

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A01N 41/04

A61L 2/16



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510006827.4

[43] 公开日 2005 年 10 月 5 日

[11] 公开号 CN 1675997A

[22] 申请日 2005.1.28

[21] 申请号 200510006827.4

[30] 优先权

[32] 2004.1.30 [33] US [31] 10/769601

[71] 申请人 伊西康公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 P·C·朱 C·G·罗伯茨

Y·特兰

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 温宏艳 谭明胜

权利要求书 3 页 说明书 30 页

[54] 发明名称 α -羟基磺酸盐醛化合物、杀菌组合物以及消毒或灭菌方法

[57] 摘要

本申请公开了 α -羟基磺酸盐醛化合物及其合成方法。还公开了包含 α -羟基磺酸盐醛化合物的杀菌组合物。在一个方面,杀菌组合物可包含稀释剂和杀菌有效量的含有醛基团和 α -羟基磺酸根基团的水溶性杀菌化合物。所述水溶性化合物在水中的溶解度为至少 5(w/v)%。在另一个方面,所述化合物可包括 1-羟基-3-氧代-2-苯基丙-1-磺酸盐、(2-甲酰基苯基)-羟基甲磺酸盐、1-羟基-2-(4-甲磺酰基-2-硝基苯基)-3-氧代丙-1-磺酸盐、2-溴-1-羟基-3-氧代丙-1-磺酸盐、2-氯-1-羟基-3-氧代丙-1-磺酸盐、2-(1-甲酰基-2-羟基-2-磺基乙基)-异烟酸盐、2-苯并噁唑-2-基-1-羟基-3-氧代丙-1-磺酸盐或 1-羟基-2-(4-甲氧基苯基)-3-氧代丙-1-磺酸盐。还公开了包含 α -羟基

磺酸盐醛化合物与一种或多种苯二甲醛化合物例如邻苯二甲醛、间苯二甲醛、对苯二甲醛或其组合的杀菌组合物。还公开了使用所述化合物或组合物来杀死细菌、消毒或灭菌的方法。

知识产权出版社出版

ISSN 1008-4274

1. 杀菌组合物, 所述组合物包含:
稀释剂; 和
杀菌有效量的包含至少一个醛基团和至少一个 α -羟基磺酸根基团
5 的水溶性杀菌化合物, 所述水溶性杀菌化合物在水中的溶解度为至少 5 (w/v)%。
2. 权利要求 1 的组合物, 其中在 20℃ 温度下采用细菌悬浮试验, 在小于 2 小时的时间内, 所述杀菌有效量的化合物能有效地杀死至少 1×10^6 个与组合物接触的土分枝杆菌。
- 10 3. 一种方法, 所述方法包括通过将细菌与权利要求 1 的组合物接触来杀死细菌。
4. 一种方法, 所述方法包括通过在能有效实现表面消毒的温度下将表面与权利要求 1 的组合物接触一段时间来消毒表面。
5. 权利要求 1 的组合物, 其中所述磺酸根基团与醛基团通过少于 4
15 个碳原子隔开。
6. 权利要求 5 的组合物, 其中所述磺酸根基团与醛基团通过 2 个碳原子隔开。
7. 权利要求 6 的组合物, 其中所述 α -羟基磺酸根基团包括式- $\text{CH}(\text{OH})\text{SO}_3^-$ 所示基团。
- 20 8. 权利要求 1 的组合物, 其中所述组合物还包含:
缓冲剂;
螯合剂;
腐蚀抑制剂; 和
表面活性剂。
- 25 9. 权利要求 1 的组合物, 其中所述水溶性杀菌化合物包括选自下列的化合物:
1-羟基-3-氧代-2-苯基丙-1-磺酸盐;
(2-甲酰基苯基)-羟基甲磺酸盐;
1-羟基-2-(4-甲磺酰基-2-硝基苯基)-3-氧代丙-1-磺酸盐;
30 2-溴-1-羟基-3-氧代丙-1-磺酸盐;
2-氯-1-羟基-3-氧代丙-1-磺酸盐;
2-(1-甲酰基-2-羟基-2-磺基乙基)-异烟酸盐;

2-苯并噁唑-2-基-1-羟基-3-氧代丙-1-磺酸盐; 和
1-羟基-2-(4-甲氧基苯基)-3-氧代丙-1-磺酸盐。

10. 权利要求 9 的组合物, 其中在 20℃ 温度下采用细菌悬浮试验, 在小于 2 小时的时间内, 所述杀菌有效量的化合物能有效地杀死至少 1×10^6 个与组合物接触的土分枝杆菌。

11. 一种方法, 所述方法包括通过将细菌与权利要求 10 的组合物接触来杀死细菌。

12. 一种方法, 所述方法包括通过在能有效实现表面消毒的温度下将表面与权利要求 10 的组合物接触一段时间来消毒表面。

13. 具有杀菌效力并且在水中的溶解度为至少 5 (w/v)% 的水溶性杀菌化合物, 所述化合物具有醛基团和 α -羟基磺酸根, 其中所述水溶性化合物选自:

1-羟基-3-氧代-2-苯基丙-1-磺酸盐;

(2-甲酰基苯基)-羟基甲磺酸盐;

15 1-羟基-2-(4-甲磺酰基-2-硝基苯基)-3-氧代丙-1-磺酸盐;

2-溴-1-羟基-3-氧代丙-1-磺酸盐;

2-氯-1-羟基-3-氧代丙-1-磺酸盐;

2-(1-甲酰基-2-羟基-2-磺基乙基)-异烟酸盐;

2-苯并噁唑-2-基-1-羟基-3-氧代丙-1-磺酸盐; 和

20 1-羟基-2-(4-甲氧基苯基)-3-氧代丙-1-磺酸盐。

14. 杀菌组合物, 所述组合物包含:

杀菌有效量的权利要求 13 的化合物; 和
稀释剂。

15. 权利要求 14 的组合物, 其中在 20℃ 温度下采用细菌悬浮试验, 在小于 2 小时的时间内, 所述杀菌有效量的化合物能有效地杀死至少 1×10^6 个与组合物接触的土分枝杆菌。

16. 一种方法, 所述方法包括通过将细菌与权利要求 14 的组合物接触来杀死细菌。

17. 一种方法, 所述方法包括通过在能有效实现表面消毒的温度下将表面与权利要求 15 的组合物接触一段时间来消毒表面。

18. 一种方法, 所述方法包括:

将二醛化合物与选自硫酸氢盐、亚硫酸盐、焦亚硫酸盐及其组合

的盐在溶剂中合并；和

通过将二醛化合物与盐反应来制备具有醛基团和 α -羟基磺酸根基团，并且水溶解度高于二醛化合物的水溶性化合物。

5 19. 权利要求 18 的方法，其中所述合并包括将 0.5 当量所述盐与二醛化合物合并。

20. 通过权利要求 18 的方法制备的化合物。

21. 杀菌组合物，所述组合物包含杀菌有效量的通过权利要求 18 的方法制备的化合物。

22. 权利要求 18 的方法，其中所述二醛化合物包含丙二醛基团。

10 23. 权利要求 18 的方法，其中所述二醛化合物包括选自下列的化合物：

苯基丙二醛；

邻苯二甲醛；

[4-(甲基磺酰基)-2-硝基苯基]丙二醛；

15 溴丙二醛；

氯丙二醛；

2-(1-甲酰基-2-氧代乙基)-异烟酸；和

2-苯并噁唑基丙二醛和 4-甲氧基苯基丙二醛。

24. 权利要求 18 的方法，其中所述溶剂包括极性溶剂。

20 25. 权利要求 18 的方法，其中所述溶剂包括混合溶剂。

26. 杀菌组合物，所述组合物包含：

(2-甲酰基苯基)-羟基甲磺酸盐；和

至少一种选自邻苯二甲醛、间苯二甲醛、对苯二甲醛及其组合的芳族二醛化合物。

25 27. 权利要求 26 的组合物，其中所述至少一种二醛化合物选自间苯二甲醛、对苯二甲醛以及间苯二甲醛与对苯二甲醛的组合。

28. 权利要求 26 的组合物，其中所述至少一种二醛化合物包括邻苯二甲醛，并且所述组合物的沾染性比基本上由相同浓度的邻苯二甲醛组成的组合物的沾染性弱。

30 29. 一种方法，所述方法包括通过将细菌与权利要求 26 的组合物接触来杀死细菌。

α -羟基磺酸盐醛化合物、杀菌组合物以及消毒或灭菌方法

发明领域

- 5 本发明涉及具有醛基团和 α -羟基磺酸根基团的化合物，制备所述化合物的方法，包含所述化合物的杀菌组合物，以及使用所述组合物进行消毒或灭菌的方法。

发明背景

- 10 文献中已经公开了多种杀菌化合物、含有杀菌化合物的组合物、使用杀菌化合物或组合物进行消毒或灭菌的方法。

- 杀菌化合物有醛或二醛化合物，例如甲醛、戊二醛或邻苯二甲醛（还简称为苯二醛或 OPA）。甲醛和戊二醛具有不利性质。甲醛是潜在的致癌剂，并且具有令人不快的气味。戊二醛同样具有令人不快的气味，并且在贮藏期间可能在化学上是不稳定的。邻苯二甲醛具有一些优于甲醛和戊二醛的优点。邻苯二甲醛通常被视为是致癌的，并且基本上无味。然而，邻苯二甲醛可将一些表面沾染成黑色。可能被沾染的表面包括皮肤、头发、某些衣物、某些手套和某些环境表面。邻苯二甲醛还可以沾染没有得到充分清洁的医疗设备上的蛋白。在某些情况下，这种沾染是持久的并且难以除去。虽然这种沾染可潜在地有助于表明清洁不充分，但是某些操作人员认为这种沾染性是令人不快的。而且，邻苯二甲醛在水中具有有限的溶解度，并且已采用昂贵的可混溶溶剂来提高其在水中的溶解度。这些以及其它已知杀菌化合物所带来的另一可能问题是，微生物可能适应这些化合物，并且变得耐受它们的杀菌性质。因此，这些化合物的杀菌效力可能会随着时间的延长而降低。

