

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0706032-7 A2**

(22) Data de Depósito: 31/01/2007
(43) Data da Publicação: 15/03/2011
(RPI 2097)



(51) Int.Cl.:

A01N 43/36
A01N 59/20
A01N 59/16
A01P 9/00
A01P 13/00
C09D 5/16
B27K 3/52
C02F 1/50

(54) Título: **COMBINAÇÕES DE 4-BROMO-2-(4-CLOROFENIL)-5-(TRIFLUOROMETIL)-1H-PIRROL-3-CARBONITRILA E COMPOSTOS METÁLICOS**

(30) Prioridade Unionista: 01/02/2006 EP 06101124.3

(73) Titular(es): JANSSEN PHARMACEUTICA N. V.

(72) Inventor(es): Tony Mathilde Jozef Kempen

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007050927 de 31/01/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/088172 de 09/08/2007

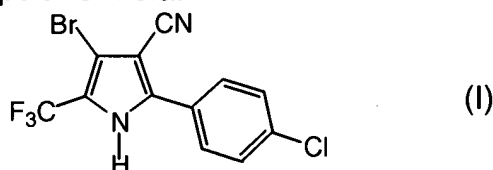
(57) Resumo: COMBINAÇÕES DE 4-BROMO-2-(4-CLOROFENIL)-5-(TRIFLUOROMETIL)-1 H-PIRROL-3-CARBONITRILA E COMPOSTOS METÁLICOS. A presente invenção refere-se a combinações de 4-bromo-2-(4-cloro-fenil)-5-(trifluorometil)-1 H-pirrol-3-carbonitrila, ou um sal da mesma, e compostos de cobre ou zinco que fornece um efeito protetor contra organismos nocivos. Mais particularmente, a presente invenção refere-se a composições incluindo uma combinação de 4-bromo-2-(4-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1 H-pirrol-3-carbonitrila, junto com um ou mais compostos de cobre ou zinco selecionado de Cu₂O, Cu(OH)₂, CuSO₄, piritiona de cobre, CuSCN, CuCO₃, ZnO, ZnCl₂, ZnSO₄, zineb, e piritiona de zinco; em proporções respectivas para prover um efeito sinérgico contra organismos nocivos e o uso dessas composições para proteção de materiais contra organismos nocivos. Assim, esta invenção refere-se ao campo e da proteção de materiais, como objetos submersos, proteção de madeira, produtos de madeira, materiais biodegradáveis e revestimentos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMBINAÇÕES DE 4-BROMO-2-(4-CLOROFENIL)-5-(TRIFLUOROMETIL)-1H-PIRROL-3-CARBONITRILA E COMPOSTOS METÁLICOS**".

A presente invenção refere-se a combinações de 4-bromo-2-(4-cloro-fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-carbonitrila, ou um sal deste, e compostos de cobre ou zinco que fornecem um efeito protetor melhorado contra organismos nocivos. Mais particularmente, a presente invenção refere-se a composições incluindo uma combinação de 4-bromo-2-(4-cloro-fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-carbonitrila, ou um sal deste, com um ou mais compostos de cobre ou zinco selecionados de Cu_2O , $\text{Cu}(\text{OH})_2$, CuSO_4 , piriti-
ona de cobre, CuSCN , CuCO_3 , ZnO , ZnCl_2 , ZnSO_4 , zineb, e piriti-
ona de zinco; em proporções respectivas para fornecer um efeito sinérgico contra organismos nocivos e ao uso dessas composições para proteção de materiais contra organismos nocivos.

Descobriu-se que as combinações de 4-bromo-2-(4-cloro-fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-carbonitrila (de aqui em diante referido como componente I) e um composto de cobre ou zinco selecionado de Cu_2O , $\text{Cu}(\text{OH})_2$, CuSO_4 , piriti-
ona de cobre, CuSCN , CuCO_3 , ZnO , ZnCl_2 , ZnSO_4 , zineb, e piriti-
ona de zinco (aqui em diante referido como componente II), têm um efeito sinérgico no controle de organismos nocivos. Como usado aqui, "controle" é definido como incluindo a inibição de ligação ou estabelecimento de organismos nocivos na superfície de um objeto, a remoção de organismos nocivos que são ligados à superfície do objeto, e o crescimento de organismos nocivos.

4-Bromo-2-(4-cloro-fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-carbonitrila é descrito em EP-0,312,723 para o controle de moluscos. Dito composto pode ser representado pela fórmula:



A EP-0,746,979 descreve o uso de 4-bromo-2-(4-cloro-fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-carbonitrila em composições antinocividade que

são aplicadas a superfícies submersas para evitar a ligação de organismos nocivos a ditas superfícies submersas. A WO-03/039256 descreve combinações de 4-bromo-2-(4-cloro-fenil)-5-(trifluor-metil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrila com betoxazina, DCOIT, tolilfluanida e diclofluanida para a proteção de materiais

5 contra organismos nocivos.

