[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl[6]
A01N 43/80
A01N 25/22

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 92104504.2

[45]授权公告日 1998 年 7 月 1 日

[11] 授权公告号 CN 1038894C

[22]申请日 92.6.10 [24]颁证日 98.4.16
[21]申请号 92104504.2
[30]优先权
[32]91.11.12[33]US[31]790,943
[73]专利权人 罗姆和哈斯公司
地址 美国宾夕法尼亚
[72]发明人 E·S·拉申 R·佩蒂加拉
[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 唐伟杰
[56]参考文献

US4165318	1979. 8. 1	A01N33/02
US41664318	1979. 8. 1	A01N33/02
US4967878	1978.10. 1	A01N43/80
审查员 47 05

权利要求书 3 页 说明书 23 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 3-异噻唑啉酮的溴酸盐稳定剂

[57]摘要

一种组合物，其含有

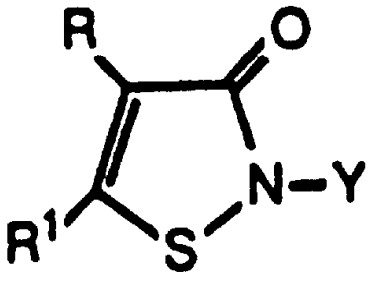
（a）下式的 3-异噻唑啉酮

式中各基团定义详见说明书；和

（b）可使上述组合物稳定的足量的金属溴酸盐；

上述组合物中不含金属硝酸盐。

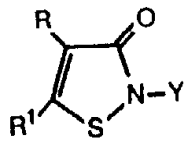
上述组合物的用法见说明书。



权 利 要 求 书

1.组合物，其含有:

(a)下式的 3 - 异噻唑啉酮化合物



其中 R 和 R^1 分别选自氢，卤素；或 R 为（ C_1 - C_4 ）烷基，R^1 为卤素；

或 R 和 R^1 合并形成不饱和的 5 - 或 6 - 元碳环；

Y 为氢，（ C_1 - C_{18} ）- 烷基，未取代的或卤素取代的 2 - 8 个碳原子的烯基或炔基，未取代的或取代的 3 - 12 个碳原子的环烷基，未取代的或卤素；（ C_1 - C_4 ）烷基 - 或（ C_1 - C_4 ）烷氧基取代的多达 10 个碳原子的芳烷基，未取代的或卤素；（ C_1 - C_4 ）烷基 -，或（ C_1 - C_4 ）烷氧基 - 取代的多达 10 个碳原子的芳基；和

(b)足以使上述组合物稳定的一定量的金属溴酸盐；其中上述组合物不含金属硝酸盐。

2.权利要求 1 的组合物，其中的金属溴酸盐为下述金属阳离子的溴酸盐：锂，钠，钾，镁，钙，锶，钴和锌的溴酸盐。

3.权利要求 1 的组合物，其含有 0.5 - 25 重量份的上述 3 - 异噻唑啉酮和 1 - 10 重量份上述金属溴酸盐。

4.权利要求1的组合物，其含有1－15重量份的上述3－异噻唑啉酮和1－10重量份上述金属溴酸盐。

5.权利要求1的组合物，其含有1－2重量份的上述3－异噻唑啉酮和1－2重量份的上述金属溴酸盐。

6.权利要求1的组合物，其中所述3－异噻唑啉酮选自：5－氯－2－甲基－3－异噻唑啉酮，4，5－二氯－2－甲基－3－异噻唑啉酮，5－氯－2－正辛基－3－异噻唑啉酮，4，5－二氯－正辛基－3－异噻唑啉酮，5－二氯－2－对氯苯甲基－3－异噻唑啉酮，5－氯－2－环己基－3－异噻唑啉酮和4，5－二氯－2－环己基－3－异噻唑啉酮。

