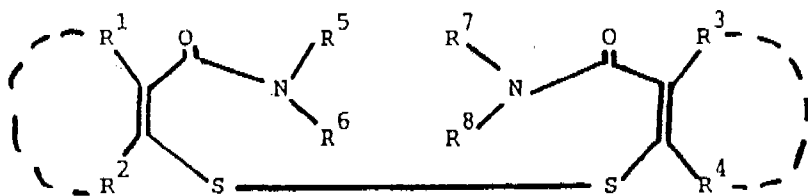
15



20

hapetetaan

25



30

I

Tioliamidien konversio disulfidiksi suoritetaan edullisesti vedettömissä olosuhteissa suspendoimalla tai
 35 edullisesti liuottamalla tioliamidi sopivaan vedettömään

nestemäiseen väliaineeseen. Nestemäinen väliaine valitaan soveltuvaksi tietyille kyseessä oleville tioliamidille ja hapettavalle aineelle, ja se valitaan tyypillisesti alko-

5 holeista, sellaisista kuten metanoli tai etanoli, aromaattisista liuottimista, sellaisista kuten tolueeni, alifaattisista liuottimista, sellaisista kuten heksaani, ja erityisesti kloori-alifaattisista hiilivedyistä, sellaisista kuten metyleenikloridi, kloroformi tai tetrakloorietyleeni. Liuottimien seoksia voidaan myös käyttää. Tietyissä

10 olosuhteissa nestemäinen väliaine voi kuitenkin olla vesi, edellyttäen että tioliamidi on riittävän liukoinen veteen ja mikä on tärkeämpää hapettava aine on yhteensopiva veden kanssa.

Hapettava aine voidaan valita peroksiyhdisteistä

15 kuten vetyperoksidi, alkalimetalliperoksidit, orgaanisista peroksiyhdisteistä, sellaiset kuten peretikkahappo, halideista, sellaiset kuten kloori ja bromi ja erityisesti rikin oksihalideista, sellaiset kuten sulfuryylikloridi. Hapettava aine voidaan kiinnittää inertille kantajalle,

20 esimerkiksi natriummetaperiodaatti aluminiumoksidilla. Useimpien edellä esitettyjen hapettavien aineiden kyseessä ollessa reaktio tulisi suorittaa pääasiallisesti vedettömissä olosuhteissa, edullisesti yhdessä tai useammassa edellä esitetyistä orgaanisista liuottimista.

25 Tioliamidin reaktio tapahtuu helposti ja se suoritetaan tavallisesti lämpötiloissa, jotka ovat alle 60 °C ja tyypillisesti alle 30 °C, esimerkiksi välillä 0 °C ja 10 °C.

Reaktio-olosuhteiden valinta lämpötilan, hapettavan

30 aineen, liuottimen ja reaktanttien konsentraation suhteen on tärkeää yleisen kaavan I mukaisien disulfidien, erityisesti yhdisteiden, joissa R^5 ja R^7 ovat vetyjä, valmistuksessa. Jos hapettava aine on liian voimakas tai jos olosuhteet ovat liian voimakkaat tai hapettavan aineen suhde

35 tioliamidiin on liian korkea, reaktio saattaa mennä liian

pitkälle, jolloin saadaan analogista syklistä 4,5-polymetyyleeni-4-isotiatsolin-3-onia tai edelleen sen hapettumistuotteita.

Olemme nyt havainneet, että yleisten kaavojen IIIa ja/tai IIb mukaiset tioliamidit voidaan tehokkaasti konvertoida yleisen kaavan I mukaiseksi disulfidiksi saattamalla tioliamidi reagoimaan kloori-alifaattisessa hiilivetyliuotuksessa matalassa lämpötilassa noin 0,5 moolin kanssa sulfuryylikloridia tiolimoolia kohti.

Näin ollen keksinnön erään piirteen mukaan tarjotaan menetelmä yleisen kaavan I mukaisen disulfidin valmistamiseksi saattamalla yleisten kaavojen IIIa ja/tai IIb mukaiset tioliamidit reagoimaan kloori-alifaattisessa hiilivetyliuotuksessa, kuten esimerkiksi metyleenikloridissa, vähemmän kuin 1 moolin kanssa rikin oksihalidia, sellaisen kuten sulfuryylikloridi, lämpötilassa, joka ei ole korkeampi kuin 60 °C. Edullisesti reaktio suoritetaan alle 30 °C:ssa, esimerkiksi välillä 0 ja 10 °C. Ideaalisesti rikin oksihalidin osuus on alle 0,7 moolia tioliamidimoolia kohti, erityisesti alle 0,5 moolia/mooli, esimerkiksi välillä 0,3 ja 0,5 moolia/mooli tioliamidia.

Tioliamidin konversiota disulfidiksi voidaan valvoa tavanomaisella tavalla, kuten esimerkiksi korkean erotuskyvyn nestekromatografialla (HPLC), ja reaktio voidaan pysäyttää sopivalla ajankohdalla disulfidin saannon optimoimiseksi.

Yleisen kaavan I mukainen disulfidi voidaan erottaa ja ottaa talteen tavanomaisilla tavoilla kuten esimerkiksi liuottimen haihduttaminen, uuttaminen veteen tai suodattamalla ja kuivaamalla.

Kuten edellä on mainittu tioliamidi voidaan hapettaa yleisen kaavan I mukaiseksi disulfidiksi tai sen kautta analogiseksi 4,5-polymetyyleeni-4-isotiatsolin-3-oniksi riippuen käytettävän hapettavan aineen luonteesta ja hapettavan aineen stökiometrisestä suhteesta tioliamidiin.

Yleisen kaavan I mukainen disulfidi itse voidaan siksi konvertoida isotiatsolin-3-oniksi. Tämän seurauksena yleisen kaavan I mukaiset disulfidit, joissa R^5 ja R^7 ovat kumpikin vetyjä, ja $R^1 - R^4$ ja R^6 ja R^8 ovat kuten edellä on määritelty, ovat itsessään arvokkaita välituotteita 4,5-polymetyyleeni-4-isotiatsolin-3-onien valmistamisessa. Näiden disulfidien konversio sykliseksi isotiatsolin-3-oniksi riippuu vähemmän hapettavan aineen ja disulfidin luonteesta ja suhteellisesta määrästä, vaikka jos olosuhteet ovat liian voimakkaat, hapettumista isotiatsolin-3-onista eteenpäin voi tapahtua. Yleisen kaavan I mukaiset disulfidit osoittavat suhteellisen vähäistä liukoisuutta veteen ja orgaanisiin liuottimiin, ja isotiatsolin-3-onin saanto on näin ollen matala. On kuitenkin nyt havaittu, että yleisen kaavan I mukaiset disulfidit voidaan konvertoida isotiatsolin-3-oniksi korkealla saannolla suorittamalla reaktio sopivan orgaanisen liuottimen ja orgaanisen liuottimen kanssa sekoittuvan vahvan orgaanisen hapon seoksessa. Orgaaninen liuotin on edullisesti inertti, ja se valitaan edullisesti kloori-alifaattisista hiilivetyliuottimista, sellaisista kuten metyleenikloridi, ja vahva orgaaninen happo on edullisesti muurahaishappo.

Reaktio tapahtuu helposti, ja se suoritetaan edullisesti lämpötilassa, joka ei ole yli $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, edullisemmin alle $30\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa ja erityisesti $0 - 10\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa.

Hapettava aine voidaan valita mistä tahansa edellä esitettyistä, erityisesti rikin oksiklorideista, sellaisista kuten sulfuryylikloridi.

Päinvastoin kuin tioliamidien hapettaminen yleisen kaavan I mukaisiksi disulfideiksi, disulfidien hapettaminen sykliseksi 4,5-polymetyyleeni-4-isotiatsolin-3-oneiksi vaatii tavallisesti voimakkaammat olosuhteet, ja se suoritetaan tyypillisesti hapettavan aineen, jota on ylimäärä, molaarisissa osuuksissa 0,5 moolia hapettavaa ainetta/mooli disulfidia. Vaikka hapettavan aineen osuuksia, jotka

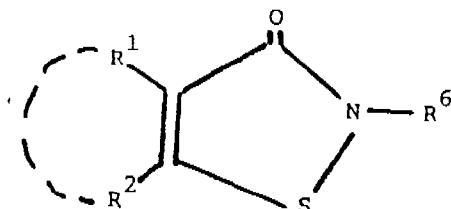
ovat ylimääränä 10 moolia/mooli disulfidia, voidaan käyttää, olemme havainneet, ettei siitä ole etua, ja korkeat hapettavan aineen konsentraatiot, korkeat lämpötilat ja pitkät reaktioajat voivat johtaa ei-hyväksyttäviin isotiatsolin-3-onin hapettumissivutuotteisiin. Näin ollen on edullista pitää hapettavan aineen, sellaisen kuten sulfonyylikloridi, osuus ylimääränä 0,5 moolia hapettavaa ainetta/mooli disulfidia, mutta alle 10 moolia hapettavaa ainetta/mooli disulfidia. Yleisesti olemme havainneet, että isotiatsolin-3-onin korkeita saantoja disulfidista voidaan saada 1 - 5 moolilla hapettavaa ainetta/mooli disulfidia ja erityisesti 1 - 2 moolilla hapettavaa ainetta/mooli disulfidia, erityisemmin 1 - 1,2 moolilla hapettavaa ainetta.