Os compostos de cobre e zinco, também referidos como componentes (II), são os seguintes:

- componente (II-a): Cu_2O ou óxido de cobre (I);
- componente (II-b): $\text{Cu}(\text{OH})_2$ ou hidróxido de cobre (II);
- 10 - componente (II-c): CuSO_4 ou sulfato de cobre (II);
- componente (II-d): piritiona de cobre é um complexo de uma ou duas moléculas de piritiona com ligantes de cobre, em particular Cu^+ ou Cu^{2+} , formando, logo, (1-hidróxi-2(1*H*)-piridinationato-*O,S*) de cobre (CAS 154592-20-8) ou bis(1-hidróxi-2(1*H*)-piridinationato-*O,S*) de cobre (CAS
- 15 14915-37-8);
- componente (II-e): CuSCN ou tiocianato de cobre;
- componente (II-f): CuCO_3 ou carbonato de cobre;
- componente (II-g): ZnO ou óxido de zinco (II);
- componente (II-h): ZnCl_2 ou cloreto de zinco (II);
- 20 - componente (II-i): ZnSO_4 ou sulfato de zinco (II);
- componente (II-j): zineb ou etilenobis(ditiocarbamato) de zinco;

e

- componente (II-k): piritiona de zinco ou (bis(1-hidróxi-2(1*H*)-pidinationato-*O,S*)-T-4) de zinco.

25 Sempre quando o termo "4-bromo-2-(4-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrila" ou componente (I) for usado durante este texto, significa incluindo tal composto tanto em forma de base como em forma de sal, a última sendo obtida por reação da forma de base com um ácido apropriado. Ácidos apropriados incluem, por exemplo, ácidos inorgânicos,

30 cos, como ácidos de haleto de hidrogênio, ou seja, ácidos hidrofúrico, clorídrico, bromídrico e hidriódico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fosfínico e similares; ou ácidos orgânicos, como, por exemplo, os áci-

dos acético, propanóico, hidroxiacético, 2-hidroxiopropanóico, 2-oxopropanóico, etanodióico, propanodióico, butanodióico, (Z)-2-butenodióico, (E)-2-butenodióico, 2-hidroxibutanodióico, 2,3-dihidroxibutanodióico, 2-hidróxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico, 4-metil-benzenossulfônico, ciclohexanossulfâmico, 2-hidroxibenzóico, 4-amino-2-hidroxibenzóico e ácidos similares. Dito componente (I) pode também existir na forma de solvatos, como hidratos.

Os compostos de cobre e zinco como componentes (II) podem também ser usados na forma de um hidrato. Por exemplo, CuSO_4 está disponível como um pó anidro, mas também existe em uma forma hidratada, como, por exemplo, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. ZnSO_4 está comercialmente disponível tanto como um monohidrato ou um heptahidrato. CuCl_2 está comercialmente disponível como um pó anidro ou como um dihidrato. É intencionado incluir formas hidratadas de componentes (II) no termo "componente (II)" como usado durante este texto.

Superfícies ou objetos expostos a ambientes aquosos ou úmidos são prontamente colonizados por organismos aquáticos, como algas, fungos, bactérias, micróbios, e animais aquáticos, como tunicatos, hidróides, bivalves, briozoanos, vermes poliquetos, esponjas, mexilhões, e moluscos. Quando esses organismos se estabelecem ou se ligam em tais superfícies, o valor do objeto exposto diminui. Sabe-se também que a ligação ou estabelecimento de tais organismos torna a estrutura 'nociva'. O exterior, mas possivelmente também o interior do objeto pode deteriorar, a superfície pode mudar, por exemplo, de lisa, limpa e corrente para áspera, nociva e turbulenta, o peso do objeto aumenta pelo depósito dos organismos e seus resquícios, e a vizinhança do objeto pode se tornar obstruída ou impedida. A função do objeto e sistema envolvidos é rebaixada e a qualidade do ambiente aquoso se deteriora. O método comum de controle da ligação de organismos nocivos é o tratamento da estrutura a ser protegida com um revestimento que inclui um agente antinocividade.

As combinações como reivindicadas na presente invenção são

especialmente apropriadas para proteger superfícies ou objetos em contato constante ou freqüente com água de ligação ou estabelecimento de algas, por aplicação em ditas superfícies ou objetos de uma composição incluindo o componente (I) e um dos componentes (II) em proporções respectivas para fornecer um efeito sinérgico contra organismos nocivos.

Exemplos de ditas superfícies ou objetos são, por exemplo, cascos de navio, instalações de cais, píeres e empilhamentos, portões de comporta, travas, mastros de ancoragem, bóias, equipamentos "off-shore" de "oil rigging" plataformas de perfuração, pontes, encanamentos, redes de pesca, cabos, tanques de água de lastro, reservatórios de navio que drenam água de corpos de água infestados, equipamento recreacional, como pranchas de surfe, jet skis, e water skis, e qualquer outro objeto em contato constante ou freqüente com água.

