

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96108878.8

[45]授权公告日 2002年1月16日

[11]授权公告号 CN 1077770C

[22]申请日 1996.7.19 [24]颁证日 2002.1.16

[21]申请号 96108878.8

[30]优先权

[32]1995.7.21 [33]US [31]505013

[73]专利权人 克里安诺瓦公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 J·S·兴克尔 T·-C·曹

[56]参考文献

US 4 188 376 1980. 2. 12 _

US 4923887 1990. 5. 8 _

WO 94 16564 1994. 8. 4 _

WO 9500019 1995. 1. 5 _

审查员 赵 震

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

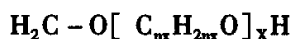
代理人 谭明胜 田舍人

权利要求书3页 说明书7页 附图页数0页

[54]发明名称 1,2-苯并异噻唑啉-3-酮的液体制剂

[57]摘要

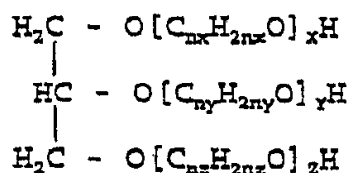
本发明公开了1,2-苯并异噻唑啉-3-酮的液体制剂和制备该制剂的方法。按照本发明的制剂含约1—25% (重量)的1,2-苯并异噻唑啉-3-酮、约3—7% (重量)的氢氧化钠、约3—63% (重量)的水和约20—65% (重量)的一种或多种具有下式的三元醇的多二醇化物。式中nx、ny和nz分别选自2和3,并且当nx、ny和nz分别等于2时,X+Y+Z之和等于或小于约13.2,而当nx、ny和nz分别等于3时,X+Y+Z之和等于或小于约4.45。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 1,2-苯并异噻唑啉-3-酮的液体制剂, 它含有: 1~25% (重量) 的 1,2-苯并异噻唑啉-3-酮、3~7% (重量) 的氢氧化钠、3~63% (重量) 的水和 20~65% (重量) 的一种或多种具有下式的三元醇的聚二醇化物:



10

式中 n_x 、 n_y 和 n_z 分别选自 2 和 3, 并且当 n_x 、 n_y 和 n_z 分别等于 2 时, $X+Y+Z$ 之和等于或小于 13.2, 而当 n_x 、 n_y 和 n_z 分别等于 3 时, $X+Y+Z$ 之和等于或小于 4.45.

2. 权利要求 1 的液体制剂, 其中当 n_x 、 n_y 和 n_z 分别等于 3 时, $X+Y+Z$ 之和在 2.72~4.45 范围内.

3. 权利要求 1 的液体制剂, 其中当 n_x 、 n_y 和 n_z 分别等于 3 时, $X+Y+Z$ 之和在 2.72~3.00 范围内.

4. 权利要求 1 的液体制剂, 其中 n_x 、 n_y 和 n_z 分别等于 2, 并且 $X+Y+Z$ 之和等于或小于 13.2.

5. 权利要求 4 的液体制剂, 含有 30~65% (重量) 的一种或多种三元醇的聚二醇化物.

6. 权利要求 2 的液体制剂, 还包含助溶剂.

7. 权利要求 4 的液体制剂, 还包含助溶剂.

8. 权利要求 7 的液体制剂, 其中的助溶剂是三元醇的聚二醇化物, 该三元醇的聚二醇化物具有适宜于降低该液体制剂粘度的平均分子量.

9. 权利要求 8 的液体制剂, 其中三元醇的聚二醇化物助溶剂是平均分子量高于所述的一种或多种三元醇的聚二醇化物的平均分子

量且小于 750 的甘油的丙氧基化物。

10. 权利要求 7 的液体制剂，其中该助溶剂选自丙二醇、二聚丙二醇、二聚丙二醇甲醚、2-甲基-1,3-丙二醇和平均分子量高于 400 的聚乙二醇。

5 11. 1,2-苯并异噻唑啉-3-酮的液体制剂，含有：1~25% (重量) 的 1,2-苯并异噻唑啉-3-酮、3~7% (重量) 的氢氧化钠、3~63% (重量) 的水和 20~65% (重量) 的一种或多种选自甘油的乙氧基化物和甘油的丙氧基化物的三元醇的聚二醇化物，其中所述甘油的乙氧基化物的平均分子量小于或等于 700，而所述甘油的丙氧基化物的平均分子量小于或等于 350。