7.权利要求6的组合物，其中金属溴酸盐选自：溴酸锂，溴酸镁，溴酸钾和溴酸钠。

8.权利要求1的组合物，其中所述3－异噻唑啉酮为按3：1比例的14重量份5－氯－2－甲基－3－异噻唑啉酮和2－甲基－3－异噻唑啉酮的水溶液和5重量份溴酸钾。

9.权利要求1的组合物，其中所述3－异噻唑啉酮为按3：1比例的1.5重量份5－氯－2－甲基－3－异噻唑啉酮和2－甲基－3－异噻唑啉酮水溶液和1重量份溴酸钾。

10.将权利要求1组合物用于在被细菌、真菌、或藻类污染的部位中抑制细菌、真菌或藻类生长，其包括将权利要求1的组合物以有效抑制细菌，真菌或藻类生长的量投到上述部位。

11.权利要求10的用途，上述部位为含水性媒介物。

12.权利要求10的用途，上述部位为护肤品配方制剂。

13.权利要求10的用途，上述部位为织物、皮革、纸张或木材。

14.权利要求 10 的用途，上述部位为固体保护性或装饰性膜。

说 明 书

3－异噻唑啉酮的溴酸盐稳定剂

本发明者于1991年10月30日提交题目为“溴酸盐做为形成亚硝胺的抑制剂用于硝酸盐稳定化的异噻唑啉酮及方法”的美国专利申请〔Michael B．Fein，DN 88－068，序号未定〕。

本发明涉及到3－异噻唑啉酮溴酸盐稳定的组合物，其制备，及其在调节生物体中的应用。

3－异噻唑啉酮做为杀微生物剂，可防止大量含水和不含水的产品受微生物体作用而变坏，因此在商业上引起人们极大的兴趣。3－异噻唑啉酮是高效杀微生物剂（这里所指的“杀微生物剂”包括杀菌剂，杀真菌剂和杀藻剂，杀微生物活性包括消除、抑制或防止微生物体（如细菌，真菌和藻类）的生长）；通过选择适宜的官能团，其可具有广泛用途。但是，早已发现在将其加到稳定了的基质中以前或加入后进行贮存时，由于其在长期贮存条件下不稳定，使得异噻唑啉酮的作用减弱。因此，在研究初期即开始寻找提高这类化合物稳定性的方法。

美国专利3，870，795和4，067，878介绍了通过金属亚硝酸盐或金属硝酸盐，优选二或三价金属离子硝酸盐，防止3－异噻唑啉酮化学分解的稳定化作用。使用上述金属硝酸盐在3－异噻唑啉酮商品产品中已成为常规方法。这些专利还说明，其

它常用金属盐，包括碳酸盐，硫酸盐，氯酸盐，高氯酸盐和氯化物在使异噻唑啉酮溶液（常为水或羟基溶剂所形成的溶液）稳定时无效。这些专利中未介绍溴酸盐。

已知金属硝酸盐在某些3－异噻唑啉酮系统中可引起问题，主要问题是在某种条件下，使仲或叔胺杂质转变为亚硝胺。通常怀疑亚硝基类化合物可能致癌。

已得到一些替代物来克服金属硝酸盐的问题，但是，这些替代物引进了新问题。例如，使用3－异噻唑啉酮有机稳定剂，使用时金属盐可引出问题，如腐蚀，胶乳聚集，于非水介质中不溶，与被稳定的基底反应等。甲醛或可释出甲醛的化合物可用做稳定剂（见美国专利4，165，318和4，129，448），还有其它有机化合物，如原酸酯（美国专利4，906，274）和环氧化物（美国专利申请194，234）。

但是，在某些应用中，应避免使用有机稳定剂，因为其具有挥发性，有水时或高温下分解，造价高，毒性强等。甲醛被怀疑可致癌，应用时若与人的皮肤或肺接触，应不使用甲醛。

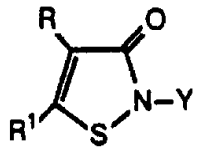
已知，在烘烤工业中，可用溴酸钠和溴酸钾做为面包或面粉的改进剂（见Merck Index，第11版）。

本发明的一项内容是提供3－异噻唑啉酮的稳定系统，但不使用金属硝酸盐和有机稳定剂。本发明还要提供稳定的3－异噻唑啉酮，其使用少量稳定剂，以避免异噻唑啉酮用做杀微生物剂时，其与系统中其它成分作用。

