[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl[7]
A01N 43/80
C07D275/02

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95116283.7

[45]授权公告日 2000 年 11 月 15 日

[11]授权公告号 CN 1058370C

[22]申请日 1995.9.6 [24]颁证日 2000.9.2
[21]申请号 95116283.7
[30]优先权
[32]1994.12.14 [33]US [31]355,759
[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 K·F·吉隆达 G·H·雷德里奇
[56]参考文献
US－A－5160527 1992.11. 3 C10M105/30
US－A－5364649 1994.11.15 A01N59/20
审查员 周胡斌

[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 李 瑛

权利要求书 2 页 说明书 19 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 3－异噻唑酮溶液的稳定

[57]摘要

本发明提供了一种通过使用极低含量的铜离子稳定不含硝酸盐或亚硝酸的选自 5－氯－2－甲基－3－异噻唑酮、2－甲基－3－异噻唑酮及其混合物的 3 －异噻唑酮类化合物的水溶液的方法，和含有选自 5－氯－2－甲基－3－异 噻唑酮 2－甲基－3－异噻唑酮及基混合物的 3－异噻唑酮类化合物的水溶 液和极低含量的铜离子的组合物。

ISSN1008-4274

权 利 要 求 书

1. 含有选自 5—氯—2—甲基—3—异噻唑酮、2—甲基—3—异噻唑酮及其混合物的 3—异噻唑酮类化合物的水溶液的组合物，用低含量的除了硝酸盐或亚硝酸盐以外的铜盐形式的铜离子加以稳定，所说的铜离子与所说的 3—异噻唑酮类化合物的重量比是 0.02:1.5～0.0008:1.5，所说的溶液不含硝酸盐、亚硝酸盐和镁。

2. 根据权利要求 1 的组合物，其中所说的 3—异噻唑酮类化合物在溶液中的浓度是每 100 份重的溶液 0.5～5.0 份重。

3. 根据权利要求 2 的组合物，其中所说的浓度是每 100 份重的溶液 1～2 份重。

4. 根据权利要求 1 的组合物，其中所说的铜盐选自硫酸铜、乙酸铜、氯化铜、溴化铜、氟酸铜和高氯酸铜。

5. 稳定选自 5—氯—2—甲基—3—异噻唑酮、2—甲基—3—异噻唑酮及其混合物的 3—异噻唑酮类化合物的水溶液使其免受化学分解的方法，该方法包括在所说的溶液中每 1.5 份重所说的 3—异噻唑酮类化合物掺加 0.02～0.0008 份重的铜盐形式的铜离子，条件是在所说的水溶液中不掺加或不存在亚硝酸盐、硝酸盐或镁。

6. 根据权利要求 5 的方法，其中所说的 3—异噻唑酮类化合物在水中的浓度是每 100 份重的溶液 0.5～5.0 份重。

7. 根据权利要求 5 的方法，其中所说的铜盐选自硫酸铜、乙酸铜、氯化铜、溴化铜、氯酸铜和高氯酸铜。

说　明　书

3—异噻唑酮溶液的稳定

本发明涉及3—异噻唑酮稀溶液的稳定和它们在化妆品中的应用。

5—氯—2—甲基—3—异噻唑酮("*CMI*")和2—甲基—3—异噻唑酮("*MI*")都是熟知的杀微生物剂，它们在应用范围内已经取得了商业上的成功。特别成功的是*CMI*和*MI*以大约3:1的比例的一种混合物。这些异噻唑酮在自然状态下是不稳定的，已经进行的许多研究是用来稳定它们的各种溶液：(1)"浓缩液"，是大约14～25%(重量)的*CMI*和*MI*的水溶液；(2)"稀溶液"，是大约0.5～5%(重量)的*CMI*和*MI*的水溶液，该溶液设计为将其加入到一个特定场所时被进一步稀释；和(3)"使用稀释液"，是在欲保护的场所中最终的使用稀释液，它基本上含有少于1%(重量)的*CMI*和*MI*。这些溶液中的每一种均呈现出对*CMI*和*MI*的稳定的特殊要求。浓缩液和稀溶液是商业上有售的并在使用场所中被稀释和混合成使用稀释液。

1.5%稀溶液通常用低含量的硝酸镁(1.5～5%)和极低含量的硝酸铜(0.037～0.14%作为铜离子)的组合物；或用低含量的硝酸镁(1.5～5%)和0.1%过氧化氢的组合物来稳定。*CMI*和*MI*混合物的4%稀溶液用4.6%硝酸镁和4%硫酸铜二者来稳定。