10 12. 权利要求 11 的液体制剂，其中所述甘油的丙氧基化物的平均分子量在 250~350 的范围内。

13. 权利要求 11 的液体制剂，其中所述的一种或多种三元醇的聚二醇化物是平均分子量在 250~266 范围内的甘油的丙氧基化物。

15 14. 权利要求 11 的液体制剂，还含有助溶剂。

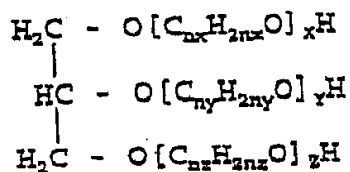
15. 在低温下稳定的 1,2-苯并异噻唑啉-3-酮的液体制剂，含有：15~23% (重量) 的 1,2-苯并异噻唑啉-3-酮、3~7% (重量) 的氢氧化钠、40~65% (重量) 的平均分子量在 250~266 范围内的甘油的丙氧基化物和 5~42% (重量) 的水。

20 16. 权利要求 15 的液体制剂，还含有助溶剂。

17. 权利要求 15 的液体制剂，含有 19.3% (重量) 的 1,2-苯并异噻唑啉-3-酮、6% (重量) 的氢氧化钠、55% (重量) 的平均分子量在 250~266 范围内的甘油的丙氧基化物和 19.7% (重量) 的水。

25 18. 制备 1,2-苯并异噻唑啉-3-酮的液体制剂的方法，包括下列步骤：

(a) 将 1,2-苯并异噻唑啉-3-酮与至少一种具下式的三元醇的聚二醇化物混合：



5 式中 nx、ny 和 nz 分别选自 2 和 3，并且当 nx、ny 和 nz 分别等于 2 时，X+Y+Z 之和等于或小于 13.2，而当 nx、ny 和 nz 分别等于 3 时，X+Y+Z 之和等于或小于 4.45；

(b) 将 NaOH 和水加到步骤 (a) 的混合物中；和

(c) 充分搅拌步骤 (b) 的混合物一段时间以使该混合物均匀；

10 其中步骤 (c) 的混合物含 1~25% (重量) 的 1,2-苯并异噻唑啉-3-酮、3~7% (重量) 的氢氧化钠、20~65% (重量) 的至少一种三元醇的聚二醇化物和 3~63% (重量) 的水。

19. 权利要求 18 的方法，其中步骤 (c) 还包括将该混合物加热到至少 50°C。

20. 权利要求 19 的方法，其中所述的一段时间为至少 1.5 小时。

15 21. 权利要求 18 的方法，还包括加入助溶剂一步。

22. 权利要求 21 的方法，其中所述的助溶剂选自平均分子量高于 250 但低于 750 的甘油的丙氧基化物、丙二醇、二聚丙二醇、二聚丙二醇甲醚、2-甲基-1,3-丙二醇和平均分子量高于 400 的聚乙二醇。

20 23. 权利要求 18 的方法，其中 nx、ny 和 nz 分别等于 3。

24. 权利要求 23 的方法，其中 X+Y+Z 在 2.72~3.00 范围。

说明书

1,2 - 苯并异噻唑啉 - 3 - 酮的液体制剂

5 本发明涉及含 1,2 - 苯并异噻唑啉 - 3 - 酮的液体组合物和制备该组合物的方法, 尤其涉及含 1,2 - 苯并异噻唑啉 - 3 - 酮且具低含量的挥发性有机化合物的稳定的液体组合物。

1,2 - 苯并异噻唑啉 - 3 - 酮(“BIT”)是种有效的生物杀伤剂。从其用途出发提供一种BIT的液体制剂是合乎需要的。但遗憾的是BIT
10 在水中的溶解度小。BIT 可以以水性分散体形式使用, 但是, 它容易从静态混合物中沉出, 尤其在低温时更是如此。

已经公开了在胺类中的 BIT 的液体制剂。例如, 英国专利第 1191253 号上公开了 BIT 的在水和二种或二种以上胺盐中的溶液。英国专利第 1330531 号上公开了 BIT 以其胺盐形式在至少一种胺和可任
15 选的水中的溶液。美国专利第 4923887 上公开了以乙氧基化(椰子烷基)胺、水、醇类、1,2 - 丙二醇、二聚丙二醇、聚乙二醇、乙二醇醚或它们的混合物为溶剂的 BIT 的液体制剂。美国专利第 5276047 号上公开含三胺和三胺的混合物、水、乙二醇类化合物及烷基乙二醇醚的 BIT 的液体制剂。

20 含胺类的 BIT 的制剂可能不适用于某些应用。胺类一般是挥发性的并具有强烈的难闻的气味。胺类通常不适用于间接接触食品的应用。胺类可引起某些水基胶乳变黄。上述 BIT 的胺溶液可能不适宜作罐装食品防腐的生物杀伤剂。