A invenção também fornece um método para proteger materiais, em particular superfícies ou objetos em contato constante ou freqüente com água, contra organismos nocivos por aplicação em ditos objetos de uma composição incluindo uma quantidade antinocividade eficiente de uma combinação de componente (I) junto com um dos componentes (II) onde a quantidade de componente (I) e componente (II) estão em respectivas proporções para fornecer um efeito sinérgico contra organismos nocivos.

A presente invenção inclui adicionalmente um método de proteger uma superfície que inclui aplicação em uma superfície de uma composição incluindo uma quantidade antinocividade de uma combinação de componente (I) junto com um dos componentes (II) onde a quantidade de componente (I) e componente (II) está em proporções respectivas para fornecer um efeito sinérgico contra organismos nocivos. Um uso especialmente importante do método da invenção inclui um método de inibição de nocividade de um casco de navio, que inclui aplicação ao casco de uma composição antinocividade de acordo com a invenção. A nocividade nos cascos de navios, por exemplo, aumenta o arraste friccional com uma diminuição correspondente de velocidade e manobragem e um aumento em consumo de combustível e custos de manutenção aumentados associados com a remo-

ção da nocividade.

As composições incluindo uma combinação de componente (I) junto com um dos componentes (II) onde a quantidade de componente (I) e componente (II) está em proporções respectivas para fornecer um efeito sinérgico contra organismos nocivos podem ser usadas para proteger construções como, por exemplo, piscinas, banheiras, circuitos de circulação e refrigeração de água e banheiras industriais em várias instalações, por exemplo, em instalações industriais ou de ar-condicionado, a função das quais pode ser prejudicada pela presença e/ou multiplicação de organismos nocivos. Exemplos adicionais são construções e partes de construções, como pisos, paredes internas e externas ou tetos, ou locais sofrendo de umidade excessiva, como adegas, banheiros, cozinhas, lavatórios e similares, e que são locais apropriados ("hot-beds") para incrustação. A nocividade não é apenas problemática, do ponto de vista de higiene e estética, mas também causa perdas econômicas pelo fato de tais construções e/ou materiais decoradores deteriorarem mais rapidamente que o desejado.

Outra aplicação das combinações da presente invenção é o tratamento ou desinfecção de água de lastro para reduzir ou eliminar a presença de organismos aquáticos como fitoplâncton (dinoflagelados e diátomos), crustáceos (caranguejos, camarão, copépodes, anfípodes), rotíferos, poliquetos, moluscos, peixes, equinodermos, ctenóforos, e coelenterados.

As composições sinérgicas antinocividade da presente invenção podem também ser usadas em uma variedade de aplicações:

- fluidos de processo aquoso industrial, por exemplo, águas de resfriamento, águas e suspensões de processo de moagem de polpa e papel, sistemas de recuperação de óleo secundários, fluidos giratórios, fluidos de trabalho de metal, e similares;

- fluidos funcionais aquosos de proteção interna de tanques/garrafas, por exemplo, emulsões de polímero, tintas e adesivos baseados em água, colas, pastas de amido, soluções espessantes, gelatina, emulsões de cera, tintas, polimentos, pastas minerais e de pigmento, látexes de borracha, aditivos de concreto, lamas de perfuração, artigos de banheiro,

formulações cosméticas aquosas, formulações farmacêuticas, e similares.

É intencionado que o termo "organismos nocivos" inclua organismos que se ligam, se estabelecem, crescem em ou se aderem a vários tipos de superfícies, em particular em ambientes aquosos ou úmidos, como, por exemplo, águas marinhas, águas frescas, águas salgadas, água de chuva, e também água de resfriamento, água de drenagem, água de rejeito e esgoto. Organismos nocivos são algas como, por exemplo, microalgas, por exemplo, *Amphora*, *Achnanthes*, *Navicula*, *Amphiprora*, *Melosira*, *Cocconeis*, *Chlamydomonas*, *Chlorella*, *Ulothrix*, *Anabaena*, *Phaeodaetylum*, *Porphyridium*, macroalgas, por exemplo, *Enteromorpha*, *Cladophora*, *Ectocarpus*, *Aerochaetium*, *Ceramium*, *Polysiphonia* e espécies de *Hormidium*; fungos, micróbios, tunicatos, incluindo membros da classe Ascidiacea como *Ciona intestinalis*, *Diplosoma listerianum*, e *Botryllus schlosseri*; membros da classe Hydrozoa, incluindo *Clava squamata*, *Hydractinia echinata*, *Obelia geniculata* e *Tubularia larynx*; bivalves, incluindo *Mytilus edulis*, *Crassostrea virginica*, *Ostrea edulis*, *Ostrea chilensis*, *Dreissena polymorpha* (zebra mussels) e *Lasaea rubra*; briozoanos, incluindo *Electra pilosa*, *Bugula neritina*, e *Bowerbankia gracilis*; vermes poliquetos, incluindo *Hydroides norvegica*; esponjas; e membros da classe Crustácea, incluindo *Artemia* e Cirripedia (mexilhões), como *Balanus amphitrite*, *Lepas anatifera*, *Balanus balanus*, *Balanus balanoides*, *Balanus hameri*, *Balanus crenatus*, *Balanus improvisus*, *Balanus galeatus*, e *Balanus eburneus*; e *Elminius modestus*, e *Verruca*.