Amick, *US. Re. Pat.* 34,185教导了使用有机的羟基溶剂，如乙二醇能够使3—异噻唑酮非水溶液稳定抵抗化学分解。*Japanese*

Kokai 02—304005 公开了 *CMI* 和 *MI* 的混合物在乙二醇和阴离子表面活性剂中的非水组合物，其含有低含量的铜离子以保护异噻唑酮不受表面活性剂腐蚀。该参考文献未教导在具有 100%水作为溶剂的体系中铜离子稳定异噻唑酮抗化学分解的适用性。

当用高含量的硝酸镁(23%)稳定的 3—异噻唑酮稀溶液被加入到胶乳中时，例如，较高的盐含量能引起胶乳的凝结。硝酸盐也会产生问题。由于亚硝胺形成的可能性，在可能存在胺的某些应用中人们担心硝酸盐。由于在排放的水流中对允许的铜量的限制，在一些国家中甚至象 0.14%这样低的硝酸铜也是有利害关系的。

本发明人已经发现了一种稳定选自 *CMI*、*MI*、及其混合物的 3—异噻唑酮类化合物的水溶液使它们免受化学分解的方法，该方法包括在所说的溶液中每 1.5 份重的所说的 3—异噻唑酮类化合物掺加 0.02～0.0008 份重的铜盐形式的铜离子，而不需要亚硝酸盐、硝酸盐、或镁。这些“不含盐”的极低含量的铜稳定化的组合物对于保护化妆品组合物来说是特别有用的。

本发明的组合物含有选自 5—氯—2—甲基—3—异噻唑酮、2—甲基—3—异噻唑酮及其混合物的 3—异噻唑酮类化合物的水溶液，该溶液用低含量的除了硝酸盐或亚硝酸盐以外的铜盐形式的铜离子加以稳定，所说的铜离子与所说的 3—异噻唑酮类化合物的重量比是 0.02：1.5～0.0008：1.5，所说的溶液不含硝酸盐、亚硝酸盐、和镁。

溶液中 3—异噻唑酮类化合物的优选浓度是每 100 份重的溶液中含 0.5～5.0 份的 3—异噻唑酮类化合物。最优选的浓度是每 100 份重的溶液中含 1～2 份重的 3—异噻唑酮类化合物。

CMI 和 *MI* 即可以单独使用也可以混合使用。当混合使用时，*CMI* 与 *MI* 优选的比例是大约 90:10 至 2:98，特别优选的比例是 75:25 至 80:20。

在本领域中各种各样的铜盐是已知的。任何铜盐只要是足够水溶性的在溶液中能提供所需含量的铜离子就可被使用。适宜的实例是硫酸铜、乙酸酮、氯化铜、溴化铜、氯酸铜、高氯酸铜，等。硫酸铜是优选的。

代表性地，铜离子与 3—异噻唑酮类化合物的比例是大约 1:1000 至大约 1:60。在较低的 3—异噻唑酮浓度下需要的铜离子比在较高的 3—异噻唑酮浓度下需要的铜离子少。随着异噻唑酮浓度的增加，为了达到同样的稳定性需要按比例更多的铜离子。例如，1:1000 的铜离子与 3—异噻唑酮类化合物的比例足够稳定 1.5%的 3—异噻唑酮稀溶液，而对于 5%3—异噻唑酮稀溶液则需要 1:60 的铜离子与 3—异噻唑酮的比例。

本发明的组合物是通过以任意次序混合异噻唑酮、水和铜盐来制备的。

术语杀微生物剂包括杀细菌剂、杀真菌剂、和杀藻剂。杀微生物或杀生物活性是包括对微生物体，如细菌、真菌和藻类的生长的抑制和消除。

这些被稳定的杀微生物剂代表性地是用在受到细菌、真菌、酵母菌或藻类污染的任何场所。代表的场所是含水体系如冷却水系统、洗衣房漂洗用水、含油体系如切削油、润滑油、油田，等，在这些体系中微生物需要被杀死或微生物的生长需要加以控制。但是，这些被稳定的杀微生物剂也可被用于已知的杀微生物剂组合物适用

的任何应用中，本发明的组合物优选地是用于保护木材、胶乳、粘合剂、胶液、纸张、织物、皮革、塑料、纸板、填隙剂、原料、化妆品，(例如，洗发剂、调理剂、洗剂、和雪花膏)；家用产品(例如、餐具洗涤剂、地板蜡、清洁产品等)。

因为异噻唑酮化合物作为杀微生物剂是如此有效并且只需要低含量的铜离子就可达到稳定，所以在被处理的体系中铜离子的量会是很低的，因此铜离子不可能干扰需要保护的体系中的基它成分或干扰其中要应用被保护体系的体系。