25 美国专利第 4188376 号上公开了粗制 BIT 的碱金属盐与二聚丙二醇、三聚丙二醇、聚乙二醇(分子量为 300)、某些醇类、低级烷基卡必醇和它们的混合物和水形成的液体制剂。醇类、低级烷基卡必醇和二聚丙二醇具挥发性, 并有些臭味。此外, 含三聚丙二醇和聚丙二醇的 BIT 制剂在低温下稳定性很差, 必须使用助溶剂例如丙二醇或二聚丙

二醇以防止 BIT 沉淀。

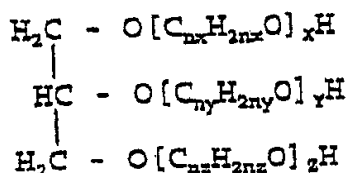
所以，需要一种这样的 BIT 的液体制剂：它甚至在低温贮存条件下也具有良好的稳定性，VOC(挥发性有机化合物)含量非常低并适于广泛应用。

本发明的目的是提供一种低 VOC 含量的 BIT 的液体制剂。

5 本发明的目的之二是提供一种不含胺类的 BIT 制剂。

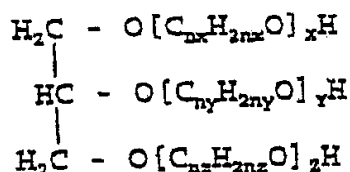
本发明的目的之三是提供一种 VOC 含量低且在低温即 $0^{\circ}\text{C} - 10^{\circ}\text{C}$ 下至少在几星期时间内稳定的 BIT 的液体制剂。

现披露达到前述一个目的或多个目的的 BIT 液体制剂和制备这样的制剂的方法。按照本发明的制剂含 1,2 - 苯并异噻唑啉 - 3 - 酮、
10 氢氧化钠、水和具有下式的三元醇的聚二醇化物(polyglycol triols):



15 式中 nx 、 ny 和 nz 分别选自 2 和 3，并且当 nx 、 ny 和 nz 分别等于 2 时， $X + Y + Z$ 之和等于或小于约 13.2，而当 nx 、 ny 和 nz 分别等于 3 时， $X + Y + Z$ 之和等于或小于约 4.45。

按照本发明的 BIT 的液体制剂含约 1 - 25 % (重量) 的 1,2 - 苯并异噻唑啉 - 3 - 酮、约 3 - 7 % (重量) 固体(不含水)氢氧化钠、约 3 -
20 66 % (重量) 的水和约 20 - 65 % (重量) 的一种或多种具有下式的三元醇的聚二醇化物:



25 式中 nx 、 ny 和 nz 分别选自 2 和 3，并且当 nx 、 ny 和 nz 分别等于 2 时， $X + Y + Z$ 之和等于或小于约 13.2，而当 nx 、 ny 和 nz 分别等于 3 时， $X + Y + Z$ 之和等于或小于约 4.45。

当 n_x 、 n_y 和 n_z 分别等于 2 时，该三元醇的聚二醇化物是甘油的乙氧基化物(glycerol ethoxylate)。当甘油的乙氧基化物的 $X + Y + Z$ 之和等于或小于约 13.2 时，与此相应甘油的乙氧基化物的平均分子量为 700 或 700 以下。当 n_x 、 n_y 和 n_z 分别等于 3 时，该三元醇的聚
5 二醇化物为甘油的丙氧基化物。当甘油的丙氧基化物的 $X + Y + Z$ 之和小于或等于约 4.45 时，与此相应其平均分子量小于约 350。

尽管 n_x 、 n_y 和 n_z 的值一般相同，在给定的三元醇的聚二醇化物范围内，即为 2 或 3，但这不作要求。如上所述， n_x 、 n_y 和 n_z 的值是分别选择的。此外如上所述，该制剂可含有一种或多种的三元
10 醇的聚二醇化物，即该制剂不仅可以含单一的甘油的丙氧基化物或甘油的乙氧基化物，而且还可以含这两者的混合物。此外，如该制剂只含甘油的丙氧基化物，它可以是具有不同分子量的甘油的丙氧基化物的混合物。用在这里的术语“分子量”或“平均分子量”指“数均”
分子量。

15 甘油的丙氧基化物可商购自 DOW Chemical Company 和 Aldrich Company。平均分子量为 250 的甘油的丙氧基化物可购自 DOW Chemical Company，商品名为 PT250[®]。三元醇的聚二醇化物的制备方法在本领域是众所周知的。参见例如美国专利第 2927918 号和 2990376 号。