As proporções relativas de componente (I) e um dos componentes (II) nas composições incluindo uma combinação de componente (I) e um dos componentes (II) são aquelas proporções que resultam em um efeito sinérgico contra organismos nocivos quando comparado a uma composição incluindo, como um ingrediente ativo, ou o componente (I) sozinho ou um componente (II) sozinho. Como será entendido por aqueles versados na técnica, o dito efeito sinérgico pode ser obtido dentro de várias proporções de componentes (I) e (II) na composição, dependendo do tipo de organismo nocivo contra o qual o efeito é medido e do substrato a ser tratado. Baseado nos ensinamentos da presente aplicação, a determinação do efeito sinérgico

tico de tais combinações pode ser realizada de acordo com os procedimentos do Exame de Placa Envenenada como descrito no Exemplo 1. Como uma regra geral, pode ser dito que para a maioria dos organismos nocivos as proporções apropriadas em peso de quantidade de componente (I) para componente (II) nas combinações deve estar na faixa de 10:1 a 1:10. Particularmente, essa faixa é de 8:2 a 2:8, mais particularmente de 3:1 a 1:3 ou 2:1 ou 1:2. Outra razão particular de componente (I) para componente (II) na composição da presente invenção é uma razão de 1:1 entre componente (I) e um dos componentes (II).

10 A quantidade de cada um dos ingredientes ativos nas composições incluindo uma combinação de componente (I) e um dos componentes (II) será tal que um efeito sinérgico é obtido. Em particular, é contemplado que as composições de pronto-uso da presente invenção incluam o componente (I) em uma quantidade de pelo menos 1% em peso baseado no peso total da composição. Tais composições de pronto-uso mais particulares incluem o componente (I) em uma quantidade de 1% em peso a 40% em peso baseado no peso total da composição. A quantidade de componente (II) em dita composição de pronto-uso será aquela tal que um efeito antinocividade sinérgico é obtido. Em particular, a quantidade de componente (II) pode variar de 1% em peso a 20% em peso, mais particularmente de 2% em peso a 10% em peso baseado no peso total da massa seca da composição. Em muitos casos, as composições antinocividade a serem usadas diretamente podem ser obtidas de concentrados, como, por exemplo, concentrados emulsificáveis, concentrados de suspensão, ou concentrados solúveis, sob diluição com meio orgânico ou aquoso, tais concentrados tendo intenção de serem cobertos pelo termo composição como usado nas definições da presente invenção. Concentrados usados na forma de uma composição de tinta podem ser diluídos a uma mistura de pronto-uso em uma calda de pulverização ("spray tank") antes do uso.

30 Uma composição incluindo uma combinação de componente (I) e um dos componentes (II) em proporções respectivas para fornecer um efeito sinérgico contra organismos nocivos é, logo, apropriadamente usada

junto com veículos e aditivos, incluindo agentes umectantes, agentes dispersantes, grudantes, adesivos, agentes emulsificantes e similares como aqueles convencionalmente empregados pelo técnico na preparação de composições antinocividade. As composições antinocividade da presente invenção
5 podem incluir ainda substâncias apropriadas conhecidas na técnica de formulação, como, por exemplo, substâncias minerais regeneradas ou naturais, solventes, dispersantes, tensoativos, agentes umectantes, adesivos, espessantes, ligantes, agentes anticongelamento, repelentes, aditivos de cor, inibidores de corrosão, agentes repelentes de água, sicativos, estabilizadores-
10 UV e outros ingredientes ativos. Tensoativos apropriados são tensoativos não-iônicos, catiônicos e/ou aniônicos com boas propriedades de emulsificação, dispersão e umectação. O termo "tensoativos" também será entendido como incluindo misturas de tensoativos.

Composições antinocividade incluindo uma combinação de
15 componente (I) e um dos componentes (II) em proporções respectivas para fornecer um efeito sinérgico contra organismos nocivos podem ser preparadas de qualquer maneira conhecida, por exemplo, por mistura, revestimento ou trituração homogênea da combinação de ingredientes ativos (ou seja, componente (I) e um dos componentes (II)), em um procedimento de etapa
20 única ou etapas múltiplas, com o material de veículo selecionado e, onde apropriado, com os outros aditivos como agentes de superfície ativos, dispersantes, espessantes, ligantes, aditivos de cor, inibidores de corrosão e similares.