在本领域中已知杀微生物剂的性能可以通过与一种或几种其它杀微生物剂相结合而被增强。因此，其它已知的杀微生物剂可以有利地与本发明的组合物相结合。

在下列实施例中，所使用的3—异噻唑酮类化合物是一种不含稳定剂的*CMI*和*MI*大约3:1的混合物(96.5%纯度)，以每百万中的份数("*ppm*")记载的铜含量是二价铜离子的含量。当在55℃保存4周后*CMI*剩余80%时，样品被认为是稳定的。所有样品用来有*UV*检测器的*HPLC*进行分析。

实施例1

向三个30毫升螺丝帽、玻璃小瓶，样品1—1、1—2和1—3中各加入0.16克3—异噻唑酮类化合物。向样品1—1中进一步加入0.008克硫酸铜(相当于200*ppm*铜离子)和9.83克去离子("*DI*")水和向样品1—2中加入0.003克硫酸铜(相当于77*ppm*铜离子)和9.83克去离子水。样品1—3作为对照只含有3—异噻唑铜类化合物和9.84克去离子水。这些样品含有1.5%(重量)的3—异噻唑酮类化合物。将样品加盖、用手摇动以溶解盐并贮存在55℃的烘箱

中，在贮存1周、2周、4周和6周后分析样品中剩余的*CMI*。结果见表1。

表　1

样品	铜(ppm)	CMI剩余%			
		1周	2周	4周	6周
1-1	200	99	98	95	95
1-2	77	100	98	94	94
1-3*	0	0	-	-	-

*　＝对比样品

这些数据表明低含量的铜就能使3—异噻唑酮类化合物的稀溶液稳定而不需要额外的稳定剂。

实施例2

该实施例说明了低含量的铜离子的稳定作用。向30毫升螺丝帽、玻璃小瓶中的5.0克去离子水中加入0.196克硫酸铜制备一种1%Cu^{2+}的储备溶液。向四个30毫升螺丝帽、玻璃小瓶，样品2—1至2—4中各加入0.16克3—异噻唑酮类化合物制备样品。向样品2—1中进一步加入9.74克去离子水和0.10克1%Cu^{2+}储备溶液（相当于100*ppm*铜离子），向样品2—2中进一步加入9.79克去离子水和0.05克1%Cu^{2+}储备溶液（相当于50*ppm*铜离子），和向样品2—3中进一步加入9.82克去离子水和0.02克1%Cu^{2+}储备溶液（相当于20*ppm*铜离子）。样品2—4作为对照（不含铜稳定剂）和只向样品中加入9.84克去离子水。所有样品含有1.5%（重量）3—异噻唑酮类化合物。将样品加盖，贮存在55℃的烘箱中并且在贮存1周、2周、3周和4周后分析剩余的*CMI*。结果见表2。

表　2

样品	铜（ppm）	CMI剩余%			
		1周	2周	3周	4周
2-1	100	100	100	98	97
2-2	50	99	98	96	95
2-3	20	99	96	93	92
2-4*	0	0	-	-	-

* ＝对比样品

从这些数据可以看到很低含量的铜离子就足够稳定3—异噻唑酮类化合物的稀溶液。

实施例3

在一个30毫升螺丝帽、玻璃小瓶中加入0.038克硫酸铜和9.962克去离子水制备一种1%Cu^{2+}储备溶液。向两个30毫升螺丝帽、玻璃小瓶中分别加入0.16克3—异噻唑酮类化合物制备样品。向样品3—1加中进一步加入0.15克0.1%Cu^{2+}储备溶液(相当于15*ppm*铜离子)和9,69克去离子水。向样品3—2中进一步加入0.10克0.1%Cu^{2+}储备溶液(相当于10*ppm*铜离子)和9.74克去离子水。两个样品均含有1.5%(重量)3—异噻唑酮类化合物,将样品加盖,贮存在55℃的烘箱中和在贮存2周、3周和4周后分析剩余的*CMI*。结果见表3。

表　3

样品	铜(ppm)	CMI剩余%		
		2周	3周	4周
3-1	15	93	88	82
3-2	10	92	68	NA

NA＝未分析

这些数据表明1:1000的铜离子与3—异噻唑酮的比例可为1.5%3—异噻唑酮稀溶液提供足够的稳定性。

实施例4

通过加入2.50克实施例3中所制备的0.1%Cu^{2+}储备溶液、6.98克去离子水和0.52克3—异噻唑酮类化合物来制备样品。该样品含有5%(重量)3—异噻唑酮和250*ppm*铜离子。将样品加盖，贮存于55℃的烘箱中和在贮存2周、3周和4周后分析剩余的*CMI*。结果见表4。