20 分子量高于约 350 的甘油的丙氧基化物不适用于在低温即 $0\text{ }^{\circ}\text{C} - 10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 长时期稳定 BIT 制剂，尽管它可被用于在较高温度即室温下稳定 BIT 制剂。分子量低于约 250 的甘油的丙氧基化物可形成稳定的低温制剂。但是，这样的制剂的粘度和 VOC 值可能过高，不合需要。可以使用助溶剂来降低这样的制剂的粘度和 VOC 值。所以，优选使用平均
25 分子量在约 250 ~ 350 范围内的甘油的丙氧基化物。甘油的丙氧基化物的这个分子量范围相当于 $X + Y + Z$ 之和在约 2.72 ~ 4.45 范围内。通常，最优先选用平均分子量在 250 ~ 266 范围内的甘油的丙氧基化物，因为在此范围内有商品供应。这个分子量范围相当于 $X + Y$

+ Z之和在约 2.72 - 3.00 范围内。

上述三元醇的聚二醇化物可用来制备其它低 VOC 的制剂。

本发明中所用的 BIT 可以是纯品形式，合成得到的粗产物形式或润湿的粉末形式。

5 尽管本发明中可使用固体氢氧化钠，但是，因使用方便，所以优先选用氢氧化钠水溶液。适合于本发明中使用的氢氧化钠水溶液的浓度至少为约 4.3 % (重量)。氢氧化钠水溶液可商购获得或通过将固体氢氧化钠与适量的水混合来制备。

10 在本发明的优选实施方案中，BIT 的液体制剂含约 15 - 23 % (重量) 的 BIT、约 3 - 7 % (重量) 的氢氧化钠、约 40 - 65 % (重量) 的如上定义的一种或多种三元醇的聚二醇化物和约 5 - 42 % (重量) 的水。

在本发明的目前最优选实施方案中，BIT 的液体制剂含约 19.3 % (重量) 的 BIT、约 6 % (重量) 的氢氧化钠、约 55 % (重量) 平均分子量为 250 - 266 的甘油的丙氧基化物和 19.7 % (重量) 的水。

15 按照本发明的 BIT 的液体制剂适宜用作为工业防腐剂，例如，用于水基涂料、粘合剂、清洁剂、乳剂、工业冷却水或金属加工液中。这样的制剂的 VOC 含量比先有技术的低得多。此外，按照本发明的 BIT 的液体制剂的一些实施方案可以是稳定的，即在 0 °C 放置 6 个月或 6 个月以上，没有 BIT 沉淀形成。

20 按照本发明的液体制剂还含有适宜降低其粘度的助溶剂。已观察到通常该类制剂的粘度随甘油的丙氧基化物溶剂或甘油的乙氧基化物溶剂分子量的增加而降低。正如前述，含有分子量高于约 350 的甘油的丙氧基化物的制剂在低温下不稳定。所以，在一个实施方案中，分子量为约 350 或低于 350 的甘油的丙氧基化物可被用作溶剂，平均分子量为约 750 但高于作为溶剂的甘油的丙氧基化物的分子量的甘油的丙氧基化物可用作助溶剂。

25 应该理解的是，如果例如需要低温稳定性，那么在该制剂中必须使用必需量的具适宜分子量的甘油的丙氧基化物或甘油的乙氧基化

物，即 20 - 65 % (重量)。例如，2 % (重量) 分子量为 250 的甘油的丙氧基化物和 18 % (重量) 分子量为 700 的甘油的丙氧基化物的混合物不能产生具有低温稳定性的制剂。至少需要约 20 % (重量) 分子量为 250 的甘油的丙氧基化物的混合物。在此情况下，除所述的要求“溶剂”三元醇的聚二醇化物外，该制剂中还包含任何作为助溶剂的三元醇的聚二醇化物。

在另一实施方案中，具合适分子量的甘油的乙氧基化物可用作助溶剂与作为溶剂的甘油的丙氧基化物一起使用。同样，具合适分子量的甘油的丙氧基化物可用作助溶剂与作为溶剂的甘油的乙氧基化物一起使用。选择助溶剂的分子量以获得粘度比单独使用溶剂时低的制剂。对于某种给定的溶剂分子量，一个普通的技术人员可以容易地确定助溶剂的分子量。

在另一实施方案中，助溶剂可以是丙二醇、二聚丙二醇、二聚丙二醇甲醚、2 - 甲基 - 1,3 - 丙二醇和分子量为 400 或 400 以上的聚乙二醇，但不限于这些。因为这些助溶剂中的一些具挥发性，所以它们的使用可能受到使用性质的限制。