- 20 因此，本领域通常需要新的杀菌化合物来进行消毒或灭菌。一方面，需要具有降低的沾染性的杀菌化合物。另一方面，需要具有提高的水溶解度的杀菌化合物。

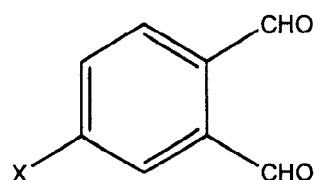
30

发明详述

在以下描述中给出了很多具体详细描述。然而，应当理解，本发明的实施方案可在没有这些具体详细描述的情况下实施。在其它情况下，为了不影响对该描述的理解，众所周知的结构和技术没有详细给出。

I. 杀菌性 4-卤代邻苯二甲醛

本发明者们已经发现了新的含有 4-卤代邻苯二甲醛化合物的杀菌组合物以及使用 4-卤代邻苯二甲醛化合物进行消毒或灭菌的方法。本发明的一个实施方案包括涉及通式(I)所示 4-卤代邻苯二甲醛杀菌化合物的组合物或灭菌方法：



其中 X 是卤素例如氟、氯、溴或碘。当 X 是氟时，该化合物是 4-氟邻苯二甲醛(还称为 4-氟-1,2-苯二甲醛; [89226-83-5]); 当 X 是氯时，该化合物是 4-氯邻苯二甲醛(还称为 4-氯-1,2-苯二甲醛; [13209-31-9]); 当 X 是溴时，该化合物是 4-溴邻苯二甲醛(还称为 4-溴-1,2-苯二甲醛; [13209-32-0]); 等等。本发明的其它实施方案包括制备 4-卤代邻苯二甲醛化合物的方法(参见章节 III)。

4-卤代邻苯二甲醛化合物具有杀菌活性，并且可用于消毒或灭菌。这些化合物通常可用于形成包含作为活性组分的该化合物和稀释剂的杀菌组合物。本领域已知，稀释剂是可用于通过在稀释剂中与另一组分合并或混合来稀释或降低另一组分浓度的稀释物质。稀释剂可包括一种或多种溶剂。合适的稀释剂包括但不限于水、水溶液、醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇等)、多元醇(例如乙二醇或其低聚物或聚合物、丙二醇或其低聚物或聚合物、甘油等)、其它有机溶剂(例如四氢呋喃、二甲亚砜、二甲基甲酰胺、丙酮、二氧杂环己烷等)以及这些稀释剂的组合。水溶液通常是合适以及成本有效的，并且可包括其它组分例如 pH 调节剂、缓冲盐、螯合剂、腐蚀抑制剂、表面活性剂、醇或其它可

混溶溶剂、香料、着色剂等。

在下面的实施例 1-3 中，使用细菌悬浮试验，测试含有 4-氟邻苯二甲醛、4-氯邻苯二甲醛或 4-溴邻苯二甲醛化合物的几种杀菌溶液，来确定其杀死至少 1×10^6 个/mL 土分枝杆菌(*Mycobacterium terrae*)的效力。章节 VII 中描述了所采用的细菌悬浮试验。

通过将适当量的杀菌化合物加到水溶液中来制备溶液。除非另有说明，否则本文中提及的所有浓度均以(w/v)%表示。溶液的 pH 未调节。在约 20℃ 温度下(室温)进行试验。结果以对数减少/mL 表示。应当理解，这些实施例以及本文中的其它实施例仅是举例说明，而不是限制性的。

实施例 1

以 30 和 60 分钟的暴露时间测试含有 0.25%4-氟邻苯二甲醛的杀菌溶液。结果如表 1 所示。

表 1

暴露时间(分钟)	对数减少/mL(0.25%，20℃)
30	5.6
60	全部杀死

结果表明，在试验条件下，于 20℃ 在 30-60 分钟的时间内，约 0.25% 的 4-氟邻苯二甲醛能有效地实现全部杀死细菌。

实施例 2

以 5 分钟的暴露时间测试含有 0.2% 或 2.7%4-氯邻苯二甲醛的杀菌溶液。该 2.7% 的溶液包含 20% 异丙醇以提高溶解度。结果如表 2 所示。

表 2

化合物浓度(w/v%)	对数减少/mL(20℃，5 分钟)
0.2	5.9
2.7(在 20% 异丙醇中)	全部杀死

结果表明，在试验条件下，于 20℃ 在不过 5 分钟的时间内，浓度

- 为约 0.2%-2.7%的 4-氯邻苯二甲醛能有效地实现全部杀死所有细菌。根据 0.2%溶液的高对数减少,采用小于 1%的化合物有可能实现全部杀死。在一个单独的实验中,于 20℃在 5 分钟的时间内,发现不含任何卤代化合物的 20%异丙醇溶液被细菌铺满(剩余细菌数目太多而不能计数),这表表明异丙醇对于对数减少没有任何显著影响。

实施例 3

以 10 和 30 分钟的暴露时间测试含有 0.1%4-溴邻苯二甲醛的杀菌溶液。结果如表 3 所示。

10 表 3

暴露时间(分钟)	对数减少/mL(0.1%, 20℃)
10	5.6
30	全部杀死

结果表明,在试验条件下,于 20℃在 10-30 分钟的时间内,约 0.1%的 4-溴邻苯二甲醛能有效地实现全部杀死细菌。

- 在一个方面,杀菌组合物可在水溶液或其它合适的稀释剂中包含杀菌有效量的 4-卤代邻苯二甲醛化合物。在 20℃温度下采用细菌悬浮试验,在小于 1 小时、小于 30 分钟或小于 5 分钟的时间内,该量可有效地杀死至少 1×10^6 个与组合物接触的土分枝杆菌。如实施例 1 所证实的,于 20℃在 30-60 分钟的时间内,包含约 0.25% 4-氯邻苯二甲醛的组合物能有效地实现全部杀死细菌。如实施例 2 所证实的,于 20℃在不过 5 分钟的时间内,包含约 0.2%-2.7%或凭估计小于 1% 4-氯邻苯二甲醛的组合物能有效地实现全部杀死所有细菌。最后,如实施例 3 所证实的,于 20℃在 10-30 分钟的时间内,包含约 0.1% 4-溴邻苯二甲醛的组合物能有效地实现全部杀死细菌。

- 在另一个方面,根据暴露时间和温度,具有应用杀菌有效浓度的组合物可包含 0.05%至 2%以上或 0.1%至 1%的杀菌化合物。可采用更高浓度来将组合物运送至使用位点,然后可将组合物稀释至所需应用浓度。如果需要的话,可以使用可与水混溶的助溶剂例如甲醇、乙醇、异丙醇、二醇、四氢呋喃、二甲亚砜或二氧杂环己烷等以提高化合物的溶解度。

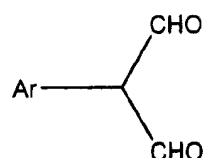
含有杀菌有效量卤代化合物的组合物可用于消毒或灭菌。根据一个实施方案的方法可包括通过以下方式消毒表面：在能有效实现表面消毒或灭菌的温度下将表面与组合物接触一段时间。可通过例如沉浸、喷雾或涂布来将表面与组合物接触。

5 本发明者们已经发现，新的 4-卤代邻苯二甲醛化合物还具有意料不到和优良的性质，即它们的沾染性显著轻于邻苯二甲醛，或基本上没有沾染性。如本领域所知，邻苯二甲醛往往会沾染某些表面。可能被沾染的表面包括皮肤、头发、某些衣物、某些手套和某些环境表面。邻苯二甲醛还可以将不适当清洁的医疗设备上的蛋白染色。在某些情
10 况下，沾染是持久的并且难以除去。某些操作人员认为这种沾染性是不利的。沾染实验表明，当在相同浓度使用时，每种 4-卤代邻苯二甲醛化合物的沾染比邻苯二甲醛轻。与邻苯二甲醛相比，这些卤代化合物的降低的沾染性是意料不到和显著的，并且对于认为邻苯二甲醛的沾染性是令人不快的操作人员特别具有吸引力。

15 已在商业上使用的已知杀菌剂所带来的一个可能问题是，微生物可能变得对这些杀菌剂有耐药性。曾经相对易于杀死的微生物例如分枝杆菌可能变得对杀菌剂更加具有耐药性，并相应地更难以杀死。一些细菌已经变得对戊二醛有耐药性。即使与已知或常用杀菌剂具有小的结构差异，新的杀菌剂也可以抵消或削弱微生物耐药性或抗药性。
20 因此，本申请所公开的新的杀菌剂可大大促进消毒和灭菌领域的进步。

II. 杀菌性丙二醛化合物

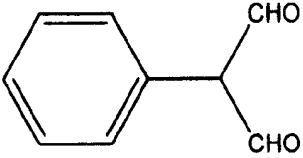
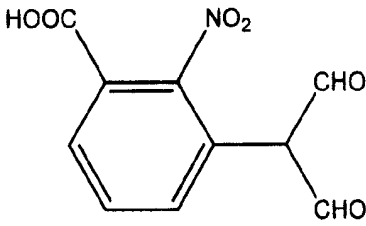
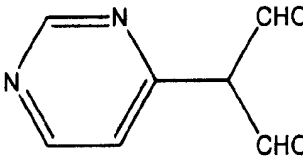
25 本发明者们已经发现，多种丙二醛化合物具有杀菌效力。本发明的实施方案包括杀菌组合物，所述组合物包含稀释剂和杀菌有效量的下式所示丙二醛化合物：