Veículos apropriados para formulações sólidas, como poeiras,
25 pós dispersáveis ou fluentes, são qualquer dispersante que não afetem adversamente os ingredientes ativos, por exemplo, argilas (por exemplo, kaolin, bentonita, argila ácida e similares), talcos (por exemplo, pó de talco, pó de agalmatolita, e similares), sílicas (por exemplo, terra diatomácea, anidrido de ácido silícico, pó de mica, e similares), alumina, pó de enxofre, carvão
30 ativo, e similares. Esses veículos sólidos podem ser usados ou sozinhos ou em combinação de duas ou mais espécies.

Veículos apropriados para formulações líquidas são qualquer

líquido que não afetem adversamente os ingredientes ativos, por exemplo, água, álcoois (por exemplo, metil álcool, etil álcool, etileno glicol, propileno glicol, dietileno glicol, glicerina, etc.), cetonas (por exemplo, acetona, metil etil cetona, etc.), éteres (por exemplo, dioxano, tetrahidrofurano, cellosolve, dietileno glicol dimetil éter, etc.), hidrocarbonetos alifáticos (por exemplo, hexano, querosene, etc.), hidrocarbonetos aromáticos (por exemplo, benzeno, tolueno, xileno, nafta de solvente, metil naftaleno, etc.), hidrocarbonetos halogenados (por exemplo, clorofórmio, tetracloreto de carbono, etc.), amidas ácidas (por exemplo, dimetil formamida, etc.), ésteres (por exemplo, éster de acetato de metila, éster de acetato de etila, acetato éster de butila, éster de ácido graxo de glicerina, etc.), e nitrilas (por exemplo, acetonitrila, etc.). Esses solventes podem ser usados ou sozinhos ou em combinação com duas ou mais espécies.

Concentrados emulsifáveis das composições antinocividade de acordo com a presente invenção podem também ser obtidos sob diluição da combinação de componentes (I) e (II) com pelo menos um solvente orgânico apropriado (ou seja, um veículo líquido) seguido de adição de pelo menos um agente emulsificante solúvel em solvente. Solventes apropriados para este tipo de formulação são usualmente imiscíveis em água e pertencem à classe de solventes de hidrocarboneto, hidrocarboneto clorado, cetona, éster, álcool e amida, e eles podem ser propriamente selecionados por aqueles versados na técnica baseado nas solubilidades de componentes (I) e (II) respectivamente. Concentrados emulsifáveis usualmente contêm, em adição ao(s) solvente(s) orgânico(s), de cerca de 10 a 50% em peso da combinação dos ingredientes ativos, de cerca de 2 a 20% em peso da combinação de agente(s) emulsificante(s) e até 20% de outros aditivos como estabilizantes, inibidores de corrosão e similares. A combinação de componentes (I) e (II) pode também ser formulada como um concentrado de suspensão, que é uma suspensão estável dos ingredientes ativos em um líquido (preferivelmente orgânico) intencionado para ser diluído com água antes do uso. A fim de obter tal produto fluente não-sedimentado, é usualmente necessário incorporar neste até cerca de 10% em peso de pelo menos um agente sus-

pensivo selecionado de colóides protetores e agentes tixotrópicos. Outras formulações líquidas como dispersões e emulsões aquosas, por exemplo, obtidas por diluição de um pó umectante ou de um concentrado (como descrito previamente) com água, e que pode ser do tipo água-em-óleo ou óleo-em-água, também estão dentro do escopo da presente invenção.

A presente invenção também fornece composições protetoras antinocividade, por exemplo, na forma de tintas, revestimentos ou vernizes, incluindo tal composição de componentes (I) e (II) junto com um ou mais aditivos apropriados para sua formulação. A quantidade total da combinação de componentes (I) e (II) em tais composições protetoras pode variar de 2 a 10% (p/v). Aditivos apropriados para uso em tais composições protetoras são bem-convencionais na técnica e incluem, por exemplo, pelo menos um ligante orgânico (preferivelmente na forma aquosa) como uma emulsão baseada em acrílico ou vinila ou em compostos de rosina; veículos minerais como carbonato de cálcio; agentes de superfície ativos como os descritos previamente; reguladores de viscosidade, inibidores de corrosão; pigmentos como dióxido de titânio; estabilizadores como benzoato de sódio, hexametáfosfato de sódio e nitrito de sódio; corantes orgânicos ou minerais e similares. Os meios de formulação de tais aditivos junto com o componente (I) e um dos componentes (II) da presente invenção também estão bem dentro do conhecimento daqueles versados na técnica. Tais composições protetoras podem ser usadas não apenas para restaurar e/ou limitar os efeitos danosos de organismos nocivos, mas também a fim de prevenir a ocorrência de deterioração em materiais que podem estar sujeitos ao ambiente prejudicial e aos efeitos de organismos nocivos.