Näin ollen vielä eräänä tämän keksinnön suoritusmuotona tarjotaan menetelmä valmistaa 4,5-polymetyyleeni-4-isotiatsolin-3-onia hapettamalla yleisen kaavan I mukaista yhdistettä, jossa

R^5 ja R^7 ovat kumpikin vetyjä, ja $R^1 - R^4$ ja R^6 ja R^8 ovat kuten edellä on määriteltä. Tuote on kahden 4,5-polymetyyleeni-4-isotioliin-3-onin seos, jossa R^1R^2 ja R^3R^4 ovat erilaisia ja R^6 ja R^8 ovat erilaisia.

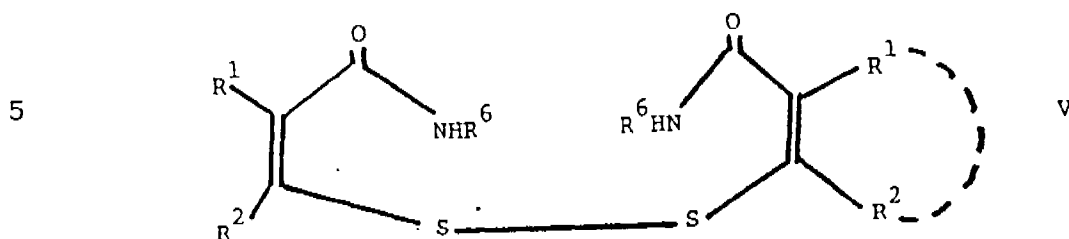
On tavallisesti edullista tällaisia isotiatsolinoja valmistettaessa yleisen kaavan I mukaisista disulfideista, että R^1 ja R^2 ovat samat kuin R^3 ja R^4 ja R^6 ja R^8 ovat samat, niin että tuotetaan yhtä tuotetta.

Näin ollen tarjotaan menetelmä yleisen kaavan IV mukaisen 4,5-polymetyyleeni-4-isotiatsolin-3-onin



IV

valmistamiseksi hapettamalla yleisen kaavan V mukainen disulfidi



jossa R¹, R² ja R⁶ ovat kuten edellä on määritelty.

10 Hapetus voidaan suorittaa inertissä orgaanisessa liuottimessa, mutta yleisen kaavan V mukaisten disulfidien pienen liukoisuuden takia on tavallisesti edullista käyttää inertin orgaanisen liuottimen ja vahvan orgaanisen hapon seosta. Vahva orgaaninen happo on edullisesti muura-

15 haishappo, ja inertti orgaaninen liuotin on edullisesti kloori-alifaattinen hiilivety, sellainen kuten metyleenikloridi.

Hapettava aine on edullisesti rikin oksihalidi, sellainen kuten sulfuryylikloridi. Hapettavan aineen

20 osuus on tavallisesti vähintään 0,5 moolia hapettavaa ainetta/mooli disulfidia ja vähemmän kuin 10 moolia hapettavaa ainetta/mooli disulfidia. On edullista, että hapettavan aineen määrä on 1 mooli - 5 moolia hapettavaa ainetta/mooli disulfidia, erityisesti 1 - 2 moolia hapettavaa

25 ainetta/mooli disulfidia.

Reaktiolämpötila ei edullisesti ole korkeampi kuin 60 °C, edullisemmin se on alle 30 °C ja erityisesti 0 - 10 °C.

On huomattavaa, että yleisen kaavan IV mukaiset

30 isotiatsolin-3-onit voidaan valmistaa suoraan yleisen kaavan V mukaisista disulfideista. Yleisen kaavan IV mukaisia isotiatsolin-3-oneja, joissa R⁶ on vetykarbyyli tai substituoitu vetykarbyyli, voidaan valmistaa yleisen kaavan V mukaisista disulfideista, joissa R⁶ on vety, hapettamalla

35 yleisen kaavan IV mukaiseksi isotiatsolin-3-oniksi, jossa

R^6 on vety, ja saattamalla tämä reagoimaan sopivan reagenssin kanssa, joka käsittää vetykarbyyli- tai substituoitu vetykarbyyliradikaalin R^6 . Sopivia reagensseja ovat sellaiset, joita on kuvattu GB-patenttihakemuksessa 2 087 388.

5 Isotiatsolin-3-onit voidaan eristää lukuisilla alalla tunnetuilla tavoilla, sellaisilla kuten suodatus, tai ne voidaan ottaa talteen liuoksesta haihduttamalla liuotin. Tarkoituksenmukaisesti isotiatsolin-3-oni voidaan myös formuloida teollista käyttöä varten erottamatta sitä
10 orgaanisesta faasista, tai se voidaan uuttaa vesifaasiin ja sen jälkeen formuloida vesipitoisena formulaationa erottamatta sitä.

On huomattava, että koska yleisen kaavan V mukainen disulfidi voidaan hapettaa yleisen kaavan IV mukaisen syk-
15 lisen polymetyleeni-isotiatsolin-3-onin muodostamiseksi, itse isotiatsolin-3-oni voidaan pelkistää disulfidin muodostamiseksi.

Näin ollen vielä eräänä tämän keksinnön suoritusmuotona tarjotaan menetelmä yleisen kaavan V mukaisten
20 disulfidien valmistamiseksi pelkistämällä yleisen kaavan IV mukainen 4,5-polymetyleeni-4-isotiatsolin-3-oni.

Reaktio tapahtuu helposti, ja se suoritetaan edullisesti lämpötiloissa, jotka eivät ole korkeampia kuin
25 60 °C, ja ovat edullisesti alle 30 °C, ja erityisesti 0 - 20 °C.

Reaktio suoritetaan edullisesti polaarissa liuot-
timessa, sellaisessa kuten vesi, alkanolissa, sellaisessa kuten metanoli tai etanoli, tai vesipitoisissa alkanoli-
liuoksissa.

30 Tyypillisiä pelkistäviä aineita ovat bisulfiitti- ja vetysulfiittianionien alkalimetallisuolat, erityisesti natriumsuolat.

Suhteellisen korkeita osuuksia pelkistäviä aineita voidaan käyttää, sellaisia kuten 10 moolia pelkistävää
35 ainetta isotiatsolin-3-onin moolia kohti. Olemme kuitenkin

havainneet, että reaktio etenee hyvin 1 moolilla - 2 moolilla pelkistävää ainetta isotiatsolin-3-onin moolia kohti.

5 Reaktio suoritetaan tavallisesti liuoksessa vedessä tai metanolissa sekoittamalla yhdessä isotiatsoli-3-onia ja pelkistävää ainetta. Sellaisissa olosuhteissa disulfidi erottuu normaalisti, ja se voidaan ottaa talteen suodattamalla.

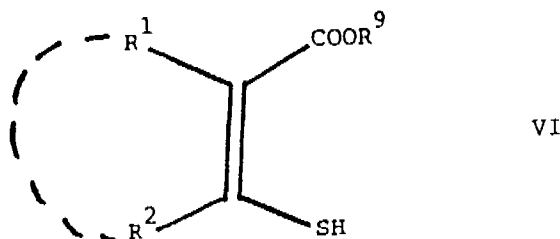
10 Useissa tapauksissa on tarkoituksenmukaisempaa laboratoriomittakaavassa kerrosta disulfidi silikakantajalle, ja suorittaa puhdistaminen ja erottaminen "flash"-kromatografisesti. Tässä tapauksessa disulfidi eluoidaan selektiivisesti silikalta sopivassa liuottimessa tai liuottimien seoksessa, joilla on kasvavapolaarisuus.

15 Tiettyjä yleisen kaavan IIIa tai IIIb mukaisia tioliamideja, joissa R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat kuten edellä on määritelty, ja joissa R^5 ja R^7 ovat vetyjä, ja R^6 ja R^8 ovat vety, vetykarbyyli tai substituoitu vetykarbyyli, on esitetty GB-patenttihakemuksessa 2 087 388, jossa myöskin
20 esitetään sellaisten tioliamidien valmistus antamalla vetysulfidin vaikuttaa 2-monosubstituoituun aminokarbonyylisykloalkan-1-oniin.

 Olemme havainneet, että kaavan IIIa ja IIIb mukaisia yhdisteitä voidaan helposti valmistaa saattamalla sykloalkanoni-2-karboksylaatti reagoimaan amiinin kanssa,
25 jolloin muodostuu 2-aminokarbonyylijohtannainen, ja sen jälkeen saattamalla tämä reagoimaan vetysulfidin kanssa, jolloin muodostuu 2-aminokarbonyylisykloalkan-1-yyli-tiolia. Vaihtoehtoisesti ja edullisemmin sykloalkanoni-2-karboksylaatti saatetaan reagoimaan vetysulfidin kanssa, jol-
30 loin muodostuu 1-merkaptosykloalkan-1-yyli-2-karboksylaattia, joka saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jolloin muodostuu tioliamidia.

 Näin ollen vielä eräänä tämän keksinnön näkökohtana
35 tarjotaan menetelmä yleisen kaavan IIIa mukaisen tioliami-

din valmistamiseksi, mikä reaktio käsittää yleisen kaavan VI mukaisen 1-merkaptosykloalken-1-yyli-2-karboksylaatin saattamisen reagoimaan kaavan HNR^5R^6 mukaisen amiinin kanssa



10 jossa kaavassa R^1 ja R^2 ja R^5 ja R^6 ovat kuten edellä on määritelty; ja

R^9 on vetykarbyyli- tai substituoitu vetykarbyyli-ryhmä.