(II)

其中 Ar 是芳基。本发明者们所研究的具体化合物列在表 4 中。

表 4

化合物	名称
	苯基丙二醛
	3-(1-甲酰基-2-氧代乙基)-2-硝基苯甲酸
	4-嘧啶基丙二醛

当 Ar 是苯基时, 该化合物是苯基丙二醛(还称为 2-苯基-1,3-丙二醛; [26591-66-2]); 当 Ar 是 4-嘧啶基时, 该化合物是 4-嘧啶基丙二醛(还称为 2-(4-嘧啶基)丙-1,3-二醛; [51076-46-1]); 当 Ar 是 2-(3-羧基-2-硝基)苯基时, 该化合物是 3-(1-甲酰基-2-氧代乙基)-2-硝基苯甲酸 [205680-83-7]。这些化合物可从 Columbia, South Carolina 的 Matrix Scientific 商购获得。至少 3-(1-甲酰基-2-氧代乙基)-2-硝基苯甲酸和 4-嘧啶基丙二醛也可从 Loughborough, Leicestershire, United Kingdom 的 Acros Organics 商购获得。

本发明者们已经发现, 这些丙二醛化合物具有杀菌活性, 并且可用于新的消毒或灭菌目的。这些化合物通常可用于形成包含作为活性组分的该化合物和稀释剂的杀菌组合物。合适的稀释剂包括但不限于水、水溶液、醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇等)、多元醇(例如乙二醇或其低聚物或聚合物、丙二醇或其低聚物或聚合物、甘油等)、其

它有机溶剂(例如四氢呋喃、二甲亚砜、二甲基甲酰胺、丙酮、二氧杂环己烷等)以及这些稀释剂的组合。水溶液通常是合适的,并且可包括其它组分例如 pH 调节剂、缓冲盐、螯合剂、腐蚀抑制剂、表面活性剂、醇或其它可混溶溶剂、香料、着色剂等。

- 5 在下面的实施例 4-5 中,使用在章节 VII 中描述的细菌悬浮试验,测试了含有一种丙二醛化合物的几种杀菌溶液来确定其杀死至少 1×10^6 个/mL 土分枝杆菌的效力。通过将适当量的杀菌化合物加到水溶液中来制备溶液。溶液的 pH 未调节。在约 20℃ 温度下(室温)进行试验。

实施例 4

- 10 以 5-60 分钟的暴露时间测试一系列含有 0.2%-1% 苯基丙二醛的杀菌溶液。结果如表 5 所示。

表 5

浓度 (%)	对数减少/mL(20℃)				
	5 分钟	10 分钟	15 分钟	30 分钟	60 分钟
0.2	未测得	未测得	未测得	未测得	2.1
0.3	未测得	未测得	未测得	2.1	3.7
0.4	未测得	未测得	未测得	2.5	全部杀死
0.7	未测得	2.5	全部杀死	未测得	未测得
(~1%)	4.5	未测得	未测得	未测得	未测得

- 15 结果表明,在试验条件下,于 20℃ 在 60 分钟的时间内,约 0.3%-0.4% 的苯基丙二醛能有效地实现全部杀死细菌。于相同温度下在 15 分钟内,约 0.4%-0.7% 的苯基丙二醛能有效地实现全部杀死细菌。1% 溶液能够在不过 5 分钟的时间内杀死 4 log 以上。

实施例 5

- 20 以 5 分钟的暴露时间测试用 4-嘧啶基丙二醛或 3-(1-甲酰基-2-氧代乙基)-2-硝基苯甲酸饱和的杀菌溶液。结果如表 6 所示。

表 6

杀菌化合物	浓度 (w/v%)	对数减少/mL (5 分钟, 20℃)
4-噻啶基丙二醛	饱和的 (~ 2.3%)	4.0
3-(1-甲酰基-2-氧代乙基)-2-硝基苯甲酸	饱和的 (~ 2.1%)	4.0

结果表明, 在试验条件下, 于 20℃ 在 5 分钟的时间内, 约 2.3% 的 4-噻啶基丙二醛或约 2.1% 的 3-(1-甲酰基-2-氧代乙基)-2-硝基苯甲酸能有效杀死至少 1×10^4 个与组合物接触的土分枝杆菌。预计采用更长的暴露时间、更高的杀菌化合物浓度和/或更高的温度可实现全部杀死。

在一个方面, 杀菌组合物可在水溶液或其它合适的稀释剂中包含杀菌有效量的丙二醛化合物。如实施例 4 所证实的, 于 20℃ 在 60 分钟的时间内, 包含约 0.3%-0.4% 或更多苯基丙二醛的组合物能有效地实现全部杀死土分枝杆菌。于相同温度下在 15 分钟的时间内, 包含约 0.4%-0.7% 或更多苯基丙二醛的组合物能有效地实现全部杀死该细菌。于相同温度下在不过 5 分钟的时间内, 包含约 1% 或更多苯基丙二醛的组合物能够杀死 4 log 以上的细菌。此外, 如实施例 5 所证实的, 于 20℃ 在 5 分钟的时间内, 包含约 2.3% 或更多 4-噻啶基丙二醛或者约 2.1% 或更多 3-(1-甲酰基-2-氧代乙基)-2-硝基苯甲酸的组合物能有效杀死至少 1×10^4 个与组合物接触的土分枝杆菌。

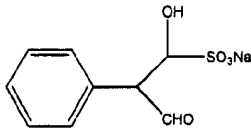
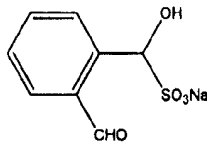
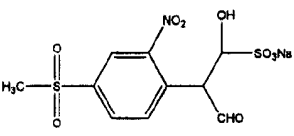
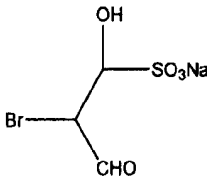
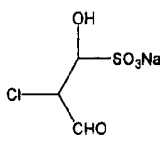
在一个方面, 具有应用杀菌有效浓度的组合物可包含 0.1% 至饱和浓度或 0.3% 至饱和浓度的杀菌化合物。如果需要的话, 可以使用可与水混溶的助溶剂例如甲醇、乙醇、异丙醇、二醇、四氢呋喃、二甲亚砜或二氧杂环己烷等以提高化合物的溶解度。可采用更高浓度来将组合物运送至使用位点, 然后可将组合物稀释至所需应用浓度。

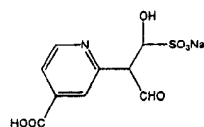
含有杀菌有效量该化合物的组合物可用于消毒或灭菌。根据一个实施方案的方法可包括通过以下方式消毒表面: 在能有效实现表面消毒或灭菌的温度下将表面与组合物接触一段时间。可通过例如沉浸、喷雾或涂布来将表面与组合物接触。丙二醛化合物通常是非沾染性的, 并且一般具有低挥发性。

III. 杀菌性 α -羟基磺酸盐醛化合物

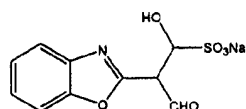
本发明者们已经发现了多种新的水溶性 α -羟基磺酸盐醛化合物，所述化合物具有 α -羟基磺酸根基团 $[-CH(OH)SO_3^-]$ 和醛基团 $(-CHO)$ 并且具有杀菌效力。本发明的一个实施方案包括在水中具有相当高的溶解度，例如在水中具有至少 5(w/v)%溶解度的水溶性化合物。这些新化合物的具体实例列在表 7 中。

表 7

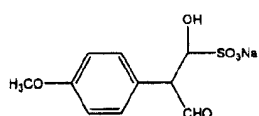
化合物	名称
	1-羟基-3-氧代-2-苯基丙-1-磺酸，钠盐
	(2-甲酰基苯基)-羟基甲磺酸，钠盐
	1-羟基-2-(4-甲磺酰基-2-硝基苯基)-3-氧代丙-1-磺酸，钠盐
	2-溴-1-羟基-3-氧代丙-1-磺酸，钠盐
	2-氯-1-羟基-3-氧代丙-1-磺酸，钠盐



2-(1-甲酰基-2-羟基-2-磺基乙基)-异烟酸，钠盐



2-苯并噁唑-2-基-1-羟基-3-氧代丙-1-磺酸，钠盐



1-羟基-2-(4-甲氧基苯基)-3-氧代丙-1-磺酸，钠盐

在每一上述化合物中，磺酸根($-\text{SO}_3^-$)和羟基($-\text{OH}$)是连接在同一碳上。包括羟基、磺酸根基团和隔开它们的单个碳的这部分在本文中称为羟基甲磺酸根基团或部分。应用钠离子(Na^+)不是必需的，并且可任选采用其它离子。这些化合物还可以具有酸形式，通常在较低 pH 下具有酸形式。在用于消毒或灭菌之前将酸形式转化成离子形式通常是合适的。方法可包括通过例如加入碱来提高含有酸形式的化合物的介质的 pH，以将化合物由酸形式转化成离子形式。在很多上述化合物中， α -羟基磺酸根基团与醛基团接近。在每一化合物中， α -羟基磺酸根基团与醛基团通过少于 4 个碳原子隔开。在大部分化合物中，例如 1-羟基-3-氧代-2-苯基丙-1-磺酸盐，以及衍生自 1,3-丙二醛结构的其它化合物， α -羟基磺酸根基团与醛基团仅通过两个碳原子隔开。