表　4

样品	铜(ppm)	CMI剩余%		
		2周	3周	4周
4-1	250	90	84	65

这些数据表明为了足以稳定5%3—异噻唑酮稀溶液需要比稳定1.5%3—异噻唑酮稀溶液更高的铜离子与3—异噻唑酮之比。

实施例5

该实施例证明了低含量的铜离子比现有技术更好的稳定效果。通过在一个30毫升玻璃小瓶中在4.984克去离子水中溶解0.0196克硫酸铜产生一种0.10%铜离子溶液来制备一种硫酸铜稀溶液。通过向一个30毫升螺丝帽、玻璃小瓶中加入0.77克硫酸铜稀溶液以及9.07克去离子水和0.16克3—异噻唑酮类化合物制备样品5—1。通过向一个30毫升螺丝帽、玻璃小瓶中加入2.77克硝酸镁(64%,无水),5.99克去离子水和1.24克3—异噻唑酮类化合物制备样品5—2,该样品相当于一种商品浓缩液并具有12%3—异噻唑酮类化合物和16%硝酸镁作为稳定剂。通过向一个30毫升螺丝帽、玻璃小瓶中加入0.26克硝酸镁(64%,无水)、9.58克去离子水和0.16克3—异噻唑酮类化合物制备样品5—3,该样品相当于通过简单地稀释一种商业浓缩液样品制得的稀溶液并具有1.5%3—异噻唑酮类化合物和1.5%硝酸镁作为稳定剂。在一个30毫升螺丝帽、玻璃小瓶中加入3.98克硝酸镁(64%,无水),5.86克去离子水和0.16克3—异噻唑酮类化合物制备样品5—4,该样品相当于一种稳定的稀溶液的商业样品并且具有1.5%3—异噻唑酮类化合物和23%硝酸镁作为稳定剂。

将全部样品加盖、摇动并贮存在40℃的烘箱中。在贮存在1周、2周、3周和4周后分析样品中剩余的*CMI*。结果见表5。

表　5

样品	异噻唑酮%	$Mg(NO_3)_2$ %	CMI剩余%			
				2周	3周	4周
5-1	1.5	-	100	100	96	99
5-2*	12	16	101	100	96	95
5-3*	1.5	1.5	80	68	57	52
5-4*	1.5	23	101	100	96	102

* ＝对比样品

这些数据表明当3—异噻唑酮浓缩液样品被稀释成稀溶液时，为了达到所需要的稳定性需要额外的稳定剂。意想不到的是在没有其它稳定剂，如硝酸镁存在下，如此低含量的铜离子就能稳定异噻唑酮稀溶液。

实施例6.

该实施例说明了较高含量的铜离子作为3—异噻唑酮类化合物的稳定剂的效果。向一个30毫升螺丝帽、玻璃小瓶中加入0.59克硫酸铜(64%，无水)、8.17克去离子水和1.24克3—异噻唑酮制备样品6—1。向一个30毫升螺丝帽、玻璃小瓶中加入8.76克去离子水和1.24克3—异噻唑酮制备样品6—2。将玻璃小瓶加盖，摇动并贮存在40℃的烘箱中。样品6—1含有12%的3—异噻唑酮和1.5%(15000*ppm*)Cu^{2+}离子。样品6—2含有12%3—异噻唑酮和不含铜。在不同时间分析样品，结果见表6。

表　6

样品	ppm Cu^{+2}	CMI剩余%			
		1周	2周	3周	4周
6-1	15000	16	1	NA	NA
6-2	-	96	87	80	73

NA＝未分析

这些结果表明较高含量的铜离子对3—异噻唑酮类化合物的稳定性具有拮抗作用。

实施例7(对比实验)

该实施例说明3—异噻唑铜类化合物的不含水的乙二醇溶液是稳定的。通过向一个30毫升螺丝帽、玻璃小瓶中加入8.76克乙二醇和1.24克3—异噻唑酮制备样品7—1。向一个30毫升玻璃、螺丝帽小瓶中加入9.84克乙二醇和0.16克3—异噻唑酮制备样品7—2。将小瓶加盖、摇动并贮存在40℃的烘箱中。样品7—1含有12%3—异噻唑酮乙二醇溶液，不含水或铜离子。样品7—2含有1.5%3—异噻唑酮并且不含水或铜离子。在不同时间分析这些样品，结果见表7。

表　7

样品	CMI剩余%			
	1周	2周	3周	4周
7-1	102	104	106	104
7-2	101	100	92	89

这些数据表明3—异噻唑铜类化合物的不含水的乙二醇溶液是稳定的。