15 Vetykarbyyli-ryhmä R^9 ei edullisesti sisällä enempää kuin 12 hiiliatomia, ja tyypillisesti ei enempää kuin 8 hiiliatomia. Kun R^9 on substituoitu vetykarbyyli, se on vetykarbyyli-ryhmä, joka sisältää vähintään yhden hetero-

20 atomin, joka on valittu tyydestä, hapesta tai rikistä, ja/tai sisältää halogeenin, sellaisen kuten fluori, kloori tai bromi.

R^9 on edullisesti alkyyli, joka ei sisällä enempää kuin 12 hiiliatomia ja erityisesti ei enempää kuin 8 hiiliatomia, ja joka voi olla lineaarinen tai haarautunut.

25 Olemme havainneet, että reaktio etenee hyvin, kun R^9 on C_1 - C_4 -alkyyli, sellainen kuten metyyli.

Karboksylaatin reaktio amiinin kanssa voidaan suorittaa lievissä olosuhteissa tietyistä amiinista riippuen. Amiini voi olla sellainen, jossa R^5 ja R^6 ovat kumpikin

30 vetyjä, eli ammoniakki, niin että lopullinen disulfidituote on bis(2-aminokarbonyylisykloalk-1-enyyli)disulfidi. Jos halutaan saada disulfidi, jossa aminoryhmä on substituoitu, vähintään toisen ryhmistä R^5 ja R^6 tulisi olla muu kuin vety, ja edullisesti vetykarbyyli-ryhmä tai substituoitu vetykarbyyli, tai R^5 :n ja R^6 :n yhdessä typpi-

35 atomin

5 kanssa tulisi muodostaa rengas. Ryhmät R^5 ja R^6 voivat näin ollen olla alkyyli-, sykloalkyyli-, alkenyyli-, aryyli-, aralkyyli- tai alkaryyliryhmä ja tyypillisesti sisältää enintään 20 hiiliatomia, ja erityisesti 1 - 12 hiiliatoma-

10 mia. On tavallisesti edullista, että R^5 on vety ja R^6 on joko vety tai alkyyli-ryhmä.

Karboksylaatin reaktio amiinin kanssa suoritetaan sopivassa liuottimessa, joka voi olla vesi, jos amiini on alempialkyyliamiini, sellainen kuten metyyliamiini. Ami-

15 neilla, joissa vähintään toinen ryhmistä R^5 tai R^6 on korkeampi alkyyli-ryhmä, voi olla tarpeen käyttää muita liuottimia, esimerkiksi hiilivetyliuottimia, sellaisia kuten heksaani, tolueeni, ksyleeni ja petrolieetteri tai niiden seokset. Veteen sekoittumattoman liuottimen käyttö on ta-

20 vallisesti edullista tioliamidin erottamisen helpottamiseksi reagoimattomasta amiinista.

Reaktio karboksylaatin ja amiinin välillä tapahtuu helposti ja käytettäessä alempialkyyliamiineja reaktiolämpötila, joka on lähellä ympäristön lämpötilaa, on tyydyttävä. Erityisemmin, reaktiolämpötila ei tavallisesti ylitä

25 50 °C:ta, ja se ei edullisesti ole enempää kuin 40 °C, erityisesti 25 - 30 °C.

Karboksylaatti lisätään tarkoituksenmukaisesti amiiniliuokseen, esimerkiksi vesipitoiseen liuokseen.

25 Amiinin konsentraatio voi olla välillä 10 paino-% - olennaisesti 100 paino-%, vaikka tällaiset korkeat konsentraatiot ovat ei-toivottavia alempialkyyliamiineilla, joilla on matalat kiehumispisteet ja siksi ovat helposti haihtuvia jopa ympäristön lämpötilassa ja sen alapuolella. Ami-

30 nikonsentraatio on tarkoituksenmukaisesti 20 paino-% - 60 paino-%, esimerkiksi 40 paino-%.

Amiinia käytetään edullisesti molaarinen ylimäärä suhteessa karboksylaattiin. Tyypillisesti vähintään 2 moolia amiinia käytetään kutakin karboksylaattimoolia kohti

35 ja korkeintaan 20 moolia amiinia voidaan käyttää, mutta

mitään etuja ei uskota saavutettavan käytettäessä suurempia osuuksia amiinia. Olemme saavuttaneet tyydyttäviä tuloksia käyttämällä 10 moolia metyyliamiinia kutakin karboksylaattimoolia kohti.

5 Reaktiomenetelmää voidaan valvoa sopivilla analyytisillä menetelmillä, esimerkiksi nestefaasikromatografialla. Tässä määritellyissä olosuhteissa olemme havainneet, että reaktio on tyypillisesti täydellinen noin kuudessa tunnissa.

10 Reaktiotuote on amidi, joka muodostaa sakan, kun reaktio suoritetaan vedessä. Ylimäärä, reagoimaton, amiini voidaan poistaa reaktioseoksesta tislaamalla alennetussa paineessa, esimerkiksi paineessa 50 mmHg tai alemmassa, joka voidaan saavuttaa käyttämällä vesipumppua.

15 Kiinteä tioliamidi voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta millä tahansa sopivalla tavalla, sellaisella kuten suodatus, ja haluttaessa kiinteä aine pestään ja kuivataan.

Edellä kuvatulla tavalla valmistetut tioliamidit
20 voidaan puhdistaa helposti. Näin ollen amiinin ollessa ammoniakki tai metyyliamiini ylimäärä amiinia voidaan poistaa yksinkertaisesti pesemällä vedellä. Amiinin ollessa vähemmän veteen liukeneva ylimäärä amiinia voidaan poistaa pesemällä laimealla vesipitoisella hapolla. Vaihtoehtoisesti tioliamidi voidaan liuottaa vesipitoiseen
25 alkaliin ja ylimäärä amiinia uuttaa sopivaan liuottimeen. Tioliamidi voidaan sitten ottaa talteen neutraloimalla ja suodattamalla.

Tioliamidi voidaan käyttää valmistettaessa yleisen
30 kaavan I mukaista disulfidia, kuten edellä on kuvattu, tai se voidaan käyttää valmistettaessa polymetyleen-4-iso-tiatsolin-3-onia käyttämällä syklistivaihetta kuten julkaisussa GB-2 176 187 on kuvattu.

Erilaisissa sovellutusmuodoissa on tavallisesti
35 tarpeen tai tarkoituksenmukaista formuloida yleisen kaavan

I mukaista bis(2-aminokarbyylisykloalk-1-enyyli)disulfidia sopivassa nestemäisessä väliaineessa, erityisesti vedessä tai polaarissa orgaanisessa liuottimessa, sellaisessa kuten alkoholissa.

5 Tämän keksinnön mukaisilla disulfidiyhdisteillä on antimikrobisidisiä ominaisuuksia, ja ne soveltuvat käytettäväksi teollisina biosideina. Ne osoittavat hyvää kostean tilan suojaamista ja siksi niitä voidaan käyttää ehkäisemään mikrobien kasvu leikkausnestesäilytysaineessa, jäähdytysvesissä ja paperitehtaan vesissä. Yhdisteitä voidaan 10 myös käyttää suojaamaan teollisesti tärkeitä formulaatioita, erityisesti vesipitoisia formulaatioita, joita käytetään värjäykseen, sellaisia kuten väriaineet ja painomusteet, ja maanviljelyskemikaaliformulaatiot kuten esimerkiksi herbisidi- ja pestisidiliuokset. 15

Tämän keksinnön mukaisien yhdisteiden tärkeitä li-säsovellutuksia ovat vielä niiden käyttö hiilivetynesteissä, sellaisissa kuten diesel-polttoaineet, liimat tai kosmeettiset aineet, mikrobien aiheuttaman pilaantumisen ehkäisemiseksi, sekä puuaineksen ja nahan suojaamisessa. 20

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat erityisen käyttökelpoisia maalien, erityisesti vesipohjaisten lateksien, suojaamisessa.

Edullisia latekseja ovat polyvinyyliakrylaatti ja 25 erityisesti akryylilateksit, erityisesti sellaiset, joiden pH on yli 7, ja erityisemmin sellaiset, jotka sisältävät ammoniakkia tai amiineja.

Tämän keksinnön mukaisia koostumuksia voidaan käyttää yksin tai yhdessä sopivan kantajan kanssa.

30 Näin ollen tämän keksinnön eräänä näkökohtana tarjotaan edelleen biosidikoostumus, joka sisältää kantajan ja vaikuttavan määrän yleisen kaavan I mukaista yhdistettä keksinnön mukaisesti.