本发明者们已经发现这些化合物具有杀菌活性，并且已开发了这些化合物在消毒或灭菌方面的新用途。这些化合物或化合物的混合物通常可用于形成包含杀菌有效量的作为活性组分的该化合物或混合物和稀释剂例如水的杀菌组合物。部分由于包括羟基在内的磺酸根基团，这些化合物基本上溶于水。这些化合物在水中的溶解性一般强于其中磺酸根基团被醛基团替代的相应化合物。其在水中的溶解度通常大于 5(w/v)%。在水中相当大的溶解度可促进化合物溶于水和其它极性

- 溶剂中。由于水溶解度提高了, 这些化合物可以以高于常用二醛杀菌剂的典型浓度的浓度在水中使用。这些化合物通常还是非挥发性的。可包含在组合物中的其它组分包括 pH 调节剂、缓冲盐、螯合剂、腐蚀抑制剂、表面活性剂、醇或其它可混溶溶剂、香料、着色剂等。组合物可通过以下方式用于杀死细菌或消毒表面: 在足以实现杀死或消毒的温度下将细菌或表面与组合物接触一段时间。

- 在下面的实施例 6-7 中, 使用细菌悬浮试验, 测试了含有表 7 所列化合物的几种杀菌溶液来确定其杀死至少 1×10^6 个/mL 土分枝杆菌的效力。溶液的 pH 未调节。在约 20℃ 温度下(室温)进行试验。结果以对数减少/mL 表示。

实施例 6

以 5-60 分钟的暴露时间测试含有不同浓度的 1-羟基-3-氧代-2-苯基丙-1-磺酸钠盐的杀菌溶液。结果如表 8 所示。

表 8

浓度 (%)	对数减少/mL(20℃)						
	5 分钟	10 分钟	15 分钟	20 分钟	25 分钟	30 分钟	60 分钟
0.6	2.1	未测得	2.4	2.5	2.9	3.5	全部 杀死
2.5	未测得	全部 杀死	未测得	未测得	未测得	全部 杀死	未测得
9.4	未测得	未测得	未测得	未测得	未测得	全部 杀死	未测得

- 结果表明, 在试验条件下, 1-羟基-3-氧代-2-苯基丙-1-磺酸钠盐具有杀菌效力, 并且于 20℃ 在 60 分钟的时间内, 约 0.6% 的浓度能有效实现完全杀死 1×10^6 个以上的土分枝杆菌。结果还表明, 在仅 10 分钟内, 2.5% 或更高浓度就有效实现全部杀死。

实施例 7

在 20℃ 温度下以 30-120 分钟的暴露时间测试含有表 7 所示不同化合物的杀菌溶液。结果如表 9 所示。

表 9

化合物	浓度 (%)	对数减少/mL(20℃)		
		30 分钟	60 分钟	120 分钟
(2-甲酰基苯基)-羟基甲磺酸盐	8.9	2.0	3.5	5.7
1-羟基-2-(4-甲磺酰基-2-硝基苯基)-3-氧代丙-1-磺酸盐	14	全部杀死	未测得	未测得
2-溴-1-羟基-3-氧代丙-1-磺酸盐	9.5	全部杀死	未测得	未测得
2-氯-1-羟基-3-氧代丙-1-磺酸盐	7.9	全部杀死	未测得	未测得
2-(1-甲酰基-2-羟基-2-磺基乙基)-异烟酸盐	11.1	全部杀死	未测得	未测得
2-苯并噁唑-2-基-1-羟基-3-氧代丙-1-磺酸盐	11.1	未测得	5.0	全部杀死
1-羟基-2-(4-甲氧基苯基)-3-氧代丙-1-磺酸盐	10.5	全部杀死	未测得	未测得

结果表明,在试验条件下,所有化合物都具有杀菌效力。于 20℃ 在 120 分钟(2 小时)内,除(2-甲酰基苯基)-羟基甲磺酸盐之外的所有化合物都能够实现全部杀死 1×10^6 个以上的土分枝杆菌。在 30 分钟内,除(2-甲酰基苯基)-羟基甲磺酸盐和 2-苯并噁唑-2-基-1-羟基-3-氧代丙-1-磺酸盐之外的所有化合物都能够实现全部杀死。

在一个方面,杀菌组合物可在水溶液或其它合适的稀释剂中包含杀菌有效量的一种或多种这些化合物。根据在实施例提供的数据,在 20℃ 温度下采用细菌悬浮试验,在 2 小时、1 小时、30 分钟或 10 分钟的时间内,该量可有效地杀死至少 1×10^6 个与组合物接触的土分枝杆菌。实施例中列出的浓度不是必需的,或者,如果采用更长的时间或更高的温度,可提供更低的量。在另一方面,组合物可包含 0.1% 至饱和量的该化合物。对于某些化合物,根据饱和量,其可以为约 0.1%-15%。

含有杀菌有效量该化合物的组合物可用于消毒或灭菌。根据一个

实施方案的方法可包括通过以下方式消毒表面：在能有效实现表面消毒或灭菌的温度下将表面与组合物接触一段时间。可通过例如沉浸、喷雾或涂布来将表面与组合物接触。

5 本发明的其它实施方案包括制备这样的化合物的方法，或通过这样的方法制备的化合物，或包含这样的化合物的杀菌组合物，或使用这样的化合物进行消毒或灭菌的方法。根据本发明的一个实施方案的方法可包括提供多醛化合物(例如二醛化合物)，并由二醛化合物形成具有醛基和 α -羟基磺酸根基团的水溶性化合物(比二醛化合物具有更强的溶解性)。制备水溶性化合物可包括将适当量例如接近等摩尔量的硫酸

10 氢钠与多醛化合物合并，并包括反应。用于制备这样的化合物的合适的二醛化合物包括但不限于苯基丙二醛、邻苯二甲醛、[4-(甲基磺酰基)-2-硝基苯基]丙二醛、溴丙二醛、氯丙二醛和 2-(1-甲酰基-2-氧代乙基)-异烟酸、2-苯并噁唑基丙二醛和 4-甲氧基苯基丙二醛及其组合。

已知几种这些化合物例如邻苯二甲醛具有杀菌效力。本发明者们

15 已经发现，用羟基-甲磺酸根基团(该基团是 α -羟基磺酸根基团)替代多醛化合物的一个醛基团不会消除杀菌效力，但是提高了水溶解度。一般地说，本发明的一个实施方案包括新的杀菌化合物，所述杀菌化合物的结构与已知杀菌性多醛化合物(例如二醛化合物)例如但不限于邻苯二甲醛的结构类似，但是其中二醛化合物的一个醛基团被替代以产

20 生含有羟基-甲磺酸根基团的 α -羟基磺酸盐。在一个方面，被替换的醛基团可与硫酸氢盐(例如硫酸氢钠， NaHSO_3)、亚硫酸盐(例如亚硫酸钠， Na_2SO_3)或焦亚硫酸盐(例如焦亚硫酸钠， $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$)反应以将醛转化成 α -羟基磺酸盐。使用钠不是必需的，也可任选使用其它离子(例如钾)。化合物的另一个醛基团或部分在 α -羟基磺酸盐中可保持或未反

25 应。这使得新的杀菌化合物具有杀菌效力以及提高的水溶解度和低挥发性。该章节的实施例证实了多种具有不同结构和化学性质的化合物(例如芳族对非芳族、卤代对非卤代、酸性对非酸性等)的显著杀菌效力。这表明了所述制备杀菌化合物的方法具有很宽的应用。

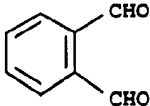
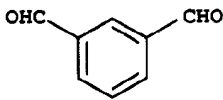
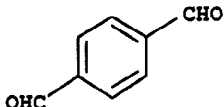
IV. 包含邻苯二甲醛与一种或多种其异构体间苯二甲醛和对苯二甲醛的杀菌组合物

30

本发明者们已经发现了多种新的包含邻苯二甲醛(1,2-苯二甲醛)以及与其混合的一种或多种其异构体间苯二甲醛(1,3-苯二甲醛)和对苯二

甲醛(1,4-苯二甲醛)的杀菌组合物。方便起见,我们将邻苯二甲醛缩写为 OPA,将间苯二甲醛缩写为 IPA,将对苯二甲醛缩写为 TPA。表 10 给出了 OPA、IPA 和 TPA 的结构。

5 表 10

化合物	名称
	邻苯二甲醛(OPA)
	间苯二甲醛(IPA)
	对苯二甲醛(TPA)

OPA、IPA 和 TPA 可从多种来源,包括 Sigma-Aldrich、Alfa Aesar 和 Fluka 等商购获得。

10 根据本发明一个实施方案的杀菌组合物可包含稀释剂例如本文所述稀释剂、OPA 和 IPA。该组合物通常具有意料不到的提高的杀菌效力,这是由于 OPA 与 IPA 之间的明显协同作用。此外,该组合物通常具有新的、意料不到和优良的性质,即其沾染性比基本上由相同浓度的 OPA 组成的组合物(例如仅包含 OPA 和稀释剂,没有 IPA)轻。这不仅是由于 OPA 的沾染性被“稀释”了,而且可能是由于意料不到或协同的作用。该组合物的其它潜在有利性质包括其基本上无味,通常与
15 不锈钢以及常用于形成医疗设备的其它材料相容。使用 IPA 可带来其它潜在优点例如相对于 OPA 降低的毒性。