As composições antinocividade de acordo com a presente invenção podem ser aplicadas por uma variedade de métodos convencionais, como pulverização hidráulica, pulverização de jato de ar, pulverização aérea, atomização, retirada de pó, dispersão, ou despejo. O método mais apropriado será escolhido por aqueles versados na técnica de acordo com os objetivos intencionados e com as circunstâncias prevaletentes, a saber, o tipo de organismo nocivo a ser controlado, o tipo de equipamento disponível e o tipo

de material a ser protegido.

Como previamente indicado, a combinação de componentes (I) e (II) é preferivelmente aplicada na forma de composições onde tanto os ditos ingredientes são intimamente misturados a fim de garantir administração simultânea aos materiais a serem protegidos. A administração ou aplicação de ambos os componentes (I) e (II) pode também ser uma administração ou aplicação "seqüencial-combinada", ou seja, o componente (I) e componente (II) são administrados ou aplicados alternativa ou sequencialmente no mesmo local de tal maneira que eles se tornem necessariamente misturados no local a ser tratado. Isso será alcançado propriamente se uma administração ou aplicação seqüencial ocorrer dentro de um curto período de tempo, por exemplo, dentro de menos de 24 horas, preferivelmente dentro de 12 horas. Esse método alternativo pode ser realizado, por exemplo, pelo uso de um único pacote apropriado incluindo pelo menos um recipiente preenchido com uma formulação incluindo o componente ativo (I) e pelo menos um recipiente preenchido com uma formulação incluindo um componente ativo (II). Logo, a presente invenção também envolve um produto contendo:

- (a) uma composição incluindo de 4-bromo-2-(4-cloro-fenil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrila, ou um sal deste, como componente (I), e

- (b) uma composição incluindo um componente (II), selecionado de Cu₂O, Cu(OH)₂, CuSO₄, piritiona de cobre, CuSCN, CuCO₃, ZnO, ZnCl₂, ZnSO₄, zineb, e piritiona de zinco, como uma combinação para uso simultâneo ou seqüencial, onde ditos (a) e (b) estão em respectivas proporções para fornecer um efeito sinérgico contra organismos nocivos.

Experimento: Exame de Placa Envenenada

Experimento 1: exame de placa envenenada

Nome do composto primário: 4-bromo-2-(4-cloro-fenil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrila, como componente (I)

Nome dos parceiros de combinação: - Cu₂O como componente (II-a);
- Cu(OH)₂ como componente (II-b);

- 5
- $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ como componente (II-c);
 - piritiona de cobre, ou seja bis(1-hidróxi-2(1*H*)-piridinationato-*O,S*) de cobre como componente (II-d);
 - CuSCN como componente (II-e);
 - CuCO_3 como componente (II-f);
 - ZnO como componente (II-g);
 - ZnCl_2 como componente (II-h);
 - $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ como componente (II-i);
 - 10 - zineb como componente (II-j);
 - piritiona de zinco como componente (II-k).

Solução de estoque:

8000 e 80.000 ppm em DMSO

Combinações de Teste

% de produto A + % de produto B

15	100	+	0
	80	+	20
	66	+	33
	50	+	50
	33	+	66
20	20	+	80
	0	+	100

Concentrações de ingrediente ativo único total nos testes de toxicidade: uma série de concentrações aumentando com etapas de 1/3: 0,03 – 0,04 – 0,05 – 0,06 – 0,08 – 0,11 – 0,15 – 0,20 – 0,27 – 0,35 – 0,47 – 0,63 – 0,84 – 1,13 – 1,50 – 2,00 – 2,67 – 3,56 – 4,75 – 6,33 – 8,44 – 11,25 – 15,00 – 20,00 – 26,70 – 35,60 – 47,46 – 63,28 – 84,38 – 112,50 – 150,00 – 200,00 ppm.

Concentrações de ingrediente ativo único total nos testes de combinação: uma série de concentrações aumentando com etapas de 1/3: 0,08 – 0,11 – 0,15 – 0,20 – 0,27 – 0,35 – 0,47 – 0,63 – 0,84 – 1,13 – 1,50 – 2,00 – 2,67 – 3,56 – 4,75 – 6,33 – 8,44 – 11,25 – 15,00 – 20,00 ppm.

Para combinações com CuSO_4 e ZnSO_4 , uma série diferente

com etapas de 1/3 foi usada: 0,03 – 0,05 - 0,06 - 0,08 – 0,11 – 0,14 – 0,19 - 0,25 – 0,34 – 0,45 – 0,60 – 0,80 – 1,07 – 1,42 – 1,90 – 2,53 – 3,38 – 4,50 – 6,00 – 8,00 ppm.