Kantaja on tavallisesti väliaine, joka osoittaa 35 vähän jos ollenkaan antimikrobisidistä aktiivisuutta ja

voi olla, tai sisältää ainetta, joka on altis mikro-orga-
 nismien, kuten esimerkiksi bakteerien, kasvulle. Kantaja
 on edullisesti nestemäinen väliaine ja biosidikoostumus on
 edullisesti yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen liuos,
 5 suspensio tai emulsio nestemäisessä kantajassa. Kantaja
 voi olla vesi tai hydrofiilinen liuotin, kuten esimerkiksi
 etikkahappo, N,N-dimetyyliformamidi, propyleeniglykoli,
 etyleenidiamiini, dimetyylisulfoksidi tai N-metyyli-2-pyr-
 roolidoni tai tällaisten nesteiden seos. Jos koostumus on
 10 suspension tai emulsion muodossa, tämä sisältää edullises-
 ti pinta-aktiivista ainetta faasien erottumisen ehkäise-
 miseksi. Mitä tahansa tunnettua pinta-aktiivista ainetta
 käytettäväksi biosidikoostumuksissa voidaan käyttää täl-
 laisessa järjestelmässä, esimerkiksi rasva-alkoholien,
 15 alkyyliifenolien alkyleenioksidiaddukteja ja anionisia pin-
 ta-aktiivisia aineita, kuten esimerkiksi sellaisia, joita
 saadaan saattamalla naftolisulfonaatit reagoimaan formal-
 dehydinin kanssa.

Yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen tai mukaisten yhdis-
 teiden määrä, joka on läsnä biosidikoostumuksessa voi olla
 20 juuri riittävä antimikrobisidisen vaikutuksen aikaansaa-
 miseksi tai sitä voi olla läsnä olennaisesti ylimäärä täs-
 tä määrästä. On suotavaa, että biosidikoostumus tarjotaan
 konsentroituna liuoksena aineen kuljetusta varten ja tämän
 25 jälkeen laimennetaan käytettäväksi antimikrobisessa suo-
 jaamisessa. Näin ollen yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen
 määrä, joka on läsnä biosidikoostumuksessa, on tyyppi-
 lli- sesti välillä 0,0001 paino-% - 30 paino-% biosidikoostu-
 muksesta.

30 Tämän keksinnön mukainen koostumus on erityisen
 tehokas antibakteerisen aktiivisuuden tarjoamisessa. Näin
 ollen koostumuksia voidaan käyttää erilaisten väliaineiden
 käsittelyyn mikro-organismien kasvun ehkäisemiseksi.

35 Tämän keksinnön eräänä näkökohtana tarjotaan edel-
 leen menetelmä mikro-organismien kasvun ehkäisemiseksi

väliaineella tai väliaineessa, mikä menetelmä käsittää väliaineen käsittelyn yleisen kaavan I mukaisella yhdisteellä tai koostumuksella, joka sisältää yleisen kaavan I mukaista yhdistettä, kuten edellä on määritelty.

5 Koostumusta voidaan käyttää systeemeissä, joissa mikro-organismit kasvavat ja aiheuttavat ongelmia. Nämä systeemit käsittävät nestemäiset, erityisesti vesipitoiset, systeemit, esimerkiksi jäähdytysvedet, paperitehtaan vedet, metallintyöstönesteet, geologiset porauksen voitelunesteet, polymeeriemulsiot ja pinnan päällystyskoostu-
10 mukset, sellaiset kuten maalit, vernissat ja lakat, ja kiinteät systeemit, sellaiset kuten puuaines ja nahka. Tämän keksinnön mukainen koostumus voidaan sisällyttää sellaisiin systeemeihin antimikrobisen vaikutuksen aikaan-
15 saamiseksi. Koostumuksen määrä on tavallisesti 0,0001 - 10 paino-%, edullisesti 0,001 - 5 paino-% ja erityisesti 0,002 - 0,1 paino-% suhteessa systeemiin, johon sitä lisätään. Monissa tapauksissa mikrobinen ehkäisy on saavutettu 0,0005 - 0,01 paino-%:lla koostumusta.

20 Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet voivat olla tämän keksinnön mukaisen koostumuksen ainoat biologisesti aktiiviset yhdisteet, ne saattavat olla ainoat antimikrobiset yhdisteet tai koostumus voi sisältää muita yhdisteitä, joilla on antimikrobisia ominaisuuksia. Koostumus
25 saattaa sisältää enemmän kuin yhden yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen. Vaihtoehtoisesti yhdisteen I koostumusta tämän keksinnön mukaisesti voidaan käyttää yhdessä yhden tai useamman muun antimikrobisen yhdisteen kanssa. Antimikrobisten yhdisteiden seoksen käyttö voi tarjota koostu-
30 muksen, jolla on laajempi antimikrobinen kirjo, ja se on tämän vuoksi yleisemmin tehokas kuin sen yksittäiset komponentit. Toinen antimikrobinen aine voi olla sellainen, joka on luonteeltaan antibakterinen, antifungaalinen, antialgaalinen tai jonkin muun mikrobin vastainen. Tämän
35 keksinnön mukaisen yhdisteen I ja muiden antimikrobisten

yhdisteiden seos sisältää tyypillisesti 1 - 99 paino-% ja erityisesti 40 - 60 paino-%, suhteessa kaikkien antimikrobisesti aktiivisten yhdisteiden painoon, yhdistettä I.

Esimerkkejä tunnetuista antimikrobisista yhdisteistä, joita voidaan käyttää yhdessä yhdisteen I kanssa, ovat

5 kvaternääriset ammoniumyhdisteet, sellaiset kuten diettylidodekyylibentsyyliammoniumkloridi; dimetyylioktadekyyli(dimetyyllibentsyyli)ammoniumkloridi; dimetyylididekyyliammoniumkloridi; dimetyylididodekyyliammoniumkloridi;

10 trimetyylitetradekyyliammoniumkloridi; bentsyylidimetyyli(C_{12} - C_{18} -alkyyli)ammoniumkloridi; diklooribentsyylidimetyylidodekyyliammoniumkloridi; heksadekyylipyridiniumkloridi; heksadekyylipyridiniumbromidi; heksadekyyli(trimetyyliammonium)bromidi; dodekyylipyridiniumkloridi; dodekyyli-

15 pyridiniumbisulfaatti; bentsyylidodekyyli-bis(beta-hydroksietyyli)ammoniumkloridi; dodekyylibentsyyli(trimetyyliammonium)kloridi; bentsyylidimetyyli(C_{12} - C_{18} -alkyyli)ammoniumkloridi; dodekyylidimetyylietyyliammoniumetyylisulfaatti; dodekyylidimetyyli-(1-naftyyli)ammonium-

20 kloridi; heksadekyylidimetyyllibentsyyliammoniumkloridi; dodekyylidimetyyllibentsyyliammoniumkloridi ja 1-(3-klooriallyyli)-3,5,7-triatsa-1-atsonia-adamantaanikloridi; ureajohdannaiset, sellaiset kuten 1,3-bis(hydroksimetyyli)-5,5-dimetyylihydantoiini; bis(hydroksimetyyli)urea;

25 tetrakis(hydroksimetyyli)asetyleenidiurea; 1-(hydroksimetyyli)-5,5-dimetyylihydantoiini ja imidatsolidinyyliurea; aminoyhdisteet, sellaiset kuten 1,3-bis(2-etyyli-heksyyli)-5-metyyli-5-aminoheksahydropyrimidiini; heksametyleenitetra-amiini; 1,3-bis(4-aminofenoksi)propani; ja

30 2-[(hydroksimetyyli)-amino]etanoli; imidatsolijohdannaiset, sellaiset kuten 1[2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(2-propenylioksi)etyyli]-1H-imidatsoli; 2-(metoksikarbonyliamino)-bentsimidatsoli; nitriiliyhdisteet, sellaiset kuten 2-bromi-2-bromimetyyli-glutaronitriili, 2-kloori-2-

35 kloorimetyyli-glutaronitriili; ja 2,4,5,6-tetrakloori-

isofthalodinitriili; tiosyanaattijohdannaiset, sellaiset kuten metyleenibistiosyanaatti; tinayhdisteet tai -kompleksit, sellaiset kuten tributyylitinaoksidi, -kloridi, -naftoaatti, -bentsoaatti tai -2-hydroksibentsoaatti, isotiatsolin-3-onit, sellaiset kuten 4,5-trimetyyleeni-4-isotiatsolin-3-oni, 2-metyyli-4,5-trimetyyleeni-4-isotiatsolin-3-oni, 2-metyyli-isotiatsolin-3-oni, 5-kloori-2-metyyli-isotiatsolin-3-oni, bentsisotiatsolin-3-oni ja 2-metyylibentsisotiatsolin-3-oni; tiatsolijohdannaiset, sellaiset kuten 2-(tiosyanometyylitio)-bentstiatsoli; ja merkaptobentstiatsoli; nitroyhdisteet, sellaiset kuten tris(hydroksimetyyli)nitrometaani; 5-bromi-5-nitro-1,3-dioksaani ja 2-bromi-2-nitropropaani-1,3-dioli; jodiyhdisteet, sellaiset kuten jodipropynylibutylikarbamaatti ja trijodiallyylialkoholi; aldehydit ja johdannaiset, sellaiset kuten glutraldehydi (pentaanidiaali), p-kloorifenyyli-3-jodipropargyyliformaldehydi ja glyoksaali; amidit, sellaiset kuten klooriasetamidi; N,N-bis(hydroksimetyyli)klooriasetamidi; N-hydroksimetyyli-klooriasetamidi ja ditio-2,2-bis(bentsmetyyliamidi); guanidiinijohdannaiset, sellaiset kuten polyheksametyleenibiguanidi ja 1,6-heksametyyleeni-bis[5-(4-kloorifenyyli)biguanidi]; tionit, sellaiset kuten 3,5-dimetyyli-tetrahydro-1,3,5-2H-tiodiatsiini-2-tioni; triatsiini-johdannaiset, sellaiset kuten heksahydrotriatsiini ja 1,3,5-tri-(hydroksietyyli)-1,3,5-heksahydrotriatsiini; oksatsolidiini ja sen johdannaiset, sellaiset kuten bis-oksatsolidiini; furaani ja sen johdannaiset, sellaiset kuten 2,5-dihydro-2,5-dialkoksi-2,5-dialkyylifuraani; karboksyylihapot ja niiden suolat ja esterit, sellaiset kuten sorbiinihappo ja sen suolat ja 4-hydroksibentsoehappo ja sen suolat ja esterit; fenoli ja sen johdannaiset, sellaiset kuten 5-kloori-2-(2,4-dikloorifenoksi)fenoli; tio-bis(4-kloorifenoli) ja 2-fenyylifenoli; sulfonijohdannaiset, sellaiset kuten dijodimetyyli-

paratolyylisulfonyli, 2,3,5,6-tetrakloori-4-(metyylisulfonyyli)pyridiini ja heksaklooridimetyylisulfonyli.