下列叙述可说明本发明的目的和内容，本发明涉及到组合物，

其含有：

（a）下式的3－异噻唑啉酮化合物



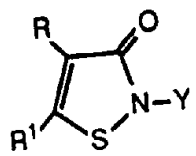
其R和R^1分别各自从氢、卤素中选择；或R为（C_1－C_4）烷基，R^1为卤素；或R和R^1合并形成不饱和的5－或6－元碳环；Y为氢，（C_1－C_{18}）烷基，非取代的或卤素取代的2－8碳原子的烯基或炔基，3－12碳原子的环烷基或取代的环烷基，多达10碳原子的芳烷基，或卤素－，（C_1－C_4）烷基－，或（C_1－C_4）烷氧基－取代的芳烷基，多达10碳原子的芳基，或卤素－，（C_1－C_4）烷基－，或（C_1－C_4）烷氧基－取代的芳基；和

（b）足以稳定上述组合物的足量的金属溴酸盐；

其中所说的组合物不含金属硝酸盐。

另外，本发明还包括抑制细菌，真菌，酵母或藻类生长的方法，其包括，将一定量的上述组合物加到一定部位，以便发挥抑制细菌、真菌、酵母或藻类生长的作用。

被稳定的异噻唑啉酮具有下列分子式：



其中

R和R^1 分别各自从氢，卤素中选择；或R为（C_1-C_4）烷基和R^1 为卤素；或R和R^1 合并形成不饱和的5－或6－元碳环；

Y为氢，（C_1-C_{18}）烷基，2－8碳原子的非取代的或卤素取代的烯基或炔基，3－12碳原子的环烷基或取代的环烷基，多达10碳原子的芳烷基，或卤素－，（C_1-C_4）烷基－，或（C_1-C_4）烷氧基－取代的芳烷基，或是多达10碳原子的芳基或卤素－，（C_1-C_4）烷基－，或（C_1-C_4）烷氧基取代的芳基。

代表性的Y取代基包括：甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，己基，辛基，环己基，4－甲氧苯基，4－氯苯基，3，4－二氯苯基，苄基，4－甲氧苄基，4－氯苄基，苯乙基，2－（4－氯苯）乙基，4－苯丁基，羟甲基，氯代甲基，氯代丙基，氢等。

取代的烷基是指一或多个氢原子被其它取代基取代的烷基，本发明的3－异噻唑啉酮的取代的烷基的实施包括：羟基烷基，卤代烷基，氰基烷基，烷基氨基烷基，二烷基氨基烷基，芳基氨基烷基，羧基烷基，烷酯基烷基，烷氧烷基，芳氧烷基，烷基硫烷基，芳基硫烷基，卤代烷氧烷基，环烷氨基烷基，如：吗啉代烷基，哌啶子基烷基，吡咯烷酮基烷基等，氨基甲酰基烷基，烯基，卤代烯基，炔基，卤代炔基，异噻唑基烷基等。

取代的芳烷基指芳环或烷基链上的一或多个氢原子被其它取代基取代的芳烷基。本发明的3－异噻唑啉酮中的取代的芳烷基包

括，例如，卤素－，（C_1－C_4）烷基，或（C_1－C_4）烷氧基取代的芳烷基等。

取代的芳基指芳基（如苯，萘，或吡啶）芳环上的一或多个氢原子被其它取代基取代的芳基。这些取代基包括：例如，卤素，硝基，（C_1－C_4）烷基，（C_1－C_4）烷基酰氨基，（C_1－C_4）烷酯基，氨磺酰等。

Y优选氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、己基、辛基、苄基、4－甲氧苄基，4－氯苄基，苯乙基，2－（4－氯苯）乙基，和环己基。

本发明的优选的3－异噻唑啉酮为5－氯－2－甲基－3－异噻唑啉酮，和4，5－二氯－2－甲基－3－异噻唑啉酮，5－氯－2－正辛基－3－异噻唑啉酮，4，5－二氯－2－正辛基－3－异噻唑啉酮，5－氯－2－对氯苄基－3－异噻唑啉酮，5－氯－2－环己基－3－异噻唑啉酮和4，5－二氯－2－环己基－3－异噻唑啉酮。