实施例 8

20 使用细菌悬浮试验,测试几种杀菌溶液来确定其杀死至少 1×10^6 个/mL 土分枝杆菌的效力。以 5 和 30 分钟的暴露时间测试含有

0.08%-0.28%OPA、在 20%异丙醇中稀释的 0.3%IPA 或 0.14%OPA 加 0.2%IPA 的杀菌溶液。溶液的 pH 未调节。在约 20℃温度下(室温)进行试验。结果以对数减少/mL 表示，列在表 11 中。

5 表 11

组合物	对数减少/mL(20℃)	
	5 分钟	30 分钟
0.08% OPA	未测得	3.1
0.10% OPA	未测得	3.4
0.14% OPA	4.8	5.8
0.28% OPA	5.5	未测得
0.3% IPA ^a	铺满	未测得
0.14% OPA + 0.2% IPA	全部杀死	未测得

^a溶解在 20%异丙醇中

结果表明,在试验条件下,于 20℃在 5 分钟的时间内,包含约 0.14% OPA 加 0.2% IPA 或更高浓度活性组分的杀菌组合物能有效全部杀死
10 细菌。结果还表明,将 OPA 与 IPA 混合提高了杀菌效力,或者在 OPA 与 IPA 之间有杀菌协同作用。注意到,当在 5 分钟内采用两倍浓度的 OPA(0.28%)时,没有实现全部杀死。还注意到,更高浓度的 IPA(0.3%)没有显著杀死作用(铺满)。OPA 与 IPA 的混合物的提高的杀菌效力或杀菌协同作用是意料不到和显著的。

15 实施例 9

测试含有 OPA、IPA 或 OPA 与 IPA 的组合的溶液来确定其沾染性。猪耳朵的皮肤从 Organge County, California 的 Asian Food Supermarket 获得。将猪皮切成方便大小,并将切片在表面上展平。将
20 约 10 μL 溶液放置在猪皮的表面上。让液滴在猪皮上于室温保持约 24 小时。然后通过比较猪皮在每个液滴放置位置上的颜色与围绕未处理猪皮的颜色来评价每种溶液的沾染性。结果如表 12 所示。

表 12

组合物	沾染结果
0.14% OPA	黑色沾染
0.2% IPA	没有沾染
0.14% OPA + 0.2% IPA	几乎没有沾染

结果表明,在试验条件下,OPA 溶液带来了黑色沾染,IPA 溶液没有沾染,OPA 加 IPA 几乎没有沾染。这些结果表明,IPA 降低了 OPA 的沾染性。

根据本发明另一个实施方案的杀菌组合物可包含稀释剂例如本文所述稀释剂、杀菌有效量的 OPA、IPA 和 TPA。包含 TPA 的该组合物具有意料不到的超过仅包含 OPA 的组合物提高的杀菌效力,这是由于 TPA 加 IPA 与 OPA 之间的明显协同作用。此外,该组合物通常具有新的、意料不到和优良的性质,即其沾染性比包含相同浓度的单独的 OPA 的组合物轻。实际上,本发明者们已经观察到,相对于 OPA 加 IPA 的混合物,TPA 进一步降低了由 OPA 引起的沾染。这不仅是由于 OPA 的沾染性被“稀释”了。该组合物的其它潜在有利性质包括其基本上无味,并且通常与不锈钢以及常用于形成医疗设备的其它材料相容。

实施例 10

使用细菌悬浮试验,测试几种杀菌溶液来确定其杀死至少 1×10^6 个/mL 土分枝杆菌的效力。于 20℃ 温度下以 5 分钟的暴露时间测试含有 TPA 或 TPA 与 OPA 的混合物、TPA 与 IPA 的混合物或 TPA 与 OPA 和 IPA 的混合物的杀菌溶液。溶液的 pH 未调节。在约 20℃ 温度下(室温)进行试验。结果以对数减少/mL 表示,列在表 13 中。

表 13

组合物	对数减少/mL(20℃, 5 分钟)
0.2% TPA ^a	铺满
0.1% TPA + 0.1% OPA	铺满
0.1% TPA + 0.2% IPA	铺满
0.1% TPA + 0.2% IPA + 0.1% OPA	全部杀死

^a溶解在 20% 异丙醇中

结果表明,在试验条件下,于 20℃在 5 分钟的时间内,包含约 0.1% TPA 加 0.2% IPA 加 0.1% OPA 或更高浓度这些组分的杀菌组合物能有效全部杀死细菌。结果还表明,TPA 与 IPA 的混合物提高了 OPA 的杀菌效力,或者存在杀菌协同作用。也就是说,相对于包含仅 OPA 的组合物,包含 TPA、IPA 和 OPA 的组合物具有意料不到的提高的杀菌效力。从实施例 8 注意到,0.1% OPA 浓度不能有效实现全部杀死。还注意到,0.1% TPA 加 0.2% IPA 不具有显著杀死(铺满)。该提高的杀菌效力或杀菌协同作用是意料不到和显著的。

如上所述进行的沾染实验表明,包含 OPA、IPA 和 TPA 的组合物通常具有新的、意料不到和优良的性质,即其沾染性比包含相同浓度的单独的 OPA 的组合物轻。实际上,数据还表明,相对于 OPA 加 IPA 的混合物,TPA 进一步降低了由 OPA 引起的沾染。

每一上述组合物可包含杀菌有效量的 OPA。邻苯二甲醛可以以 0.025%-2.0%重量或 0.1%-1%重量的应用浓度在组合物中使用。如果需要的话,可使用更高浓度例如最高达 5%。可采用更高浓度的邻苯二甲醛来将组合物运送至使用位点,然后可将组合物用水稀释至所需应用浓度。邻苯二甲醛在水中的溶解度约为 5%重量,可通过包含可与水混溶的或至少水溶性更强的助溶剂来提高其溶解度。合适的溶剂包括甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、二醇、四氢呋喃、二甲亚砜和二氧杂环己烷等。

在一个方面,由于 IPA 的提高作用,OPA 的杀菌有效量可小于当使用 OPA 而不使用 IPA 时所需的量。对于 OPA 杀菌有效量的上限的各种估计是本领域已知的。根据 US 4,971,999 中给出的结果,为了在 10 分钟或更短时间内于 20℃有效地抗结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、牛分枝杆菌 BCG(*Mycobacterium bovis* BCG)和 I 型脊髓灰质炎病毒(Poliovirus Type I),当与 IPA 一起使用时,OPA 的杀菌有效量可以为约 0.25%或更低。或者,为了在 24 小时内于 20℃有效地抗枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)和产芽孢梭状芽孢杆菌(*Clostridium sporogenes*)孢子,当与 IPA 一起使用时,OPA 的杀菌有效量可以为约 0.25%或更低。在另一种情况下,为了在 10 小时内实现灭菌,当与 IPA 一起使用时,OPA 的杀菌有效量可以为约 1%或更低。

另一方面,在 20℃温度下采用细菌悬浮试验,在小于 5 分钟的时间

间内, 该杀菌有效量可有效地杀死至少 1×10^6 个与组合物接触的土分枝杆菌。如实施例 8 所证实的, 于 20℃ 在 5 分钟的时间内, 包含约 0.14% OPA 加 0.2% IPA 或更高浓度这些组分的组合物能有效地实现全部杀死细菌。如实施例 9 所证实的, 于 20℃ 在 5 分钟的时间内, 包含约 0.1% TPA 加 0.2% IPA 加 0.1% OPA 或更高浓度这些组分的组合物能有效地实现全部杀死细菌。

在一个方面, IPA、TPA 或 IPA 与 TPA 的组合可以以能有效提高 OPA 的效力或将 OPA 的沾染性降至所希望程度的量使用。至少在一定程度上, IPA、TPA 或 IPA 加 TPA 越多, 则提高 OPA 的效力或降低 OPA 的沾染性的程度就越大。可采用较小量或比例的 IPA、TPA 或 IPA 加 TPA 来实现较小的效果, 或者可采用较大量或比例的一种或多种这些组分来实现较大的效果。在多个方面, IPA 与 OPA 的摩尔比或重量比通常为约 0.1:1-约 10:1; 经常为约 0.2:1-约 5:1; 并且可以为约 0.5:1-约 2:1。同样, 在多个方面, TPA 与 OPA 的摩尔比或重量比通常为约 0.1:1-约 10:1; 经常为约 0.2:1-约 5:1; 并且可以为约 0.5:1-约 2:1。

表 14 总结了 OPA、IPA、TPA 以及 OPA 与 IPA 的混合物和 OPA 与 IPA 加 TPA 的混合物的杀菌效力和沾染性。如表 14 所示, OPA 具有良好的杀菌效力, 但是往往沾染一些表面。IPA 和 TPA 不沾染, 但是具有非常弱的杀菌效力。本发明者们已经发现, 包含 OPA 加 IPA 或 OPA 加 IPA 加 TPA 的组合物具有良好的杀菌效力和减弱的沾染性。

表 14

组合物	沾染性	杀菌效力
OPA	+	良好
IPA	-	弱
TPA	-	弱
OPA + IPA	-	良好
OPA + IPA + TPA	-	良好

上述组合物可用于消毒或灭菌, 同时对设备和其它表面具有降低的沾染性。根据一个实施方案的方法可包括通过以下方式消毒表面: 在能有效实现表面消毒或灭菌的温度下将表面与组合物接触一段时