Tämän keksinnön lisänäkökohtia on kuvattu seuraavissa kuvaavissa esimerkeissä, joissa kaikki määrät on annettu paino-osina, ellei muuta ole osoitettu.

Seuraavissa esimerkeissä tämän keksinnön mukaiset yhdisteet arvioitiin antimikrobisten ominaisuuksien suhteen steriileissä olosuhteissa, kuten alla on osoitettu:

Mikrobiologisessa testaamisessa yhdisteiden antimikrobinen aktiivisuus testattiin bakteereita, sieniä ja hiivoja kohtaan. Käytetyt bakteerit olivat yksi tai useampia *Escherichia coli*'sta, *Pseudomonas aeruginosa*'sta, *Staphylococcus aureus*'sta ja *Bacillus subtilis*'sta. Käytetyt sienet/hiivat olivat yksi tai useampia *Aspergillus niger*'stä, *Candida albicans*'sta, *Aureobasidium pullulans*'sta, *Gliocladium roseum*'sta ja *Penicillium pinophilum*'sta.

Näitä koeorganismeja kutsutaan tästä eteenpäin EC:ksi, PA:ksi, SA:ksi, BS:ksi, AN:ksi, CA:ksi, AP:ksi, GR:ksi ja PP:ksi, mainitussa järjestyksessä.

Mikrobiostaattinen arviointi

Testattava aine liuotettiin sopivaan liuottimeen ja saatu liuos laimennettiin uudella annoksella samaa liuotinta, jolloin saatiin haluttu tuotteen konsentraatio.

Sopivaan agarväliaineeseen lisättiin sellainen tuoteliuoksen määrä, jolla saatiin tuotteen haluttu konsentraatio. Tuotteen sisältävä agarväliaine kaadettiin petri-maljoille ja niiden annettiin asettua.

Testiorganismit pintasiirrostettiin testimaljoille monipistesiirorostinta käyttäen. Jokainen testimalja siirrostettiin bakteereilla, sienillä ja hiivalla. Maljoja inkuboitiin neljä päivää 25 °C:ssa.

Inkubointiajan lopussa maljat tarkastettiin visuaalisesti mikro-organismien kasvun suhteen. Tiettyjen mikro-

organismien kasvun inhiboiva tuotekonsentraatio määritettiin. Tämä on pienin inhiboiva konsentraatio (M.I.C.).

Tavallisesti yhdisteet arvioidaan bakteereiden suhteen 25 ja 100 ppm:n tasoilla, ja sienien ja hiivojen suhteen 5, 25 ja 100 ppm:n tasoilla.

Esimerkki 1

Bis(2-aminokarbonyylisyklopent-1-enyyli)disulfidin valmistus

2-aminokarbonyylisyklopentanonia (28,25 osaa) lisättiin metanoliin (88 osaa) sekoittaen kunnes amidi oli melkein täydellisesti liuennut. Sitten lisättiin rikkihappoa (98 %, 110 osaa) hitaasti pitäen lämpötila alle 35 °C:ssa ulkoisella jäähdytyksellä. Reaktiomassa jäähdytettiin sitten 20 - 25 °C:een ja siirrettiin astiaan, joka oli varustettu vetysulfidin pesuysiköllä.

Vetysulfidia (9,35 osaa) kuplitettiin hitaasti reaktiomassan läpi sekoittaen noin 5 tunnin ajan, ja lämpötila pidettiin 20 - 25 °C:ssa ulkoisella jäähdytyksellä.

Reaktiomassaa sekoitettiin 1,5 tuntia lisää, jonka jälkeen se upotettiin tislattuun veteen (383 osaa) ja murskattuun jäähän (110 osaa) nopealla sekoittamisella. Metyleenikloridia (292 osaa) lisättiin sitten, ravistettiin 10 - 15 minuuttia ennen kuin sekoitus lopetettiin ja annettiin metyleenikloridin erottua ja muodostaa alempi faasi. Metyleenikloridikerros erotettiin sitten, ja vesifaasi pestiin kahdesti metyleenikloridilla (2 x 292 osaa).

Metyleenikloridifaasi, joka sisälsi 2-aminokarbonyylisyklopent-1-enyyliitiolin, lämmitettiin sitten palautusjäähdytyslämpötilaan (40 °C) jäljellä olevan vetysulfidin poistamiseksi. Reaktiomassa jäähdytettiin sitten 25 °C:een ja sulfuryylikloridia (14,63 osaa) lisättiin hitaasti sekoittaen ja pitäen lämpötila alle 30 °C:ssa ulkoisella jäähdytyksellä.

Sulfuryylikloridin lisäämisen jälkeen reaktantteja sekoitettiin 15 minuuttia lisää, jonka jälkeen erottunut

disulfidi suodatettiin ja pestiin metyleenikloridilla ja kuivattiin, jolloin saatiin 30 osaa "disulfididihydrokloridia". Tästä muodostettiin sitten liete veden kanssa, neutraloitiin vesipitoisella natriumhydroksidiliuoksella, suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin bis(2-aminokarbonyylisyklopent-1-enyyli)disulfidia (23,8 osaa).

Mikrobiostaattisessa arvioinnissa bis(2-aminokarbonyylisyklopent-1-enyyli)disulfidi arviotiin kolmen bakteerin suhteen, jotka on esitetty alla 5, 10, 25, 50 ja 100 ppm:ssa edelläesitetyn menetelmän mukaisesti, ja tulokseksi saatiin seuraavat arvot.

	EC	25 ppm
15	PA	50 ppm
	SA	10 ppm

Esimerkki 2

Bis(2-metyyliaminokarbonyylisyklopent-1-enyyli)disulfidin valmistus

2-metyyli-4,5-trimetyyleeni-4-isotiatsolin-3-onia (1 osa) sekoitettiin tislatussa vedessä (25 osaa) 20 - 25 °C:ssa. Natriumvetysulfiittia (2 x 0,2 osaa) lisättiin kahdessa erässä 30 minuutin aikana. Analyysi HPLC:lla osoitti kahden tuotteen muodostumisen.

Valkoinen kiinteä aine, joka muodostui alussa, suodatettiin ja kiteytettiin uudelleen etanoli/vedestä, jolloin saatiin disulfidia (0,43 osaa), jonka sulamispiste oli 147 - 151 °C.

Alkuaineanalyysi antoi seuraavat tulokset:

52,3%C, 6,7%H, 8,4%N, 19,3%S

$C_{14}H_{20}N_2O_2S_2 \cdot 0,5H_2O$ vaatii 52,3%C, 6,5%H, 8,7%N, 19,9%S

Protoni-NMR-analyysi deuteroidussa kloroformissa antoi seuraavat tulokset:

Protoni-NMR (CDCl₃): 2,0(2H, -CH₂-CH₂-CH₂-); 2,68 (2H, -C-CH₂-C-C-); 2,90 (2H, -C-CH₂-C-S-); 2,90 (3H, -N-CH₃); 5,6 (1H, -NH-)

5 Mikrobiostaattinen arviointi antoi seuraavat MIC-arvot:

EC	25 ppm	AN	GT 100 ppm
PA	100 ppm	CA	100 ppm
SA	25 ppm	AP	100 ppm
10 BS	25 ppm	GR	25 ppm
		PP	100 ppm

GT = suurempi kuin

Esimerkki 3

15 Sekoitettu siirrostte valmistettiin viljelemällä seuraavia organismeja 24 tuntia 30 °C:ssa ravintoagarilla.

	<u>Aeromonas hydrophila</u>	(P.R.A. 8)
	<u>Proteus rettgeri</u>	(NCIB 10842)
20	<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	(BSI ex P.R.A.)
	<u>Serratia marcescens</u>	(NCIB 9523)
	<u>Alcaligenes sp.</u>	(Lab. isolaatti AC4)
	<u>Pseudomonas cepacea</u>	(Lab. isolaatti AC5)
25	<u>Pseudomonas putida</u>	(Lab. isolaatti AC7)

30 Kunkin organismin suspensioita valmistettiin konsentraatioissa noin 1×10^8 solua/ml (Thoma laskukammio) tilavuuden neljännesvahvuudessa Ringerin liuosta. Siirrosteseos valmistettiin yhdistämällä yhtä suuret tilavuudet kutakin bakteerisuspensiota.