特别优选5－氯－2－甲基－3－异噻唑啉酮，单独使用，或与2－甲基－3－异噻唑啉酮混合，混合时，单氯代与无氯代3－异噻唑啉酮的比约为70：30到90：10。

优选的组合物含有重量约为0．5－25%的一或多种异噻唑啉酮和重量范围约为0．1－15%的稳定剂量的金属溴酸盐。

组合物更优选含有至少一种3－异噻唑啉酮，其中Y为（C_1－C_{18}）烷基，（C_3－C_{12}）环烷基或（C_7－C_{12}）芳烷基；R为氢，甲基或氯；R^1为氯。

可以使用溶剂溶解异噻唑啉酮，其可以是水或是能溶解异噻唑啉酮的任何有机溶剂，其必须适于最终的应用，不影响3－异噻唑啉酮的稳定性，能溶解金属溴酸盐，但不与金属溴酸盐反应而消除其稳定化作用。

3－异噻唑啉酮的浓溶液和稀溶液的具体配方列于下列表中（所有的百分比均为重量比）。

配方表

3－异噻唑啉酮	金属溴酸盐	溶剂
7－25%（浓）	5－15%	60－88%
0.5－6.9%（稀）	0.1－5%	88.8－99.4%

很多种的金属溴酸盐可用于该工艺中，可用于本发明的优选的金属溴酸盐有溴酸锂，溴酸钠，溴酸钾，溴酸镁，溴酸钙，溴酸锶，溴酸钴和溴酸锌。本发明特别优选的有溴酸锂，溴酸镁，溴酸钾，和溴酸钠。

这些稳定了的杀微生物剂可用于被细菌，真菌，酵母或藻类污染的任何部位。通常，这些部位在含水系统内，如冷却水，洗衣漂洗水，油系统如切削油，油田等，在这些部位需要杀死微生物，或是需要控制微生物的生长。但是，这些稳定了的杀微生物剂还可用于已知杀微生物剂组合物适用的各种用途中。这些组合物的优选用途有：保护木材，油漆，粘合剂，胶水，纸张，纺织品，皮革，塑料，纸板，润滑剂，护肤品，堵缝，供电和工业冷却水，防止被微

生物感染。

下列具体工业和组合物的在其中的用途

工业	用途
粘合剂，密封胶	粘合剂
	堵缝
	密封胶
农业／食物链	辅助防腐剂
	农业活性成份
	农业化学防腐剂
	农业配方防腐剂
	动物喂养防腐剂
	制酶化学制品
	肥料防腐剂
	食品防腐剂
	食品加工化学制品
	谷物防腐剂
	收获后生产保护
	糖加工
	烟草
建筑产品	沥青／混凝土
	水泥改性剂
	建筑产品
	屋顶涂料

	合成灰泥
	墙壁涂料
	粘合水泥
护肤品和化妆用品	护肤品
	护肤品，化妆用品的原材料
	化妆用品
消毒剂，灭菌剂	灭菌剂
	消毒剂
乳剂，分散剂	水溶性分散剂
	分散色素
	胶乳
	照相乳剂
	颜料浆
	聚合物胶乳
制造日用品和工业产品	空气清凉剂
	织物柔软剂
	磨光剂，（地板，家具，鞋）
	石蜡
	洗手剂
	海绵和毛巾
	喷雾淀粉
	石蜡
工业加工，杂物	电沉积涂料，电沉积　，清洗剂

	电沉积预处理，后清洗
	工业液体防腐剂
	巴氏灭菌浴
	加工辅助防腐剂
工业水处理	空气清洗剂
	冷却塔
	冷却水
	水冷却
	木制冷却塔板条和构件的防腐／处理
	罐加热辊
	啤酒厂巴氏灭菌
	闭环水冷却系统
洗衣	家用洗衣制品
	洗制品
	洗衣漂洗水
	消毒—洗衣
皮革，皮革制品	皮革
	皮革和皮革制品
润滑剂，水力辅助	自动润滑剂和液体
	输送设备润滑剂
	润滑脂
	水力液体