间。

V. 包含苯基丙二醛和一种或多种芳族二醛的杀菌组合物

5 本发明者们已经发现了包含苯基丙二醛(还称为苯基-丙二醛或简称为 PMA)与一种或多种芳族二醛例如间苯二甲醛(IPA)或 IPA 与对苯二甲醛(TPA)的组合的新组合物。IPA 以及 IPA 与 TPA 的组合意料不到且显著地提高了该苯基丙二醛组合物的杀菌效力。

10 根据本发明一个实施方案的杀菌组合物可包含稀释剂例如本文所述稀释剂、杀菌有效量的苯基丙二醛以及用以提高苯基丙二醛杀菌效力的 IPA。或者, IPA 可用 IPA 与 TPA 的组合来代替。根据本发明另一实施方案的杀菌组合物可包含稀释剂、杀菌有效量的苯基丙二醛以及用以提高苯基丙二醛杀菌效力的 IPA 与 TPA 的组合。如下面的实施例 11 所证实的, 这些组合物通常具有意料不到的提高的杀菌效力, 这是由于苯基丙二醛与 IPA 或 IPA 和 TPA 的组合之间具有明显的协同作用。该组合物的其它潜在有利性质包括其基本上无味, 通常与不锈钢
15 以及常用于形成医疗设备的其它材料相容。

实施例 11

20 使用细菌悬浮试验, 测试含有 PMA、PMA 加 IPA 以及 PMA 加 IPA 和 TPA 的几种杀菌溶液来确定其杀死至少 1×10^6 个/mL 土分枝杆菌的效力。在约 20℃ 温度下(室温)进行试验。溶液的 pH 未调节。结果以对数减少/mL 表示, 列在表 15 中。

表 15

组合物	对数减少/mL(20℃)				
	5 分钟	10 分钟	15 分钟	30 分钟	60 分钟
0.22%PMA	未测得	未测得	未测得	未测得	2.1
0.33%PMA	未测得	未测得	未测得	2.1	3.7
0.44%PMA	未测得	未测得	未测得	2.5	全部杀死
0.66%PMA	<2.5	2.5	全部杀死	未测得	未测得
~ 1%PMA	4.5	未测得	未测得	未测得	未测得
0.3%IPA ^a	铺满	未测得	未测得	未测得	未测得
~ 1%PMA + 0.2%IPA ^a	5.3	未测得	未测得	未测得	未测得
0.2%IPA + 0.1%TPA	铺满	未测得	未测得	未测得	未测得
0.68%PMA + 0.2%IPA + 0.1%TPA	>6.0	未测得	未测得	未测得	未测得

^a溶解在 20%异丙醇中

结果表明,在试验条件下,IPA 以及 IPA 与 TPA 的组合都提高了 PMA 的杀菌效力。在 20℃温度下采用细菌悬浮试验,在小于 5 分钟的时间内,包含 0.68% PMA、0.2% IPA、0.1% TPA 或更高浓度这些组分的组合物有效地杀死至少 1×10^6 个与组合物接触的土分枝杆菌。这样的结果显著且意料不到地好于基本上由稀释至相同浓度的 PMA 组成的组合物(不含 IPA 或者 IPA 与 TPA)的结果。

10 每一上述组合物通常可包含杀菌有效量的苯基丙二醛。例如,苯基丙二醛可以以 0.025%至饱和浓度的应用浓度在组合物中使用。苯基丙二醛在水中的溶解度约为 1%重量,可通过包含可与水混溶的或至少水溶性更强的助溶剂来提高其溶解度。如果需要的话,可采用更高浓度的杀菌性化合物来将组合物运送至使用位点,然后可将组合物用水
15 稀释至所需应用浓度。

在一个方面,IPA 或 IPA 加 TPA 可以以能有效地将苯基丙二醛的效力提高至所希望程度的量使用。至少在一定程度上,IPA 或 IPA 加 TPA

的组合越多，则提高的程度就越大。可采用较小量或比例的 IPA 或 IPA 加 TPA 来实现较小的效果，或者可采用较大量或比例的一种或多种这些组分来实现较大的效果。在多个方面，IPA 或 IPA 加 TPA 与苯基丙二醛的摩尔比或重量比通常为约 0.1:1-约 2:1。该比例经常为至少约 0.2:1。

5 VI. 包含 α -羟基磺酸盐醛化合物和一种或多种芳族二醛的杀菌组合物

本发明者们已经发现了包含(2-甲酰基苯基)-羟基甲磺酸盐与一种或多种芳族二醛例如邻苯二甲醛(OPA)、间苯二甲醛(IPA)、对苯二甲醛(TPA)及其组合的新组合物。本发明者们已经发现，这样的组合物可
10 具有意料不到且显著的性质，例如提高的杀菌效力或降低的沾染性。

根据本发明一个实施方案的杀菌组合物可包含(2-甲酰基苯基)-羟基甲磺酸盐与一种或多种选自下列的芳族二醛：OPA、IPA、TPA 及其组合。如实施例 12 所证实的，包含 IPA、TPA 或 IPA 加 TPA 的组合物具有提高的杀菌效力。本发明者们还已经发现，(2-甲酰基苯基)-
15 羟基甲磺酸盐能够降低 OPA 的沾染性。

实施例 12

使用细菌悬浮试验，测试含有(2-甲酰基苯基)-羟基甲磺酸盐(H-SULF)与 OPA、IPA、TPA 或 IPA 与 TPA 的组的混合物的几种杀菌组合物来确定其杀死至少 1×10^6 个/mL 土分枝杆菌的效力。在约 20℃
20 温度下(室温)进行试验。结果以对数减少/mL 表示，列在表 16 中。

表 16

组合物	对数减少/mL (20℃, 5 分钟)
9.1% H-SULF	铺满
0.9% H-SULF + 0.5% OPA	全部杀死
1.1% H-SULF + 0.3% IPA	全部杀死
2.3% H-SULF + 0.3% IPA	全部杀死
4.5% H-SULF + 0.3% IPA	全部杀死
9.1% H-SULF + 0.1% TPA	4.5
1.1% H-SULF + 0.2% IPA + 0.1% TPA	全部杀死
2.3% H-SULF + 0.2% IPA + 0.1% TPA	全部杀死

结果表明, 包含(2-甲酰基苯基)-羟基甲磺酸盐(H-SULF)与 OPA、IPA、TPA 或 IPA 和 TPA 的组合的组合物分别具有提高的杀菌效力。发现对于包含约 9.1%较高浓度的(2-甲酰基苯基)-羟基甲磺酸盐, 但是不含任何二醛的组合物, 在 5 分钟后, 细菌铺满。与之相反, 包含一
5 种或多种上述芳族二醛的几种组合物具有显著且意料不到的更好的杀菌效力。

经测定, 包含 0.9%或更高浓度(2-甲酰基苯基)-羟基甲磺酸盐和 0.5% OPA 的第一种组合物在 5 分钟内有效地实现了全部杀死细菌。此外, 沾染试验表明, 该组合物的沾染性小于基本上由稀释至相同浓度的 OPA 组成的不含(2-甲酰基苯基)-羟基甲磺酸盐的组合物。经测定,
10 包含 1.1%或更高浓度(2-甲酰基苯基)-羟基甲磺酸盐和 0.25% IPA 的第二种组合物在 5 分钟内有效地实现了全部杀死细菌。经测定, 包含 9.1%或更高浓度(2-甲酰基苯基)-羟基甲磺酸盐和 0.1% TPA 的第三种组合物在 5 分钟内有效地实现了约 4.5 的对数减少。经测定, 包含 1.1%或
15 更高浓度(2-甲酰基苯基)-羟基甲磺酸盐、0.2% IPA 和 0.1% TPA 的第四种组合物在 5 分钟内有效地实现了全部杀死细菌。这种效力的提高以及 OPA 沾染性的降低是显著且意料不到的。

VII. 悬浮试验

该实施例描述了使用众所周知的细菌悬浮试验来确定效力。在该
20 试验方法中, 将 9 mL 欲测试的杀菌剂置于管内, 将管放置在水浴中以达到所需温度。将包含至少 7 logs/mL 土分枝杆菌的 1 mL 试验生物加到 9 mL 欲测试的杀菌剂中。该稀释使得混合物中具有至少 6 logs/mL 细菌。本领域技术人员应当理解, 通过适当稀释和计数可使用其它浓度。

25 以合适的时间间隔, 取出 1 mL 等份试样的杀菌剂-细胞悬浮液, 并直接加到 9 mL 1%甘氨酸溶液(中和剂)中, 充分混合以中和该转移的悬浮液中的杀菌剂。该甘氨酸溶液是由得自 VWR Scientific Product 等的固体甘氨酸制备的。然后将上述鉴定的 10 mL 中和的溶液倒入具有 0.45 微米平均孔径的膜过滤器上。将该过滤器洗涤两次, 每次洗涤用至少
30 150 mL 1%甘氨酸溶液。然后将过滤器置于琼脂板上, 并于 37°C 培养 21 天。在上述操作中, 如果需要稀释, 则在加到 9 mL 1%甘氨酸溶液之前将 1 mL 杀菌剂-细胞悬浮液在 99 mL 磷酸盐缓冲液中稀释。磷酸

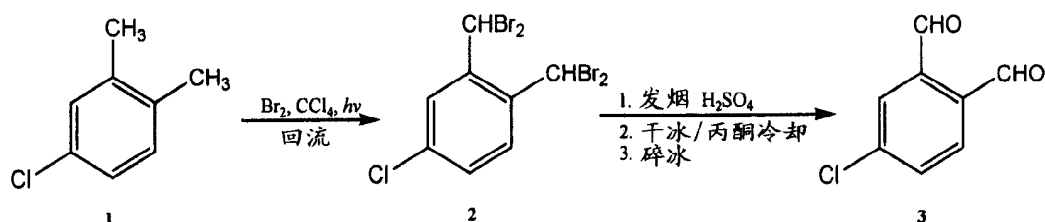
盐缓冲液是 Dilu-Lok™ Butterfields Phosphate Buffer, 得自 Santa Maria, California 的 Hardy Diagnostics。

