INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) *Número de Publicação:* **PT 774207 E**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
A01N043/80 A C07D275/02 B

(12) ***FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO***

(22) *Data de depósito:* 1995.11.17

(30) *Prioridade:*

(43) *Data de publicação do pedido:*
1997.05.21

(45) *Data e BPI da concessão:*
2001.02.14

(73) *Titular(es):*
THOR GMBH
1,LANDWEHRSTRASSE, D-67346 SPEYER (ALLEMAGNE) DE

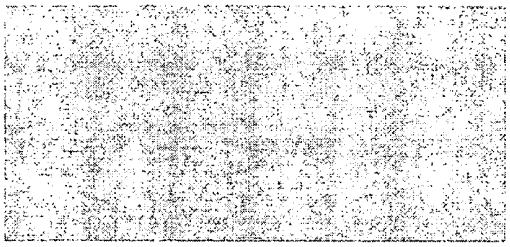
(72) *Inventor(es):*
RUDIGER BAUM DE

(74) *Mandatário(s):*
MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA
RUA CASTILHO 50, 5° AND. 1269-163 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES BIOCIDAS OU BIOESTÁTICAS DE 3-ISOTIAZOLINONAS

(57) *Resumo:*

PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES BIOCIDAS OU BIOESTÁTICAS DE 3-ISOTIAZOLINONAS



Campo das Cebolas - 1149 - 035 LISBOA
Telefs.: 21 888 51 51 / 2 / 3
Linha azul: 808 200 689
Fax: 21 887 53 08 - 886 00 66
E-mail: inpi @ mail. telepac. pt

INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA

FOLHA DO RESUMO

PAT. INV.	MOD. UTI.	MOD. IND.	DES. IND.	TOP. SEMIC.
X				

N.º Objectos ___ N.º Desenhos ___

N.º 774207 (11) DATA DO PEDIDO ___/___/___ (22)

CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (51)

REQUERENTE (71)
(NOME E MORADA)

THOR GMBH, alemã, industrial e comercial, com sede em Landwehrstrasse 1, 67346 Speyer, ALEMANHA

CÓDIGO POSTAL ____-___

INVENTOR(ES) / AUTOR(ES) (72)

RÜDIGER BAUM

REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE(S) (30)

DATA DO PEDIDO	PAÍS DE ORIGEM	N.º DO PEDIDO

FIGURA (para interpretação do resumo)

EPÍGRAFE (54)

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES BIOCIDAS OU BIOESTÁTICAS DE 3-ISOTIAZOLINONAS"

RESUMO (max. 150 palavras) (57)

NÃO ESCREVER NAS ZONAS SOMBREADAS

SOFTIP SOCIEDADE TIPOGRÁFICA, S.A.

D E S C R I Ç Ã O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES BIOCIDAS OU BIOESTÁTICAS DE 3-ISOTIAZOLINONAS"

Os biocidas são constituintes imprescindíveis em muitas misturas de substâncias químicas e materiais de utilização diária, tanto no campo industrial como também no campo não industrial. Os biocidas impedem que aquelas misturas de substâncias e materiais se deteriorem por acção de microorganismos e, deste modo, se tornem inutilizáveis. Simultaneamente, protegem também, por consequência, a saúde dos consumidores.

Os biocidas são necessários para a conservação, por exemplo, de produtos de limpeza, abrasivos, detergentes, meios de polimento, tintas, colas, grudes, papel, cartão, materiais têxteis, couro, fluidos de corte, fluidos para o trabalho de metais, emulsões de látex, plásticos, combustíveis, e água em circuitos de arrefecimento. O efeito dos biocidas, de harmonia com os objectivos da sua utilização, é conferir aos substratos tratados com os mesmos uma duração de vida consideravelmente mais longa, tanto em ambientes fechados, durante a armazenagem e o transporte, como também durante a utilização dos substratos.

As 3-isotiazolinonas são importantes substâncias com acção biocida, as quais reúnem em si as propriedades mais importantes de um biocida moderno. É de salientar em especial o espectro de acção muito vasto contra bactérias, fungos tipo bolores, leveduras e algas, assim como a sua fácil degradabilidade no ambiente. Consoante os substituintes na molécula da isotiazolinona, as isotiazolinonas distinguem-se na sua reactividade e, por conseguinte, também na sua acção e/ou são distintas na sua solubilidade.