35 Bis-(2-metyyliaminokarbonyylisyklopent-1-enyyli)disulfidia, joka oli valmistettu kuten esimerkissä 1 on ku-

vattu, lisättiin 50 g:n osiin standardiakryyliemulsiomaa-
lia, joka sisälsi 0,2 paino-% hiivauutetta konsentraa-
tioissa painon mukaan, kuten seuraavassa taulukossa on
osoitettu. Nämä näytteet siirrostettiin kolmena eri kerta-
5 na, viikon välein, yhdellä tilavuusosalla siirrosteseosta,
ja inkuboitiin 30 °C:ssa.

1, 3 ja 7 päivän kontaktiaikojen jälkeen pieni osa
jokaisesta näytteestä levitettiin ravinneagarmaljan pin-
nalle ja inkuboitiin 30 °C:ssa 2 päivää. Bakteerikasvun
10 esiintyminen tai puuttuminen määritettiin visuaalisesti.

Tulokset on esitetty taulukossa 1 alla, käsittäen
kontrollin, joka ei sisällä disulfidia bakterisidinä.

Taulukko 1

5	Bakteerikasvu										
			viikko 1			viikko 2			viikko 3		
	Näyte	Konsent- raatio (ppm)	aika(päiviä)			aika(päiviä)			aika(päiviä)		
			1	3	7	1	3	7	1	3	7
10	Esim. 1	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		50	1	0	0	0	0	0	1	0	0
		25	3	0	0	0	0	0	2	0	0
		12,5	4	3	0	3	2	0	3	4	4
		5,0	4	3	0	4	4	4	4	4	4
15		2,5	4	3	3	4	4	4	4	4	4
	Kont- rolli	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4

20

Huomautuksia taulukkoon 1:

a) 0 tarkoittaa ei kasvua (ei nähtävissä olevia pesäkkeitä)

1 tarkoittaa vähäistä kasvua nähtävissä

25 2 tarkoittaa pientä kasvua (muutamia pesäkkeitä näkyvissä)

3 tarkoittaa kohtuullista kasvua (erillisiä pesäkkeitä näkyvissä, mahdollisesti hiukan yhteenkasvua)

30 4 tarkoittaa tiheätä/yhtenevää kasvua (yhteenkasvia pesäkkeitä näkyvissä kauttaaltaan).

Esimerkki 4

4,5-trimetyleeni-4-isotiatsolin-3-onin ja 2-metyyli-4,5-trimetyleeni-4-isotiatsoli-3-onin valmistus

35 Bis(2-aminokarbonyylisyklopent-1-enyyli)disulfidi-dihydrokloridia (16,1 osaa), joka oli valmistettu kuten esimerkissä 1 on kuvattu, liuotettiin seokseen, jossa oli

muurahaishappoa (107 osaa) ja metyleenikloridia (107 osaa) sekoittaen 25 - 30 °C:ssa.

5 Sulfuryylikloridia (6,68 osaa) juoksutettiin sitten nopeasti seokseen sekoittaen ja jäähdyttären ulkoisesti lämpötilan pitämiseksi alle 40 °C:ssa. Reaktantit jäähdytettiin sitten 25 - 30 °C:een ja sekoitettiin edelleen 30 minuuttia.

10 Metyleenikloridi poistettiin sitten vakuumitislauksella (torr) alle 35 °C:ssa. Vakuumia pienennettiin sitten edelleen (20 - 25 torr) pienen määrän muurahaishappoa (kiehuu 30 °C:ssa 52 mmHg:n paineessa ja 40 °C:ssa 82 mmHg:n paineessa) poistamiseksi. Tislaamista jatkettiin kunnes noin 7,2 osaa muurahaishappoa on poistettu.

15 Reaktiomassa upotettiin sitten tislattuun veteen (200 osaa) nopeasti sekoittamalla. Tässä vaiheessa 4,5-trimetyleni-4-isotiatsolin-3-oni voitiin ottaa talteen neutraloimalla ja uuttamalla metyleenikloridiin. Tässä tapauksessa se konvertoitiin kuitenkin in situ N-metyyllianalogiksi eristämättä sitä.

20 Vesipitoista natriumhydroksidiliuosta (146 osaa, 31 paino-%) lisättiin hitaasti sekoittamalla upotettuihin nesteisiin jäljellä olevan muurahaishapon ja disulfididihydrokloridilähtöaineesta peräisin olevan kloorivetyhapon neutraloimiseksi. Lämpötila pidettiin alle 30 °C:ssa
25 ulkoisella jäähdytyksellä. Lisää emäksistä nestettä lisättiin nesteen pH:n säätämiseksi noin 9:ään, ja dimetyylisulfaattia (10,8 osaa) lisättiin hitaasti sekoittamalla 1 - 1½ tunnin ajan pitäen samalla pH 9,0 ± 1,0:ssa lisäämällä lisää emäksistä soodaliuosta, ja pitämällä lämpötila
30 alle 30 °C:ssa ulkoisella jäähdytyksellä.

Dimetyylisulfaatin lisäyksen jälkeen, lisättiin metyleenikloridia (100 osaa), ja reaktiomassaa sekoitettiin edelleen 30 minuuttia. Sekoitus lopetettiin sitten ja metyleenikloridin annettiin muodostaa alempi faasi ennen
35 kuin se erotettiin. Vesipitoinen faasi uutettiin sitten lisäämällä enemmän metyleenikloridia (100 osaa).

Metyleenikloridinesteet yhdistettiin sitten ja liuotin poistettiin haihduttamalla, jolloin saatiin 2-metyyli-4,5-trimetyyleeni-4-isotiatsolin-3-onia valkoisena kiinteänä aineena (10 osaa).

5 **Esimerkki 5**

Bi(2-butyyliminokarbonyylisyklopent-1-enyyli)disulfidin valmistus

2-butyyli-4,5-trimetyyleeni-4-isotiatsolin-3-onia (0,64 osaa) liuotettiin tislattuun veteen (20 osaa) sekoittaen, ja kaksi annosta natriumvetysulfiittia (2 x 0,2 osaa) lisättiin 20 - 25 °C:ssa ja 30 minuutin väliajoin.

Heti muodostui valkoinen sakka, joka muuttui myöhemmin tervamaiseksi. Reaktiotuotteita sekoitettiin yön yli, jonka jälkeen ne liuotettiin lisäämällä metanolia (20 osaa) ja haihdutettiin silikakantajalle.

Reaktiotuotteet erotettiin sitten "flash"-kromatografialla. Silikakantaja pylvään muodossa eluoitiin ensin petrolieetterillä (kiehuu välillä 40 - 60 °C), jota seurasi seos petrolieetteriä, joka sisälsi kasvavia määriä metyleenikloridia, missä metyleenikloridi lisättiin 10 %:n lisäyksinä tilavuuden suhteen 100 %:iin metyleenikloridia. Pylväs eluoitiin sitten metyleenikloridin ja metanolin seoksella, missä metanoli lisättiin 1 %:n lisäyksinä tilavuuden suhteen.

Jokaisen vaiheen muutos eluenttisysteemissä suoritettiin 100 tilavuusosan eluenttia jälkeen.

Disulfidi eluoitiin fraktiossa, joka sisälsi 3 tilavuus-% metanolia metyleenikloridissa. Liuotin haihdutettiin sitten, jolloin saatiin disulfidi tahmeana kiinteänä aineena (0,26 osaa).

Disulfidin alkuaineanalyysi antoi seuraavat tulokset:

	61,9 %C 8,5 %H 5,4 %N 13,4 %S
35 C ₂₀ H ₃₂ N ₂ O ₂ S ₂ :0,5H ₂ O vaatii	59,2 %C 8,1 %H 6,9 %N 15,8 %S

Protoni-NMR deuteroidussa dimetyylisulfoksidissa antoi seuraavat tulokset:

Protoni-NMR (DMSO): 0,85 (3H, $\text{CH}_3\text{-C-}$); 1,25 (2H, $\text{-CH}_2\text{-CH}_3$); 1,40 (2H, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 1,90 (2H, rengas- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 2,65 (4H, $\text{-CH}_2\text{-C-}$); 3,16 (2H, $\text{-N-CH}_2\text{-C-}$); 7,55 (1H, -NH-).

^{13}C -NMR deuteroidussa dimetyylisulfoksidissa antoi seuraavat tulokset:

^{13}C -NMR (DMSO): 13,6 ($\text{CH}_3\text{-}$); 19,5 ($\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 21,6 ($\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 31,2 ($\text{-N-CH}_2\text{-}$); 33,2 ($\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 37,0 ($\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C-C-}$); 38,2 ($\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C-S-}$); 133,6 ($\text{-CH}_2\text{-C-C-}$); 150,0 ($\text{-CH}_2\text{-C-S-}$); 164,5 (C=O)

Disulfidin mikrobiostaattinen arviointi antoi seuraavat MIC-arvot.

EC	100 ppm	AN	GT 100 ppm
PA	GT 100 ppm	CA	GT 100 ppm
SA	25 ppm	AR	GT 100 ppm
BS	25 ppm	GR	GT 100 ppm
		PP	GT 100 ppm

GT = suurempi kuin

Esimerkki 6

Bis(2-heksyyliaminokarbonyylisyklopent-1-enyyli)disulfidin valmistus

Esimerkin 5 mukainen menetelmä toistettiin pait-
si että 2-butyylisotiatsolin-3-onin tilalla käytet-
tiin 2-heksyyli-4,5-trimetyyleeni-4-isotiatsolin-3-onia
(1,55 osaa).