在本发明的一个实施方案中，BIT 的液体制剂可按如下法制备。将 BIT 与至少一种三元醇的聚二醇化物混合。然后，将氢氧化钠和水加至该混合物中。放热反应发生，引起该混合物温度升高。如果使该混合物的组分在约室温下接触，所放热量将使该混合物温度增加到大约 35 - 40 °C。

在最后一步中，最好将该混合物充分搅拌一段时间以使其均匀。这一步可在上面提到放热引起升温的条件下进行，即在约 35 - 40 °C 下进行。将该混合物加热到 50 °C 为佳，最好到 60 °C，并维持该温度下达到均一化。如果该混合物的温度为至少约 50 °C，那么 1.5 小时将足以使该混合物均一化。在较低温度下要达到均一化将需要较多的时间。

在另一实施方案中，将助溶剂加到该混合物中。该助溶剂可在上述方法中任何一步加入。

本发明通过下列非限制性实施例进一步说明。除非另有说明，比例均按重量计。在实施例 1、2 和 4 - 7 中所述制剂的稳定性预计可与实施例 3 的相比。但是，对于这些实施例未进行长期试验。

实施例 1

将 19.3 份的 BIT(在 110 °C 干燥 1 小时)加到平均分子量为 250 的 55 份甘油的丙氧基化物中。在环境温度搅拌该混合物以使 BIT 分散。将 12 份 50 % NaOH 和 13.7 份水加至该溶液中，并搅拌该混合物半小时。搅拌下，将该混合物加热并在 60 °C 保温 1.5 小时。然后将该溶液在室温下过滤。该溶液能在 - 10 °C 下保持稳定至少 3 周时间。

实施例 2

将 25 份的 BIT 粗品糊状物(相当 19.3 份的干燥 BIT)加到平均分子量为 250 的 55 份甘油的丙氧基化物中。在环境温度搅拌该混合物以使 BIT 分散。将 12 份 50 % NaOH 和 8 份水加至该溶液中，并搅拌该混合物 1.5 小时。在搅拌下，将该混合物加热并在 60 °C 保温 1.5 小时。然后在室温下将该溶液过滤。该溶液能在 - 10 °C 下保持稳定至少 3 周时间。

实施例 3

将实施例 2 中所用的 55 份甘油的丙氧基化物用分子量为 260 的 55 份甘油的丙氧基化物替代。所形成的溶液的粘度低于实施例 2 的溶液的粘度。该溶液在 - 10 °C 下保持稳定的时间超过 6 个月。

实施例 4

将实施例 2 中所用的 55 份甘油的丙氧基化物用平均分子量为 266 的 55 份甘油的丙氧基化物替代。所形成的溶液的粘度低于实施例 2 的溶液的粘度。该溶液能在 0 °C 下保持稳定至少 1 周时间。

实施例 5

将实施例 2 中所用 55 份甘油的丙氧基化物中的 15 份用平均分子量为 266 的甘油的丙氧基化物替代。所形成的溶液的粘度低于实施例 2 的溶液的粘度。该溶液能在 0 °C 下保持稳定至少 1 周时间。

5

实施例 6

将实施例 2 中所用 55 份甘油的丙氧基化物中的 10 份用平均分子量为 700 的甘油的丙氧基化物替代。所形成的溶液的粘度低于实施例 2 的溶液的粘度。该溶液能在 0 °C 下保持稳定至少 2 周时间。

10

实施例 7

将实施例 2 中所用 55 份甘油的丙氧基化物中的 5 份用平均分子量为 750 的甘油的丙氧基化物替代。所形成的溶液的粘度低于实施例 2 的溶液的粘度。该溶液能在 0 °C 下保持稳定至少 3 周时间。

15

对比例

将 19.3 份干燥的 BIT 加到 55 份二聚丙二醇中。将该混合物在环境温度搅拌以使 BIT 分散。将 12 份 50 % NaOH 和 13.7 份水加至该溶液中，并搅拌该混合物半小时。然后在搅拌下加热该混合物并在 60 °C 保温 1.5 小时。然后将该混合物过滤。

20

按照改良的 ASTM D 2369 法检测依照对比例和实施例 1 和 3 所制备的制剂的 VOC 含量。在该改良法中，用玻璃碟替代检测用的标准铝箔碟以避免任何可能出现的铝箔与氢氧化钠间的反应。在 108 - 113 °C 下的检测结果见下表 1：

25

表 1

	实施例 1	实施例 3	对比例
VOC %	3.1	1.1	47.6