- Meio de cultura: algas: meio mineral líquido de BG 11
- 5 *Artemia salina*: água do mar artificial
- Aparelho experimental: Placas de 24 poços
- Espécies de algas: (1): *Chlorella vulgaris* CCAP 211/12
(2): *Anabaena cylindrica* CCAP 1403/2A
(3): *Chlamydomonas sphagnophilia* CCAP
- 10 11/36E
- Inóculo: algas: 1990 µL de uma diluição 1/10 em BG 11 de uma cultura de duas semanas
Artemia: 1990 µL de água do mar artificial com 20 – 40 larvas de *Artemia* (de 24 horas)
- 15 Condições de cultura: 21°C, 65% de umidade relativa, 1000 "lux", fotoperíodo de 16 horas
- Avaliação: algas: após 3 semanas de exposição
Artemia: após 24 horas de exposição

- O sinergismo entre o componente (I) e um dos componentes (II)
- 20 foi determinado por um método aceito e comumente usado descrito por Kull F.C. et al. Em *Applied Microbiology*, 9, 538-541 (1961) usando o Índice de Sinergia, que é calculado como se segue para os compostos A e B:

$$\text{Índice de Sinergia (IS)} = \frac{Q_a}{Q_A} + \frac{Q_b}{Q_B}$$

onde:

- 25 • Q_A é a concentração de composto A em ppm, agindo sozinho, o que produziu um ponto final (por exemplo, CIM),
- Q_a é a concentração de composto A em ppm, em mistura, o que produziu um ponto final (por exemplo, CIM),
- Q_B é a concentração de composto B em ppm, agindo sozinho,
- 30 o que produziu um ponto final (por exemplo, CIM),
- Q_b é a concentração de composto B em ppm, em mistura, o

que produziu um ponto final (por exemplo, CIM).

CIM é a concentração inibitória mínima, ou seja, a menor concentração que cada composto de teste ou mistura de compostos de teste é suficiente para inibir crescimento visível.

- 5 Quando o Índice de Sinergia (IS) é maior que 1,0, o antagonismo é indicado. Quando o IS é igual a 1,0, a aditividade é indicada. Quando o IS é menor que 1,0, o sinergismo é demonstrado.

10 *Quando o Índice de Sinergia é maior que 1,0, o antagonismo é indicado. Quando o IS é igual a 1,0, a aditividade é indicada. Quando o IS é menor que 1,0, o sinergismo é demonstrado.*

Tabela 1: Valores de CIM (concentração inibitória mínima em ppm) e índice de energia de vários ingredientes ativos e sua combinação contra *Artemia salina*

Combinação	Razão (I) apra (II)	Valors de CIM em ppm	Índice de sinergia
(I) + (II-c)	100 + 0	0.14	-
(I) + (II-c)	80 + 20	0.14	0.80
(I) + (II-c)	66 + 33	0.19	0.91
(I) + (II-c)	50 + 50	0.25	0.89
(I) + (II-c)	33 + 66	0.45	1.07
(I) + (II-c)	20 + 80	0.60	0.86
(I) + (II-c)	0 + 100	200	-
(I) + (II-j)	100 + 0	0.15	-
(I) + (II-j)	80 + 20	0.06	0.32
(I) + (II-j)	66 + 33	0.27	1.20
(I) + (II-j)	50 + 50	0.15	0.50
(I) + (II-j)	33 + 66	0.20	0.45
(I) + (II-j)	20 + 80	0.63	0.87
(I) + (II-j)	0 + 100	20	-
(I) + (II-k)	100 + 0	0.20	-
(I) + (II-k)	80 + 20	0.20	0.80
(I) + (II-k)	66 + 33	0.11	0.37
(I) + (II-k)	50 + 50	0.15	0.38
(I) + (II-k)	33 + 66	0.47	0.80
(I) + (II-k)	20 + 80	0.47	0.49
(I) + (II-k)	0 + 100	20	-

Tabela 2: Valores de CIM (concentração inibitória mínima em ppm) e índice de energia de vários ingredientes ativos e sua combinação contra algas

Combinação	Espécie de algas	Razão (I) para (II)	Valores de CIM em ppm	Índice de sinergia
(I) + (II-c)	(3)	100 + 0	0,34	-
(I) + (II-c)	(3)	80 + 20	0,34	0,84
(I) + (II-c)	(3)	66 + 33	0,34	0,73
(I) + (II-c)	(3)	50 + 50	0,45	0,78
(I) + (II-c)	(3)	33 + 66	0,60	0,80
(I) + (II-c)	(3)	20 + 80	0,60	0,61
(I) + (II-c)	(3)	0 + 100	1,90	-