Reaktiotuotteet erotettiin jälleen "flash"-kromato-
grafiaalla, jolloin saatiin disulfidi tahmeana kiinteänä
aineena (0,4 osaa).

Disulfidin alkuaineanalyysi antoi seuraavat tulok-
set:

	63,6 % C	8,8 % H	5,1 % N	12,4 % S
$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ vaatii	63,7 % C	8,8 % H	6,2 % N	14,1 % S

Disulfidi antoi seuraavan NMR-spektrin liuoksena deuteroidussa dimetyylisulfoksidissa.

Protoni-NMR (DMSO): 0,8 (3H, $\text{CH}_3\text{-C-}$); 1,2 (8H, multipletti $\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-CH}_3$); 1,4 (2H, $\text{-N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C-}$); 1,9 (2H, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 2,6 (4H, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 3,1 (2H, $\text{-N-CH}_2\text{-C-}$); 7,6 (1H, -NH-).

Mikrobiostaattinen arviointi antoi seuraavat MIC-arvot:

10	EC	GT 100 ppm	AN	100 ppm
	PA	GT 100 ppm	CA	100 ppm
	SA	25 ppm	AP	25 ppm
	BS	25 ppm	GR	100 ppm
			PP	25 ppm
15	GT = suurempi kuin			

Esimerkki 7

Bis(2-oktyyliaminokarbonyylisyklopent-1-enyyli)disulfidin valmistus

20 2-oktyyli-4,5-trimetyyleeni-4-isotiatsolin-3-onia (1,0 osaa) sekoitettiin yön yli 20-25 °C:ssa tislatussa vedessä (25 osaa) ja natriumvetysulfiitissa (0,2 osaa). Analyysi korkean erotuskyvyn nestekromatografialla (HPLC) osoitti noin 33 %:n lähtöainetta läsnäolon. Lisäannos natriumvetysulfiittia (0,2 osaa) lisättiin ja reaktantteja sekoitettiin 20 - 25 °C:ssa 1 tunti lisää. Analyysi HPLC:lla osoitti reaktion olevan yhä epätäydellinen ja siksi lisäosa vetysulfiittia (0,2 osaa) lisättiin, ja reaktantteja sekoitettiin vielä 2 tuntia. Reaktio näytti 30 sen jälkeen olevan täydellinen HPLC:lla.

Disulfidi, joka oli erottunut, suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin valkoista kiinteää ainetta (0,42 osaa), jonka sulamispiste oli 116 - 118 °C.

Disulfidin alkuaineanalyysi antoi seuraavat tulokset:

65,3 %C 9,5 %H 5,2 %N 12,5 %S

$C_{28}H_{46}N_2O_2S_2 \cdot 0,5H_2O$ vaatii 65,0 %C 9,5 %H 5,4 %N 12,4 %S

5 Protoni-NMR liuoksena deuteroidussa kloroformissa antoi:

Protoni-NMR ($CDCl_3$): 0,9 (3H, $\underline{CH_3}$ -C-); 1,3 (10H, multipletti -C-($\underline{CH_2}$)₅-CH₃); 1,5 (2H, -NCH₂- $\underline{CH_2}$ -C-); 2,0 (2H, -CH₂- $\underline{CH_2}$ -CH₂-); 2,7 (2H, -CH₂- $\underline{CH_2}$ -C-C); 2,9 (2H, -CH₂- $\underline{CH_2}$ -C-S-); 3,3 (2H, -N- $\underline{CH_2}$ -C-); 5,5 (1H, $\underline{NH}$ -).

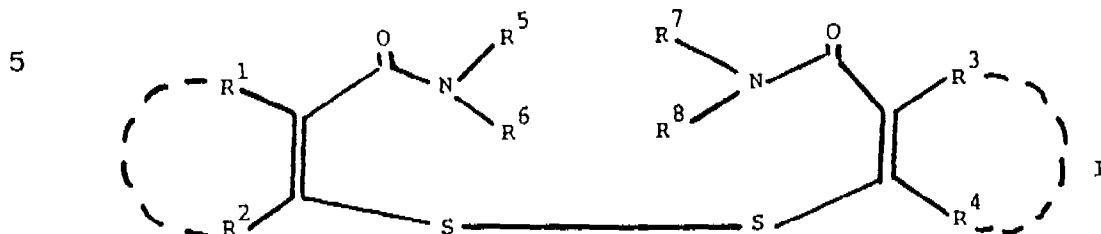
10 Mikrobiostaattinen arviointi antoi seuraavat MIC-arvot:

EC	GT 100 ppm	AN	GT 100 ppm
15 PA	GT 100 ppm	CA	GT 100 ppm
SA	25 ppm	AP	25 ppm
BS	25 ppm	GR	GT 100 ppm
		PP	GT 100 ppm

GT = suurempi kuin

Patenttivaatimukset:

1. Yleisen kaavan I mukainen yhdiste



10 t u n n e t t u siitä, että

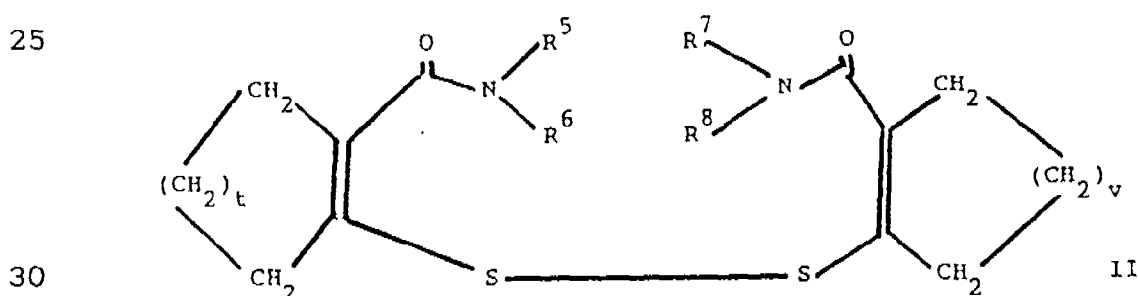
R^1 ja R^2 otettuna yhdessä, ja R^3 ja R^4 otettuna yhdessä toisistaan riippumatta ovat polymetyleeniketju, jossa on 3 tai 4 hiiliatomia, tai polymetyleeniketju, jossa on 3 tai 4 hiiliatomia, jotka on substituoitu vähintään yhdellä alempialkyyli-radikaalilla, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, ja

15

R^5 - R^8 ovat toisistaan riippumatta vety, vetykarbyyli tai substituoitu vetykarbyyli, tai R^5 ja R^6 otettuna yhdessä typpi-atomin kanssa muodostavat renkaan, ja/tai R^7 ja R^8 otettuna yhdessä typpi-atomin kanssa muodostavat renkaan.

20

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jolla on yleinen kaava II



t u n n e t t u siitä, että

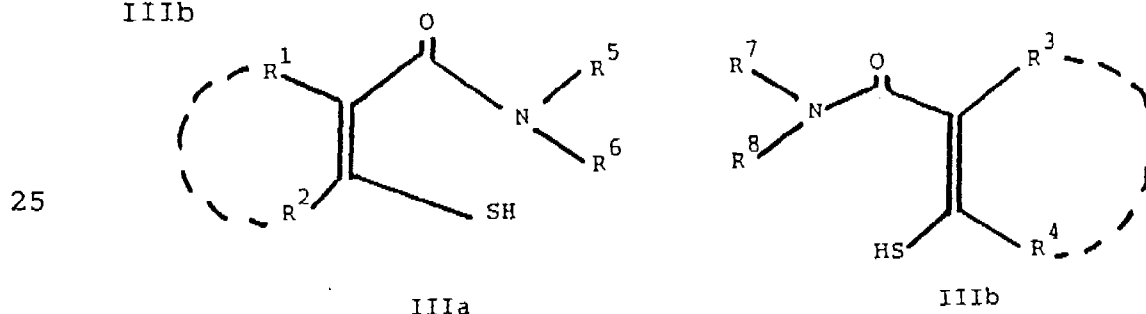
R^5 - R^8 ovat kuten edellä on määritelty; ja t ja v ovat toisistaan riippumatta 1 tai 2.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R^5 ja R^7 ovat samat, ja R^6 ja R^8 ovat samat.

4. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R^5 ja R^7 ovat kumpikin vety, ja R^6 ja R^8 ovat kumpikin alkyyli, joka sisältää korkeintaan 12 hiiliatomia.

5. Yhdiste, joka on valittu bis(2-aminokarbonyylisyklopent-1-enyyli)disulfidista; bis(2-metyyliaminokarbonyylisyklopent-1-enyyli)disulfidista; bis(2-butyliaminokarbonyylisyklopent-1-enyyli)disulfidista; bis(2-heksyliaminokarbonyylisyklopent-1-enyyli)disulfidista; ja bis(2-oktyyliaminokarbonyylisyklopent-1-enyyli)disulfidista.