然后计数存活的菌落。将数据以 S/S_0 对时间制作曲线。 S_0 是在上述 10 mL 溶液中细菌的初始技术, 其是至少 10^6 个细菌/mL, S 是在琼脂板上得自上述滤器的存活细菌计数。实验结果以对数减少表示。对数减少是 $\log(S_0)$ 与 $\log(S)$ 之间的差值。作为一个实例, 如果 $\log(S_0) = 6.2$, 并且有 100 个存活细菌, 则 $\log(S) = 2$, 并且对数减少为 4.2。

VIII. 合成杀菌性化合物

A. 合成 4-取代的邻苯二甲醛

该章节表明如何通过使用 4-氯邻二甲苯(化合物 1)作为原料来合成 4-氯苯-1,2-二甲醛(化合物 3)。依据以下两个连续反应来进行合成:



在第一个反应中, 通过在光照下与四氯化碳回流来将化合物 1 溴化, 以形成 4-氯-1,2-二(二溴甲基)苯(化合物 2)。在第二个反应中, 首先将化合物 2 与发烟硫酸反应以形成络合物, 然后在干冰/丙酮温度下水解以生成化合物 3。

1. 溴化

首先详细描述第一个反应。化合物 1 得自 Aldrich, 纯度 $\geq 98\%$ 。将 5 克化合物 1 与约 200 mL 四氯化碳(CCl_4)加到 250 mL 三颈圆底烧瓶中, 该圆底烧瓶装配有磁搅拌棒、200 mL 加料漏斗、冷凝器和塞子。将冷凝器的出口经由 Tygon 管与填充有饱和碳酸氢钠(NaHCO_3)溶液的烧杯连接, 以捕获在反应期间生成的溴化氢(HBr)。

将烧瓶中的溶液首先在硅油浴中于四氯化碳的煮沸温度加热至回流。然后从加料漏斗中滴加液态溴。用手控制溴加入速度, 以控制烧瓶内溶液中溴的浓度。如果该溶液的颜色变浅或变为无色, 则加入另外的溴。使用 2 个 250W 钨丝电灯泡来照射该混合物以促进溴化。如果需要的话, 通过如下方式监测该反应的进程: 对该溶液取样, 然后

使用气相色谱法(GC)测定样本中化合物 2 的量。让该反应进行约 16 小时。

然后通过常压下于 130℃ 蒸馏来除去四氯化碳直至除去约 180 mL 四氯化碳。向烧瓶内的残余物中加入一系列共 5 次甲醇，每次加入约 20 mL，以通过在 130℃ 蒸馏来共沸除去残余的四氯化碳。在最后一次蒸馏时，当烧瓶中剩余约 20 mL 溶液时，将该溶液冷却至室温。然后在 40℃ 使用旋转蒸发仪于 10 mmHg 除去剩余溶剂以在烧瓶底部产生固体。将固体在约 150 mL 己烷中煮沸直至溶解，将所得溶液过滤。让滤液冷却至室温以形成化合物 2 的白色针状晶体。将晶体过滤，用约 20 mL 冷己烷洗涤。获得了约 12 克化合物 2 的白色针状晶体。GC 表明纯度为 99%(产率为约 72%)。

2. 水解

接下来详细描述水解反应。将约 6.4 克化合物研磨成粉末，加到装配有磁搅拌棒的干燥的 100 mL 圆底烧瓶中。将约 20 mL 发烟硫酸(得自 Fisher Scientific AC419975000, Oleum, 20% 游离 SO_3)倒入烧瓶内，同时用磁搅拌棒搅拌。将该混合物在室温搅拌约 1 小时。在这 1 小时期间，粉末溶解，并且溶液逐渐变为深棕色。

然后将该溶液与磁搅拌棒一起倒入沉浸在干冰/丙酮浴内的 100 mL 烧杯内。在搅拌下向该棕色溶液中逐渐加入约 25 g 碎冰，这样使该溶液的温度不迅速增加。加入碎冰后，让该溶液的温度逐渐增加至室温。然后通过系列加入两次约 100 mL 乙酸乙酯来适时地萃取该溶液。这次萃取后，用三份 50 mL 5% 碳酸钠(Na_2CO_3)溶液萃取有机相。用碳酸钠溶液萃取之后，将有机相用三份 50 mL 饱和氯化钠(NaCl)溶液萃取。这些萃取有助于除去杂质例如含有羧酸基团的化合物或氧化的醛。用约 10 g 硫酸钠(Na_2SO_4)于室温将所得有机相干燥过夜。干燥后，在 40℃ 通过旋转蒸发仪于 10 mmHg 除去剩余溶剂，获得了黄色固体。将该黄色固体在约 30 mL 己烷中煮沸直至溶解，然后过滤。让滤液冷却至室温，生成了白色晶体。获得了约 1.7 g 白色晶体(GC 纯度为 99%，产率 = 72%)。

通过类似于上述合成 4-氯-OPA 的方法，本发明者们还合成了其它 4-卤代-OPA 例如 4-溴-OPA 和 4-氟-OPA。对于是液体的 4-氟-OPA，使用柱色谱法进行分离。对于 4-溴-OPA，与上述 4-氯-OPA 一样，使

用结晶和重结晶进行分离。各种相似和差异列在表 16 中。

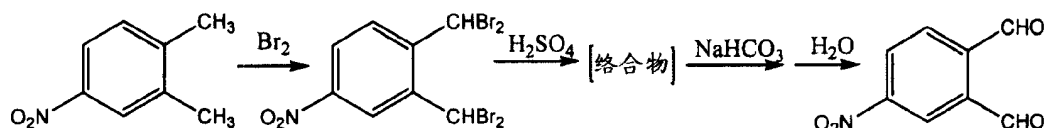
表 16

	条件变量	4-氯-OPA	4-溴-OPA	4-氟-OPA
溴化	溴化时间	~ 6 小时	~ 2 小时	~ 6 小时
	分离	正常结晶	使用热己烷来将 4-溴-1,2-二(二溴甲基)苯与 3-溴-1-溴甲基-2-二溴甲基苯分离开	正常结晶
水解	发烟 H ₂ SO ₄	使用 24 摩尔当量的发烟硫酸	使用 12 摩尔当量的发烟硫酸	
	CaCl ₂ 干燥管	发现当使用足够的硫酸时无需使用干燥管, 因为烧瓶可以被关闭而不会发展成高压	使用 CaCl ₂ 干燥管来保护发烟硫酸混合物不吸收水分, 同时让溴和 HBr 蒸气从溶液中逸出。这还避免了在烧瓶内聚集蒸气压力。	
分离 & 纯化		通过结晶 & 重结晶	通过结晶 & 重结晶	通过色谱法: 硅胶柱, 洗脱剂: 己烷: 乙酸乙酯(2:1)

- 5 通过在合成这些化合物方面所作的大量工作, 本发明者们已经发现了合成这些和其它 4-取代的芳族二醛化合物的改善的方法, 所述改善的方法提高了产率。在本发明的一个实施方案中, 所述改善的方法可涉及控制发烟硫酸的引入量。在本发明的另一实施方案中, 所述改善的方法可涉及在加入水之前以及在水解之前加入固体碱例如碳酸氢

钠(NaHCO_3)。本发明者们已经发现这可显著提高终产物的产率。整个操作与上面公开的操作类似,只是有少许在下面的段落中指出的重要差别。

- 5 本发明者们已经采用该改善的方法来由化合物 2 制备 4-溴-OPA。
- 向圆底烧瓶中加入 1 摩尔当量的溴化化合物或溴化反应产物和 12 摩尔当量的发烟硫酸。酸与溴化化合物的该特定摩尔比不是必须的。在本发明的一个实施方案中,可加入足量的硫酸来给出约 10:1-14:1 的硫酸与溴化化合物的摩尔比。给烧瓶装配有橡胶塞子和 CaCl_2 干燥管。将该混合物搅拌直至所有溴化物溶解。加入或引入 8 摩尔当量的碳酸氢钠(NaHCO_3)粉末,同时将该混合物在冰浴中搅拌。 NaHCO_3 通常中和硫酸。使用该特定量的 NaHCO_3 不是必须的。该量一般应当足以中和或至少减少硫酸的量。在本发明的一个实施方案中,可加入或引入足量的碳酸氢钠以给出 5:1-11:1 的碳酸氢钠与溴化原料化合物的摩尔比。该混合物停止起泡后,加入水进行水解,生成所需二醛化合物。
- 10 因此,水的引入以及水解是在引入 NaHCO_3 之后进行。该改善的方法可用以下系列反应表示:



- 为了证实产率的提高,本发明者们已经比较了上述改善方法的产率以及现有技术中合成这些化合物的方法的产率。Li 等人(Huaxue Shijie, 26(5), pp. 168-70, 1985)公开了通过水解偕二溴化物来制备芳族多醛化合物,包括邻苯二甲醛的方法。如摘要中所述,通过使用发烟 H_2SO_4 水解相应的 $\text{C}_6\text{H}_{6-n}(\text{CHBr}_2)_n$,以良好产率制得了芳族多醛化合物 $\text{C}_6\text{H}_{6-n}(\text{CHO})_n$ ($n = 2, 3$)。所用的二溴化物是通过将 $\text{C}_6\text{H}_{6-n}(\text{CH}_3)_n$ 在 CCl_4 中光溴化而获得的。
- 20
- 25