A preparação das 3-isotiazolinonas é conhecida e pode ser realizada de acordo com diversas vias. Por exemplo, a Patente US-A-3 849 430 descreve duas alternativas. De acordo com a primeira alternativa uma ditiodiamida, por ciclização com um agente de halogenação, é transformada na correspondente 3-isotiazolinona. Assim, por exemplo, a partir da 3,3'-ditio-N,N'-dimetildipropionamida, por reacção com cloreto de sulfurilo, forma-se uma mistura de 5-cloro-2-metilisotiazolinona e 2-metil-3-isotiazolinona. De acordo com a segunda alternativa, em vez da ditiodiamida é utilizada uma mercaptoamida. Obtém-se então, simultaneamente, por exemplo, por reacção de N-metil-3-mercaptopropionamida com cloro elementar, uma mistura das duas 3-isotiazolinonas anteriormente citadas.

Em muitas aplicações é necessário formular as 3-isotiazolinonas em soluções. Como dissolvente serve de preferência a água, mas são também utilizados para o efeito dissolventes orgânicos polares, como álcoois. Algumas destas soluções de 3-isotiazolinonas podem evidenciar uma decomposição química das 3-isotiazolinonas logo durante a armazenagem e, por conseguinte, antes das sua utilização pretendida, o que tem como consequência uma redução da sua eficácia biocida.

A Patente EP-A-606 986 revela a utilização de sais de ferro para a estabilização de soluções aquosas de 3-isotiazolinonas. São também usados ácidos para impedir precipitações.

De acordo com a Patente US-A-3870795 este inconveniente pode ser remediado através da adição, às formulações, de nitratos metálicos ou de nitritos metálicos, para a estabilização química das 3-isotiazolinonas. No entanto, provou-se que este tipo de estabilização, no caso de algumas 3-isotiazolinonas susceptíveis de decomposição, não é suficiente. Podem ocorrer, nomeadamente, precipitações e perdas das substâncias activas e a utilização das soluções pode ser seriamente prejudicada. Isto pode ser evitado submetendo-se a uma estabilização adicional as referidas soluções de 3-isotiazolinonas estabilizadas com nitratos. De acordo com a Patente EP-B-95907 isto é conseguido, no

caso de uma mistura de 5-cloro-2-metil-3-isotiazolinona e de 2-metil-3-isotiazolinona, por um tratamento térmico durante 4 horas a 95°C.

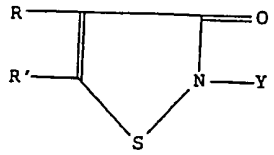
Verificou-se, no entanto, que este tratamento térmico também tem inconvenientes.

Por um lado, a temperatura relativamente alta no tratamento térmico da solução de 3-isotiazolinona origina que determinadas impurezas, que se formam como produtos secundários na preparação das isotiazolinonas e que ainda se encontram presentes na solução, sejam nitrosadas a nitrosaminas por intermédio do nitrato adicionado como estabilizador. Estas últimas são, no entanto, substâncias cancerígenas, que têm que ser evitadas em todos os casos. Aqueles produtos secundários ocorrem, sobretudo, na preparação da isotiazolinona a partir da correspondente ditiodiamida. Por outro lado, a temperatura relativamente alta no tratamento térmico também conduz a que uma parte da 3-isotiazolinona valiosa seja decomposta e, por conseguinte, fique perdida como substância activa na solução. Isto está ainda associado, adicionalmente, com o aparecimento de produtos secundários, em parte ainda desconhecidos, que prejudicam a qualidade da solução da 3-isotiazolinona.

A presente invenção resulta do problema de se revelar um processo para a preparação de composições biocidas ou bioestáticas melhoradas qualitativamente, que se encontram presentes em solução em água e/ou num dissolvente orgânico polar, e que contêm pelo menos uma 3-isotiazolinona. O método de estabilização utilizado neste caso não deve conduzir a qualquer perda de substância activa, ou apenas a uma perda muito reduzida, e as soluções obtidas devem possuir um teor reduzido de produtos secundários prejudiciais, cuja presença se possa manifestar também na forma de precipitados e de colorações das composições.