Combinação	Espécie de algas	Razão (I) para (II)	Valores de CIM em ppm	Índice de sinergia
(I) + (II-h)	(1)	100 + 0	26,00	-
(I) + (II-h)	(1)	80 + 20	11,25	0,70
(I) + (II-h)	(1)	66 + 33	8,44	0,66
(I) + (II-h)	(1)	50 + 50	6,33	0,62
(I) + (II-h)	(1)	33 + 66	6,33	0,75
(I) + (II-h)	(1)	20 + 80	6,33	0,85
(I) + (II-h)	(1)	0 + 100	6,33	-
(I) + (II-i)	(3)	100 + 0	0,19	-
(I) + (II-i)	(3)	80 + 20	0,19	0,80
(I) + (II-i)	(3)	66 + 33	0,19	0,67
(I) + (II-i)	(3)	50 + 50	0,19	0,50
(I) + (II-i)	(3)	33 + 66	0,45	0,79
(I) + (II-i)	(3)	20 + 80	0,45	0,48
(I) + (II-i)	(3)	0 + 100	267	-
(I) + (II-j)	(1)	100 + 0	26,7	-
(I) + (II-j)	(1)	80 + 20	20,0	0,75
(I) + (II-j)	(1)	66 + 33	11,25	0,42
(I) + (II-j)	(1)	50 + 50	11,25	0,42
(I) + (II-j)	(1)	33 + 66	4,75	0,18
(I) + (II-j)	(1)	20 + 80	15,0	0,56
(I) + (II-j)	(1)	0 + 100	26,7	-

Espécies de Algas: (1): *Chlorella vulgaris*
(2): *Anabaena cylindrica*
(3): *Chlamydomonas sphagnophilia*

REIVINDICAÇÕES

1. Composição incluindo uma combinação de 4-bromo-2-(4-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-3-carbonitrila, ou um sal da mesma, como componente (I), e como um componente (II) um composto de zinco ou
- 5 cobre selecionado de Cu_2O , $\text{Cu}(\text{OH})_2$, CuSO_4 , piritiona de cobre, CuSCN , CuCO_3 , ZnO , ZnCl_2 , ZnSO_4 , zineb, e piritiona de zinco; onde o componente (I) e um dos componentes (II) estão em proporções respectivas para fornecer um efeito sinérgico contra organismos nocivos.
2. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o com-
- 10 ponente (II) é Cu_2O .
3. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o componente (II) é $\text{Cu}(\text{OH})_2$.
4. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o componente (II) é CuSO_4 .
- 15 5. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o componente (II) é piritiona de zinco.
6. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o componente (II) é CuSCN .
7. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o com-
- 20 ponente (II) é CuCO_3 .
8. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o componente (II) é ZnO .
9. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o componente (II) é ZnCl_2 .
- 25 10. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o componente (II) é ZnSO_4 .
11. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o componente (II) é zineb.
12. Combinação como definida na reivindicação 1, em que o
- 30 componente (II) é piritiona de zinco.
13. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, em que a razão em peso de componente (I) para um dos

componentes (II) é 10:1 a 1:10.

14. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, em que a razão em peso de componente (I) para um dos componentes (II) é 3:1 a 1:3.

5 15. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, em que a quantidade de componente (I) varia de 1% em peso a 40% em peso baseado no peso total da composição.

16. Uso de uma composição como definida em uma das reivindicações de 1 a 15, para o controle de organismos nocivos.

10 17. Método de proteção de materiais contra organismos nocivos, em que dito método inclui administração ou aplicação de uma quantidade antinocividade eficiente de uma composição como definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 15.

15 18. Método de desinfetar água de lastro por adição de uma quantidade antinocividade eficiente de uma composição como definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 15.

19. Produto contendo

20 (a) composição incluindo 4-bromo-2-(4-cloro-fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-carbonitrila, ou um sal da mesma, como componente (I), e

25 (b) uma composição incluindo um componente (II), selecionado de Cu_2O , $\text{Cu}(\text{OH})_2$, CuSO_4 , piritiona de cobre, CuSCN , CuCO_3 , ZnO , ZnCl_2 , ZnSO_4 , zineb, e piritiona de zinco, como uma combinação para uso simultâneo ou seqüencial, em que ditos (a) e (b) estão em proporções respectivas para fornecer um efeito sinérgico contra organismos nocivos.

RESUMO

Patente de Invenção: "COMBINAÇÕES DE 4-BROMO-2-(4-CLOROFENIL)-5-(TRIFLUOROMETIL)-1H-PIRROL-3-CARBONITRILA E COMPOSTOS METÁLICOS".

- 5 A presente invenção refere-se a combinações de 4-bromo-2-(4-cloro-fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-carbonitrila, ou um sal da mesma, e compostos de cobre ou zinco que fornece um efeito protetor contra organismos nocivos. Mais particularmente, a presente invenção refere-se a composições incluindo uma combinação de 4-bromo-2-(4-clorofenil)-5-
- 10 (trifluorometil)-1H-pirrol-3-carbonitrila, junto com um ou mais compostos de cobre ou zinco selecionado de Cu_2O , $\text{Cu}(\text{OH})_2$, CuSO_4 , piritona de cobre, CuSCN , CuCO_3 , ZnO , ZnCl_2 , ZnSO_4 , zineb, e piritona de zinco; em proporções respectivas para prover um efeito sinérgico contra organismos nocivos e o uso dessas composições para proteção de materiais contra orga-
- 15 nismos nocivos. Assim, esta invenção refere-se ao campo e da proteção de materiais, como objetos submersos, proteção de madeira, produtos de madeira, materiais biodegradáveis e revestimentos.