- 本发明者们已经使用了在 Li 等人中描述的方法来合成邻苯二甲醛(OPA),并且拓展了其中所描述的方法来合成 4-氯-OPA、4-溴-OPA 和 4-硝基-OPA。方便起见,在 Li 等人中描述的方法在本文中称为“现有技术”合成方法。然后本发明者们通过上述改善的合成方法合成了邻苯二甲醛、4-氯-OPA、4-溴-OPA 和 4-硝基-OPA。表 17 列出了现有技术
- 30

术合成方法以及通过控制酸或加入碱来改善的改善合成方法的产率。

表 17

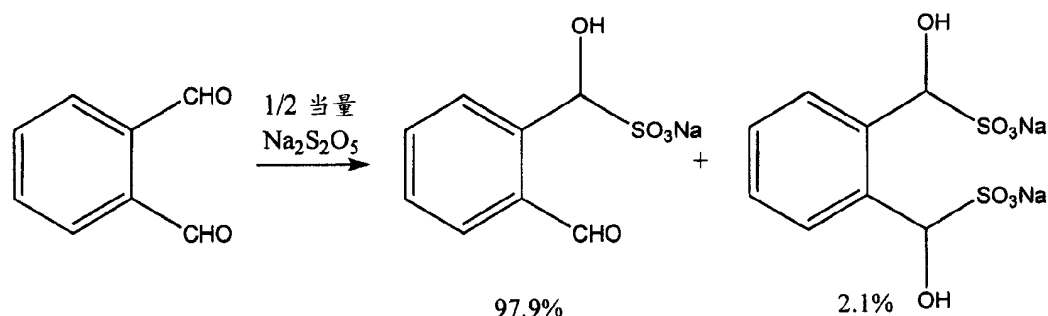
化合物	方法	相对于原料, H_2SO_4 的摩尔当量	相对于原料, NaHCO_3 的摩尔当量	产率(%)
OPA	现有技术 ⁽¹⁾	28.4	0	79
	通过控制酸来改善	12	0	86
	通过加入碱来改善	12	8	91
4-氯-OPA	现有技术 ⁽¹⁾	28.4	0	66
	通过控制酸来改善	12	0	88
	通过加入碱来改善	12	8	88
4-溴-OPA	现有技术 ⁽¹⁾	28.4	0	17
	通过控制酸来提高	12	0	88
	通过加入碱来改善	12	8	92
4-硝基-OPA	现有技术 ⁽¹⁾	28.4	0	2
	通过控制酸来改善	12	0	28
	通过加入碱来改善	12	5.5	44
		12	8	48

- 5 如上所示, 对于每种化合物, 与现有技术方法相比, 这两种改善的方法都给出了显著提高的产率。对于 4-溴-OPA 和 4-硝基-OPA 观察到了产率的最大相对改善。

B. 合成 α -羟基磺酸盐醛化合物

该章节表明如何通过使用邻苯二甲醛作为原料来合成(2-甲酰基苯

基)-羟基甲磺酸，钠盐。依据以下反应来进行合成：



在反应中，将邻苯二甲醛在水溶液中与焦亚硫酸钠($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$)反应以形成产物(2-甲酰基苯基)-羟基甲磺酸，钠盐。通过将 5 g (37.3 mmol) 邻苯二甲醛溶解在 200 mL 水中来制备第一个溶液。邻苯二甲醛得自位于 St. Peter Strasse 25, P.O. Box 296, A-4021 Linz/Austria 的 DSM Chemie Linz 等来源。通过将 3.45 g (18.64 mmol) 焦亚硫酸钠溶解在 24.5 g 水中来制备第二个溶液。焦亚硫酸钠得自 Saint Louis, Missouri 的 Sigma-Aldrich Co. 等来源。然后在室温于恒定搅拌下将含有焦亚硫酸钠的第二个溶液从加料漏斗逐渐加到在烧杯内的含有邻苯二甲醛的第一个溶液中。滴加速度约为每 11 秒 1 滴。最终的溶液具有约 250 mL 的合并体积。用乙酸乙酯($3 \times 30 \text{ mL} + 1 \times 10 \text{ mL}$)来萃取和除去未反应的 OPA 四次，用 GC 分析，测得未反应的 OPA 约为 0.1 g。

15 C. 可商购获得的其它化合物

本文中公开的某些其它化合物可商购获得，。为了进一步帮助本领域技术人员制备和使用本文公开的组合物，提供销售方的简要目录，当然也可以利用其它销售方。

苯基丙二醛得自 Columbia, South Carolina 的 Matrix Scientific。4-吡啶基丙二醛得自 Loughborough, Leicestershire, United Kingdom 的 Akos Building Blocks, Acros Organics 和 Matrix Scientific。2-吡啶基丙二醛得自 Acros Organics 和 Matrix Scientific。3-(1-甲酰基-2-氧代乙基)-2-硝基苯甲酸得自 Acros Organics 和 Matrix Scientific。4-嘧啶基丙二醛得自 Acros Organics 和 Matrix Scientific。2-苯并噁唑基丙二醛得自 Acros Organics 和 Matrix Scientific。(4-甲氧基苯基)丙二醛得自 Matrix Scientific。[4-(甲基磺酰基)-2-硝基苯基]丙二醛得自 Acros

Organics 和 Matrix Scientific。1,2-苯二甲醛得自 Ward Hill, Massachusetts 的 Alfa Aesar, Fluka 和 St. Louis, Missouri 的 Sigma-Aldrich。1,3-苯二甲醛得自 Alfa Aesar, Fluka 和 Sigma-Aldrich。1,4-苯二甲醛得自 Alfa Aesar, Fluka 和 Sigma-Aldrich。

5 IX. 其它事项

在上面的描述中,为了解释,给出了很多具体描述来提供对本发明实施方案的充分理解。然而,对本领域技术人员显而易见的,在没有某些这些具体详细描述的情况下可以实施另一实施方案。在其它情况下,为了不影响对该描述的理解,众所周知的结构、装置和技术没有
10 有在间图中显示或没有详细给出。

本文所包括的实施例是作为本发明的具体实施方案给出,以举例说明某些性质和证实其实际优点,以及让本领域技术人员能利用本发明。应当理解,这些实施例仅是为了举例说明。例如,杀菌化合物的特定浓度不是必须的。至少在某一点上,更高的浓度一般提供更大的
15 杀菌效力或更短的杀死时间,当然在更长时间或更高温度下,可采用较低浓度。也可采用更高浓度来将组合物运送至使用位点,然后可使用稀释来达到合适的应用浓度。

杀菌化合物通常在包含作为活性组分的该化合物与一种或多种其它组分的杀菌组合物中使用。所示一种或多种其它组分可包括稀释
20 剂、增强剂、pH 调节剂、缓冲盐、螯合剂、腐蚀抑制剂、表面活性剂、着色剂等。增强剂可用于提高杀菌效力或改变杀菌剂的性质例如沾染性。合适的稀释剂包括但不限于水、水溶液、醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇等)、多元醇(例如乙二醇或其低聚物或聚合物、丙二醇或其低聚物或聚合物、甘油等)、其它有机溶剂(例如四氢呋喃、二甲亚砜、
25 二甲基甲酰胺、丙酮、二氧杂环己烷等)以及这些稀释剂的组合。

杀菌剂不是必须在 20℃(室温)使用。使用含水杀菌组合物的消毒或灭菌可在约 10℃-80℃,或尤其是约 20℃-60℃温度下进行。更高温度一般可提高杀菌效力或缩短杀死时间。作为另一实例,杀菌组合物可用于杀死除土分枝杆菌之外的细菌。对于消毒目的,土分枝杆菌可视
30 为一种更难以杀死的细菌。耐药性较弱的细菌可在较短的时间内被杀死,或者可采用较少量的杀菌组合物来杀死。同样,耐药性强的微生物,包括孢子可在较长的时间内,并且采用较大量的杀菌组合物来杀

死。

多种方法是以其最基本形式描述的，但是可在不背离本发明基本范围的情况下向任何这些方法中加入操作或删除操作。对于本领域技术人员显而易见的是，可进行很多进一步改变和调整。提供具体实施方案不是为了限制本发明，而是举例说明本发明。本发明范围不由上文提供的具体实施例决定，而是仅由权利要求书决定。

还应当理解，在整个说明书中，提及的“一个实施方案”或“实施方案”是表示在本发明的实施中可包括特定特征。类似地，应当理解，在上述本发明示例性实施方案的描述中，多个特征有时在一个实施方案、附图或其描述中是组合在一起，以将公开内容流线化和帮助理解一个或多个本发明的不同方面。然而，该公开方法不应理解为所要求保护的发明需要比在每个权利要求中清楚地述及的特征更多的特征。而是如权利要求书所反映的，发明的方面比一个上述公开的实施方案的所有特征少。因此，将发明详述后面的权利要求书清楚地引入到该发明详述中，每个权利要求独立地作为本发明的单独的实施方案。

在权利要求书中，任何没有明确地表明进行指定功能的“方法”或进行指定功能的“步骤”不解释为如 35 U.S.C. Section 112, Paragraph 6 所规定的“方法”或“步骤”条款。特别是，在本申请权利要求书中使用“步骤”不是意欲行驶 35 U.S.C. Section 112, Paragraph 6 的条款。

虽然已经依据几个实施方案描述了本发明，但是本领域技术人员应当认识到，本发明不限于所述实施方案，而是可在权利要求书的实质和范围内进行改变和改进。因此，描述应视为举例说明而不是限制。