A presente invenção soluciona este problema através de um processo para a preparação de composições biocidas ou bioestáticas melhoradas qualitativamente, que

se encontram presentes em solução em água e/ou num dissolvente orgânico polar, e que contêm pelo menos uma 3-isotiazolinona de fórmula geral



na qual

Y representa um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo com 1 a 18 átomos de carbono, não substituído, um radical alcenilo ou alcinilo com 2 a 8 átomos de carbono, não substituídos ou substituídos por halogéneo, um radical cicloalquilo com 5 a 8 átomos de carbono, um radical aralquilo com 7 a 11 átomos de carbono, ou um radical arilo com 6 a 10 átomos de carbono, assim como

R e R' representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou um átomo de halogéneo, ou um radical C_1- a C_4-alquilo,

em que a 3-isotiazolinona é preparada de forma conhecida por si e em seguida é estabilizada por adição de um nitrato,

o qual é caracterizado pelo facto de

a mistura obtida na preparação da 3-isotiazolinona ser submetida, depois da adição do nitrato, a uma estabilização posterior, na qual é conservada a um valor de pH de 0,2 até 1,5 e a uma temperatura de, no máximo, 40°C, durante um período de tempo de, pelo menos, 48 horas, assim como por, em seguida, ser levada de novo a um valor de pH superior.

Na composição de acordo com a invenção pode estar presente, como dissolvente orgânico polar, por exemplo, um álcool, como um glicol, por exemplo, dietilenoglicol, dipropilenoglicol e 1,2-propilenoglicol.

A concentração de 3-isotiazolinona na composição de acordo com a invenção pode situar-se num amplo intervalo, por exemplo, num intervalo de 1 até 30% em peso, de preferência de 10 até 20% em peso.

A mistura obtida na preparação da 3-isotiazolinona é conservada, de preferência, a um valor de pH de 0,5 até 1,5, em especial de 0,8 até 1,2, e a uma temperatura de 0 até 40°C, em especial de 10 até 30°C, durante um período de tempo de 3 dias até 3 semanas, em especial de 1 a 2 semanas.

O processo de acordo com a invenção é especialmente vantajoso no caso da utilização com uma mistura que contém, como 3-isotiazolinona, a 5-cloro-2-metil-3-isotiazolinona e/ou 2-metil-3-isotiazolinona.

O processo de acordo com a invenção pode, no entanto, ser igualmente utilizado com êxito no caso de composições de outras 3-isotiazolinonas.

A aplicação do processo de acordo com a invenção é independente da via da preparação da 3-isotiazolinona. Esta substância activa pode ter sido obtida, por conseguinte, por exemplo, por ciclização de uma ditioamida ou de uma mercaptoamida, ou por qualquer outra via conhecida.

Através do processo de acordo com a invenção são estabilizadas soluções de 3-isotiazolinona sem que o tratamento térmico, comum até ao presente, tenha que ser realizado a temperaturas relativamente altas. O processo de acordo com a invenção tem, deste modo, a vantagem de não estar associado a qualquer perda de substância activa, ou, quando muito, a perdas muito reduzidas.

Através do impedimento da decomposição da 3-isotiazolinona no tratamento de estabilização posterior de acordo com a invenção é também evitada a formação dos correspondentes produtos de decomposição. Isto significa que as composições

preparadas de acordo com a invenção contêm, na totalidade, menos impurezas do que as respectivas composições conhecidas, depois do seu tratamento térmico.

A elevada pureza das composições obtidas de acordo com a invenção manifesta-se também no seu aspecto. As soluções, mesmo depois de uma armazenagem prolongada, estão ainda bastante ou totalmente límpidas, porque são completamente isentas de sedimentos, ou quase. Ao contrário destas, as soluções conhecidas, tratadas termicamente, formam um sedimento durante a sua conservação, caso não tenham sido misturadas com estabilizadores adicionais, por exemplo, com sais de cobre.

Também a cor das composições preparadas de acordo com a invenção reflecte a pureza melhorada. As composições são completamente incolores, ou quase, ao passo que as composições conhecidas, tratadas termicamente, são intensamente coradas.

Finalmente, o processo de acordo com a invenção, em comparação com o tratamento térmico conhecido (a quase 100°C), conduz naturalmente a uma economia de energia, porque na presente invenção é suficiente uma temperatura essencialmente mais reduzida, por exemplo, a temperatura ambiente.

O processo de acordo com a invenção presta-se em especial para a estabilização de 3-isotiazolinonas que, devido à sua via de preparação, contêm ainda impurezas originadas pela preparação.

Depois do tratamento posterior de estabilização de acordo com a invenção, nos intervalos de pH e temperatura indicados e durante o período de tempo mencionado, o valor do pH da solução de 3-isotiazolinona é de novo aumentado. Este valor final de pH depende dos fins de utilização para os quais a solução deverá ser colocada no mercado.

O exemplo elucida a invenção.

Todos os teores de substância activa indicados adiante foram determinados com o auxílio da cromatografia de líquido a alta pressão (HPLC). Os valores de quantidades em percentagem referem-se ao peso. A armazenagem das amostras foi realizada em frascos de vidro fechados hermeticamente.