6. Menetelmä minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 5 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että tioliamidi, jolla on yleinen kaava IIIa ja/tai IIIb



jossa

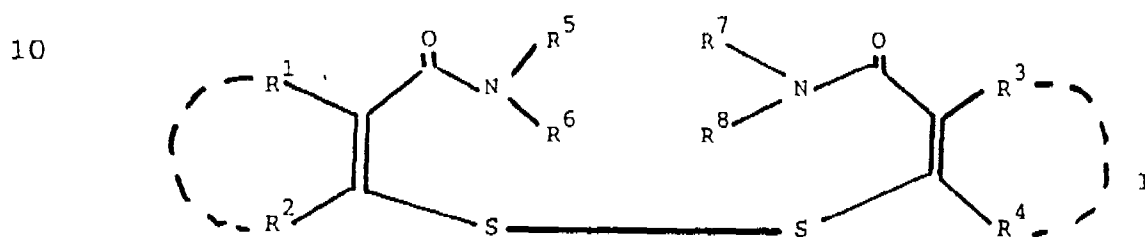
R^1 ja R^2 otettuna yhdessä, ja R^3 ja R^4 otettuna yhdessä toisistaan riippumatta ovat polymetyleeniketju, jossa on 3 tai 4 hiiliatomia, tai polymetyleeniketju, jossa on 3 tai 4 hiiliatomia, jotka on substituoitu vähintään yhdellä alempialkyyliaradikaalilla, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, ja

R^5 - R^8 ovat toisistaan riippumatta vety, vetykarbyyli tai substituoitu vetykarbyyli, tai R^5 ja R^6 otettuna

yhdessä typpiätomien kanssa muodostavat renkaan, ja/tai R^7 ja R^8 otettuna yhdessä typpiätomien kanssa muodostavat renkaan,

5 saatetaan reagoimaan orgaanisessa liuottimessa rikin oksihalogenidien kanssa, jota käytetään enintään 1 mooli tioliamidin yhtä moolia kohti.

7. Koostumus, tunnettu siitä, että se käsittää kantajan ja yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen



jossa

R^1 ja R^2 otettuna yhdessä, ja R^3 ja R^4 otettuna yhdessä toisistaan riippumatta ovat polymetyleeniketju, jossa on 3 tai 4 hiiliatomia, tai polymetyleeniketju, jossa on 3 tai 4 hiiliatomia, jotka on substituoitu vähintään yhdellä alempiäalkyyliaradikaalilla, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, ja

20

R^5 - R^8 ovat toisistaan riippumatta vety, vetykarbyyli tai substituoitu vetykarbyyli, tai R^5 ja R^6 otettuna yhdessä typpiätomien kanssa muodostavat renkaan, ja/tai R^7 ja R^8 otettuna yhdessä typpiätomien kanssa muodostavat renkaan.

25

8. Väliaine, joka on altis mikrobisaastumiselle, ja joka sisältää minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 5 mukaista yhdistettä riittävän määrän mikro-organismien kasvun ehkäisemiseksi.

30

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen väliaine, joka sisältää 0,001 - 30 paino-% väliaineesta yhdistettä.

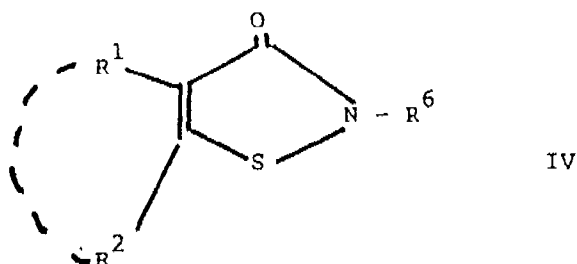
10. Patenttivaatimuksen 8 tai 9 mukainen väliaine, joka on valittu jäädytysvesijärjestelmästä, paperitehtaan vesistä, metallin työstönesteestä, geologisesta porausvoi-

35

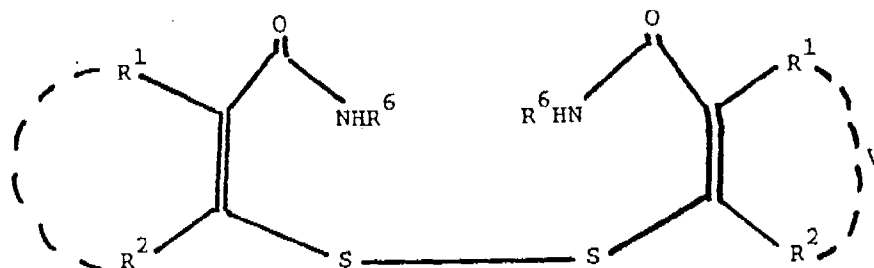
teluöljystä, polymeeriemulsiosta, lateksista, maalista, lakasta, vernissasta, hiilivetyneesteestä, liimasta, kosmeettisesta aineesta, väriaine- tai musteformulaatiosta, maanviljelyskemikaaliformulaatiosta, nahasta tai puuaineesta.

11. Menetelmä mikro-organismien kasvun ehkäisemiseksi väliaineella tai väliaineessa, tunnettu siitä, että väliainetta käsitellään minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 5 mukaisella yhdisteellä.

12. Menetelmä yleisen kaavan IV mukaisen yhdisteen



valmistamiseksi saattamalla yleisen kaavan V mukainen yhdiste

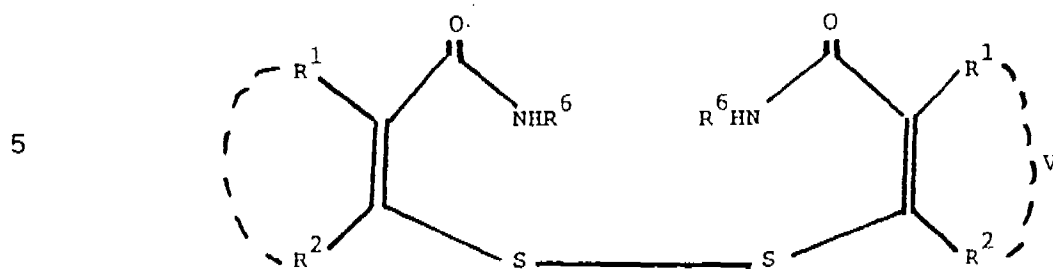


reagoimaan hapettavan aineen kanssa liuottimessa, jossa kaavassa

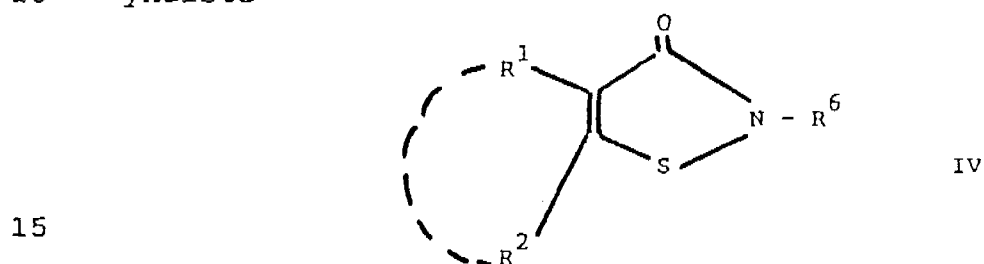
R^1 ja R^2 otettuna yhdessä ovat polymetyleeniketju, jossa on 3 tai 4 hiiliatomia tai polymetyleeniketju, jossa on 3 tai 4 hiiliatomia, jotka on substituoitu vähintään yhdellä alempialkyyli- tai radikaalilla, jossa on 1 - 4 hiiliatomia; ja

R^6 on vety, vetykarbyyli, tai substituoitu vetykarbyyli.

13. Menetelmä yleisen kaavan V mukaisen yhdisteen



10 valmistamiseksi saattamalla yleisen kaavan IV mukainen yhdiste



reagoimaan pelkistävän aineen kanssa liuottimessa,
jossa kaavassa

20 R^1 ja R^2 otettuna yhdessä ovat polymetyleeniketju, jossa on 3 tai 4 hiiliatomia tai polymetyleeniketju, jossa on 3 tai 4 hiiliatomia, jotka on substituoitu vähintään yhdellä alempialkyyli- α -radikaalilla, jossa on 1 - 4 hiiliatomia; ja

25 R^6 on vety, vetykarbyyli tai substituoitu vetykarbyyli.

Patentti- ja innovaatiolinja

TUTKIMUSRAPORTTI

HAKEMUSNUMERO	LUOKITUS IPC ⁶ :
914526	C07C 323/61, C07D 235/04, A01N 41/12.
	☐ jatkuu kääntöpuolella

TUTKITTU AINEISTO
Patenttivirastojen julkaisut FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US:
☐ jatkuu kääntöpuolella
Muu aineisto
☐ jatkuu kääntöpuolella

VIITEJULKAISUT		
Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
A	US-A 3914301 CO7C 103/60	
A	EP-A 187349 CO7D 275/04	
A	GB-A 1532984 A01N 9/12	
A	GB-A 2176187 CO7C 149/26	
A	GB-A 2087388 CO7D 275/04	
☐ jatkuu kääntöpuolella		
*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este		
Päiväys	Tutkija	
22.6.-96	Eira Yli-Lammi	

TUTKITU AINEISTO (jatkoa etusivulta)

[illegible]

MUU AINEISTO (jatkoa etusivulta)

[illegible]

VIITEJULKAISUT (jatkoa etusivulta)

[illegible]