	润滑剂
医用设备	诊断酶
	诊断器材
	医用设备
金属制品及有关应用	切削液体
	金属清洗
	金属制品液体
除臭（活性成份）	空调
	动物垫草
	猫窝
	化学洗涤制品
	除臭剂
	增湿器
	工业除臭剂
	抽水马桶
油漆和涂料	乳剂
	油漆
纸张和木浆，其制品	纸和木浆的吸收剂
	纸和木浆的包装材料
	纸张
	纸制品
	纸处理
	肥皂纸

	木浆
	木浆制品
纸磨	纸磨软泥浆和纸浆
石油精炼，燃料	航空燃料（喷气式发动机燃料，航空油）
	粗制油
	燃烧油，柴油和汽轮机燃料油
	煤浆
	柴油添加剂
	柴油
	燃料
	汽油
	燃料油
	烃类
	煤油
	液化石油气
	石油化学原料
	石油产品，贮存，运输和生产
	再循环石油产品
	残余燃料油
	煤油

照相化学药品，感光处理－洗液和处理漂洗液

	光化处理
	光板处理化学药品（显影剂，稳定剂等）
印刷	墨缸溶液（印刷）
	墨水成分（颜料，树脂，溶剂等）
	墨水
卫生洗涤剂（活性）	卫生洗涤剂
	卫生洗涤剂－日用
	卫生洗涤剂－牙科
	卫生洗涤剂－发酵
	卫生洗涤剂－食品
	卫生洗涤剂－食品加工
	卫生洗涤剂－医用
	卫生洗涤剂－炼油
	卫生洗涤剂－兽医
肥皂，清洗剂，清洁剂	清洁剂
	清洗剂
	家用清洁剂
	工业清洁剂
	液体肥皂
	液体肥皂
	油和油脂清除剂

	粉末状肥皂
	清洁制品原料
	肥皂
	表面活性剂
纺织品，纺织品制品	无纺织布
	粗麻布
	帆布
	帆布制品
	地毯背衬
	地毯
	服装
	胶布
	窗帘
	饰物
	工程织物
	纤维
	铺地织物
	纺织品制品
	编织物
	网眼织物
	无布纹织物
	绳
	小地毯

	织物配件
	织物制品
	织物
	室内装璜
	布纹布
	纱
织物加工	染料固着剂
	染料
	纤维润滑剂
	手感改进剂
	胶料
	织物处理液
治疗（活性或防腐）	动物保健／兽医
	农业
	牙科
	人类保健
	药剂／治疗
水纯化	炭床
	去离子树脂
	滤器
	膜
	反相渗透膜
	超滤器

	水纯化
	水纯化骨
木材应用	靛蓝（木材染剂）
	木材
	木制品
其它	醇类
	底层水或凝胶
	陶瓷制品
	接触透镜框－滤取
	电路
	电化学
	酶－食品生产
	酶
	酶工业
	胶垫
	海洋防污剂
	杀霉剂
	木材
	塑料
	洗衣
	采矿
	天然橡胶胶乳
	油田注水包括促进恢复注入液体，

钻井，断口和完成液体

管道

塑料

聚合物系统

聚合物和树脂（合成和天然的）

试剂防腐剂

橡胶

橡胶制品

脱皮剂

固体保护／装饰膜

着色剂

游泳池

废物处理

水底

由于异噻唑酮做为杀微生物剂的作用很强，因此，只需少量含金属溴酸盐使其达到稳定。被处理的系统中所需的金属溴酸盐的量很少，因此，其不会与被保护系统中的成分，或被保护系统所起作用的系统中的成分相互作用。

众所周知，该工艺中杀微生物剂的作用可通过与一或多种其它杀微生物剂合用而增强。因此，可将其它已知的杀微生物剂与本发明的组合物合用增强其作用。

利用下列具体实施例说明本发明各项内容，但并不限制其范

围。

实施例1

用去离子水制备两个浓度为14%的含有5－氯－2－甲基－3－异噻唑啉酮（“CMI”）和2－甲基－3－异噻唑啉酮（“MI”）比例约为3：1的混合异噻唑啉酮水溶液。一个PH2，另一个PH7。往每个样品中加3%的溴酸镁或溴酸钠。样品于55℃干燥器中放置2周（最初样品置于冷藏箱中）。利用反相高压液相色谱测定活性成分的相对浓度，使用紫外检测器，结果见表1。