Exemplo de preparação

Como material de partida foi preparada uma composição aquosa que continha, como substância activa, uma mistura de 5-cloro-2-metil-3-isotiazolinona e de 2-metil-3-isotiazolinona. As duas 3-isotiazolinonas foram obtidas de forma conhecida, de harmonia com a Patente US-A-3849430. Para o efeito a N-metil-3-mercaptopropionamida foi ciclizada com cloro elementar, em acetato de butilo como dissolvente, mediante a formação de 2-metil-3-isotiazolinona (MIT) e de 5-cloro-2-metil-3-isotiazolinona (CIT).

Os cloridratos destes produtos foram separados por filtração e tomados em água.

A solução obtida continha então as seguintes fracções quantitativas:

6,3% de MIT
17,3% de CIT.

Esta solução foi ajustada a um pH de 0,9 com uma suspensão aquosa de óxido de magnésio, mediante arrefecimento, a uma temperatura de 25 a 27°C, e em seguida foi misturada com nitrato de magnésio para a estabilização.

A solução obtida tinha um pH de 0,9 e era límpida, bem como quase incolor. Continha as seguintes substâncias:

3,98% de MIT
10,91% de CIT
15,80% de nitrato de magnésio

5,50% de cloreto de magnésio.

Esta solução serviu como material de partida para o exemplo seguinte e para os exemplos de comparação 1 a 3.

Exemplo

Uma parte da solução existente no final do exemplo de preparação foi estabilizada posteriormente por conservação durante duas semanas a 25°C, a um valor de pH de 0,9 e a uma temperatura de 25°C, em seguida foi ajustada a um pH de 2,9 com óxido de magnésio, e filtrada.

O teor de substância activa, o índice de cor (de acordo com Gardner), bem como o aspecto da solução assim obtida, imediatamente após o tratamento de estabilização de duas semanas, são indicados no quadro I a seguir.

Do quadro II depreende-se a estabilidade desta solução depois de uma conservação durante 14 dias a 54°C e, em alternativa, durante três meses a 20°C.

Além disso, a solução foi diluída com água até uma concentração, comum na prática comercial, de 1,5% de isotiazolinona. A estabilidade desta solução diluída pode ver-se no quadro III.

No quadro I a perda da substância activa é referida apenas à CIT. Neste caso 100% de CIT (sem perda de substância activa) correspondem à relação quantitativa de 10,91% de CIT na solução de partida, indicada no exemplo de preparação. É suficiente, nestas circunstâncias, ter em consideração apenas a CIT (e não também a MIT), porque a CIT, como substância activa biocida, é substancialmente mais activa do que a MIT, e também representa, na mistura MIT/CIT, aquele componente que necessita de uma estabilização especial.

Pelas mesmas razões, no quadro II o teor residual, em percentagem, da isotiazolinona na solução conservada, está também referido apenas à CIT.

Exemplo de comparação 1

Este exemplo de comparação ilustra o método de estabilização descrito na Patente US-A-3870795, isto é, a adição de um nitrato sem qualquer estabilização posterior.

Uma parte da solução existente no final do exemplo de preparação não foi submetida a nenhum outro tratamento de estabilização, mas, em vez disso, depois da preparação foi imediatamente ajustada a um pH de 2,9 com óxido de magnésio, bem como filtrada.

O teor de substância activa, o índice de cor, o aspecto e a estabilidade da solução foram determinados como no exemplo anterior. Os resultados são apresentados, de forma correspondente, nos quadros I, II e III.

Exemplo de comparação 2

Neste exemplo de comparação foi empregue o método de estabilização descrito na Patente EP-B-95907, isto é, a estabilização foi realizada por adição de um nitrato e por um tratamento térmico subsequente como estabilização posterior.

Uma parte da solução existente no final do exemplo de preparação foi imediatamente ajustada, depois da preparação, a um pH de 2,9 com óxido de magnésio, depois, para a estabilização posterior, foi aquecida a 95°C durante 4 horas, bem como, em seguida, arrefecida até à temperatura ambiente e filtrada.

O teor de substância activa, o índice de cor, o aspecto e a estabilidade da solução foram determinados como no exemplo anterior. Os resultados são apresentados, de forma correspondente, nos quadros I, II e III.

Exemplo de comparação 3

Este exemplo de comparação corresponde essencialmente ao exemplo de comparação 2, com a diferença de que a estabilização foi realizada por tratamento térmico a um valor de pH mais baixo.

Uma parte da solução existente no final do exemplo de preparação, depois da preparação foi imediatamente aquecida a 95°C durante 4 horas, para a estabilização, bem como, em seguida, ajustada a um pH de 2,9 com óxido de magnésio e filtrada.

O teor de substância activa, o índice de cor, o aspecto e a estabilidade da solução foram determinados como no exemplo anterior. Os resultados são apresentados, de forma correspondente, nos quadros I, II e III.

A partir dos exemplos de comparação 1 a 3 torna-se evidente que a estabilização apenas com o nitrato de magnésio conduz a um produto pouco corado, mas não muito estável. O tratamento térmico a 95°C melhora, de facto, a estabilidade, mas as consequências são uma coloração nítida, assim como uma perda de substância activa. Pelo contrário, o exemplo de acordo com a invenção não conduz nem a uma perda significativa de substância activa, nem a colorações, e o produto final possui também, ainda, uma estabilidade melhorada.

Quadro I

Comparação das soluções imediatamente após a sua preparação

	MIT %	CIT %	perda de CIT durante a estabilização posterior %	índice de cor (Gardner)	aspecto
Exemplo	3,94	10,85	0,6	1 – 2	límpida, quase incolor
ex. comp. 1	3,98	10,91	0,0	1 – 2	límpida, quase incolor
ex. comp. 2	3,87	10,15	6,9	5	límpida, cor amarelo marfim
ex. comp. 3	3,73	10,22	6,3	6	límpida, cor amarelo marfim

Quadro II

Estabilidade das soluções de isotiazolinona não diluídas

	resto de CIT após armazenagem 14 dias/54°C %	aspecto da solução após armazenagem 3 meses/20°C	índice de cor (Gardner) após armazenagem 3 meses/20°C
Exemplo	98,5	+	1 – 2
ex. comp. 1	85,3	–	2
ex. comp. 2	98,8	o	5
ex. comp. 3	98,2	o	6

+ = límpida, sem sedimento
o = levemente turva, com sedimentos
– = turva, com sedimentos

Quadro III

Estabilidade das soluções de isotiazolinona a 1,5%

	aspecto da solução após armazenagem 3 dias/20°C	14 dias/20°C	cor
exemplo	+	+	incolor
exemplo comp. 1	o	-	incolor
exemplo comp. 2	o	-	amarela
exemplo comp. 3	o	-	amarela

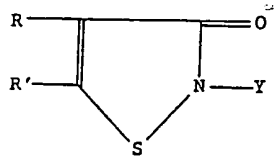
+ = límpida, sem sedimento
o = levemente turva, com sedimentos
– = turva, com sedimentos

Lisboa, 12 ABR. 2001

Dra. Maria Silvina Ferreira
Agente Oficial da Propriedade Industrial
R. Castilho, 201-3.º E - 1070-051 LISBOA
Telefs. 213 851 539 - 213 854 613

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de composições biocidas ou bioestáticas, qualitativamente melhoradas, que se encontram presentes em solução em água e/ou num dissolvente orgânico polar, que contêm pelo menos uma 3-isotiazolinona de fórmula geral



na qual

Y representa um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo com 1 a 18 átomos de carbono, não substituído, um radical alcenilo ou alcinilo com 2 a 8 átomos de carbono, não substituídos ou substituídos por halogéneo, um radical cicloalquilo com 5 a 8 átomos de carbono, um radical aralquilo com 7 a 11 átomos de carbono, ou um radical arilo com 6 a 10 átomos de carbono, assim como

R e R' representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou um átomo de halogéneo, ou um radical C_1- a C_4-alquilo,

em que a 3-isotiazolinona é preparada de forma conhecida por si e em seguida é estabilizada por adição de um nitrato,

caracterizado por

a mistura obtida na preparação da 3-isotiazolinona ser submetida, depois da adição do nitrato, a uma estabilização posterior, na qual é conservada a um valor de pH de 0,2 até 1,5 e a uma temperatura de, no máximo, 40°C, durante um período de tempo de, pelo menos, 48 horas, assim como por, em seguida, ser levada de novo a um valor de pH superior, para adaptar a mistura à sua finalidade de aplicação.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a estabilização posterior ser realizada a um valor de pH de 0,8 até 1,2 e a uma temperatura de 10 até 30°C, durante um período de tempo de 1 a 2 semanas.

3. Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por se utilizarem como 3-isotiazolinonas a 5-cloro-2-metil-3-isotiazolinona e/ou a 2-metil-3-isotiazolinona.

Lisboa, 12 ABR. 2001

Dra. Maria Silvina Ferreira
Agente Oficial de Propriedade Industrial
R. Castilho, [illegible] - 1070-051 LISBOA
Telefs. 213 801 805 - 213 854 613