表 1

稳定剂	pH	周 @ 55° C	% CMI	% CMI 损失
空白对照	–	0	10.7	–
		2	0	100
$NaBrO_3$	2	0	11.3	–
		2	12.2	0
	7	0	9.8	–
		2	9.4	5
$Mg(BrO_3)_2$	2	0	10.9	–
		2	11.7	0
	7	0	9.0	–
		2	9.6	0

实施例2

用去离子水制备两个浓度为14%的含有5－氯－2－甲基－3－异噻唑啉酮（“CMI”）的混合异噻唑啉酮水溶液。往每个样品中加3%的溴酸镁或溴酸钠（pH6－7）。样品于55℃干燥箱中放置2周（最初样品置于冷藏箱中）。利用反相高压液相色谱、紫外检测器测定活性成分的相对浓度，结果见表2。

表 2

稳定剂	周 @ 55° C	% CMI	% CMI 损失
空白对照	0	13.9	–
	2	0	100
$NaBrO_3$	0	14.0	–
	2	12.6	10
$Mg(BrO_3)_2$	0	14.7	–
	2	13.7	7

实施例3

将4．7g的3－异噻唑啉酮混合物溶于130g去离子水中，制备浓度为3%的含有5－氯－2－甲基－3－异噻唑啉酮（“CMI”）和2－甲基－3－异噻唑啉酮比例约为3：1的溶液。将该3%的3－异噻唑啉酮溶液与2%的稳定剂溶液（将溴酸钠（0．4g）溶于20g去离子水中）以1：1混合，得到含有1．5%3－异噻唑啉酮和1%溴酸钠稳定剂的去离子水溶液。制备不含稳定剂的1．5%的异噻唑啉酮对照溶液。将溶液置于55℃放置，利用紫外分光光度计测定活性成分浓度，结果见表3。

表 3

%CMI损失

稳定剂	于55℃放置时间（周）				
	1	2	3	4	8
$NaBrO_3$	9	16	10	4	24
空白对照	82	100	--	--	--

实施例4（参比）

该实施例说明溴酸盐的稳定作用。将0．32g的3－异噻唑

啉酮混合物与0．20g稳定剂溶于19．48g去离子水中，制备浓度为1．5%的含有5－氯－2－甲基－3－异噻唑啉酮（“CMI”）和2－甲基－3－异噻唑啉酮的比例约为3：1，稳定剂浓度为1．0%的溶液。制备不含稳定剂的浓度为1．5%的3－异噻唑啉酮空白对照溶液中。溶液于55℃放置。利用反相高压液相色谱，紫外检测器测定活性成成的相对浓度。表4中的结果表明溴酸盐为3－异噻唑啉酮的有效稳定剂，但氯酸盐或高氯酸盐无效。

表 4

%CMI损失

稳定剂	于55℃放置时间（周）			
	1	2	5	6
$NaBrO_3$	0	0	35	41
$NaClO_3$	100	100	--	--
$KClO_4$	100	100	--	--
空白对照	100	--	--	--

实施例5

往通过3－异噻唑啉酮的盐酸盐用氧化镁中和所得到的浓度为

14%的含有5－氯－2－甲基－3－异噻唑啉酮（“CMI”）和2－甲基－3－异噻唑啉酮的比例约为3：1的溶液中，加0－15%的溴酸钾稳定剂。样品于55℃放置一段时间，利用紫外分光光度计分析活性成分浓度，结果见表5。

表 5

CMI损失%

稳定剂	50℃贮存时间 5天	2星期	4星期
无（对照）	29	96	
1% $KBrO_3$	2	98	–
5% $KBrO_3$	0	7	19
10% $KBrO_3$	12	11	29
15% $KBrO_3$	0	1	16

由于本发明的叙述对于精通此行者应用本发明已足够详细，显然各种替代、修饰及改进均未出本发明之范围。