

316/92

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



3,4-Diklór-anilid- és izotiazolon-származékokat tartalmazó
antimikróbás készítmények és eljárás alkalmazásukra

ROHM AND HAAS COMPANY, Philadelphia, Pennsylvania

Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1992. 03. 19.

62434

Elsőbbsége: 1991. 03. 20. (672 305)

Amerikai Egyesült Államok

K I V O N A T

A találmány tárgyát szinergetikus antimikróbás készítmények képezik, amelyek 2-alkil-3-izotiazolont és (II) általános képletű 3,4-diklór-anilidet - a képletben n értéke 1 vagy 2 - tartalmaznak szinergetikus hatást eredményező arányban.

A találmány kiterjed a készítmények alkalmazására is.
Kösz

XXXXXX

KÉPVISELŐ:

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

DANUBIA SZABADALMI ÉS

VÉDJEGY IRODA KFT

BUDAPEST

NSZOS

62434

AOIN 43/80

AOIN 37/22

3,4-Diklór-anilid- és izotiazolon-származékokat tartalmazó
antimikróbás készítmények és eljárásuk alkalmazása

ROHM AND HAAS COMPANY, Philadelphia, Pennsylvania

Amerikai Egyesült Államok

Feltalálók:

SHERBA Samuel Eugene, Willingboro, New Jersey

MEHTA Raj J., King of Prussia, Pennsylvania

Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1992. 03. 19.

Elsőbbsége: 1991. 03. 20. (672 305)

Amerikai Egyesült Államok

74639-5402-SZŐ/KmO



A találmány tárgyát antimikróbás hatású készítmények képezik.

A mikróbáknak különböző vizes rendszerekben, így látexekben, festékekben, bevonatokban, hűtővízrendszerekben, dekorációs készítményekben való jelenléte az ilyen rendszerek minőségének a romlását okozhatja. Így például a festett felületek mikróbák jelenlétének következtében rossz minőségűvé válnak, és így a kívánt célt nem valósítják meg; a hűtőtornyok a mikróbák beépülése révén hatásosságukból veszítenek, például algáknak a felületen való lerakódása révén, és ezáltal a torony hőátadó képessége csökken. A mikróbák által okozott minőségbeli romlás megakadályozása céljára különböző adalékanyagokat vagy adalékanyag-kombinációt építenek be ezekbe a rendszerekbe, amely anyagok antimikróbás hatásúak.

A különböző környezetekben mikróbák elpusztítására alkalmazott anyagok különbözőek lehetnek, ezek között vannak például klór-/bróm-vegyületek, glutáraldehid, izotiazolonok, szerves ón-készítmények, rézsók, kvaterner ammónium-vegyületek [SD STrauss és PR Puckorius, J. Power, S1 June 1984], valamint triazinok. Ezeknek az anyagoknak a hátránya azok toxicitása, pH- és hőmérsékletérzékenysége, korlátozott hatásossága, korlátozott kémiai stabilitása és/vagy összeférhetősége.

A helyettesített anilidek, így például a 3,4-diklór-propionaldehid ismert herbicid, de antimikróbás hatásáról nem ismert.

Az előzőekben a szokásos antimikróbás hatású vegyületek ismertetett hátrányainak tükrében szükség van sokkal hatásosabb



antimikróbás szerre, amely alacsonyabb adagolási mennyiségben sokkal hatásosabb, csökkenti a környezetszennyeződést, csökkenti a nem elpusztítandó organizmusokon kifejtett mellékhatást, így például halakon és kultúrnövényeken kifejtett mellékhatást.

Találmányunk tárgya eljárás mikróbák elpusztítására nagyon alacsony hatóanyag koncentrációval. Találmányunk tárgya továbbá olyan készítmények alkalmazása, amelyek kompatibilisek különböző mikrobaölő rendszerekkel. Találmányunk tárgyát képezi eljárás is mikróbák elpusztítására hűtőtornyokban, festékekben, hajóbevonatokban, permetező folyadékokban, úszómedencékben, bevonatokban, szálas anyagokban, bőrben, papírban, fában, fémfeldolgozó folyadékokban, kozmetikai készítményekben, tüzelőrendszerekben, gyógyászati készítményekben, anélkül, hogy káros illatú melléktermékek, elszíneződés, vagy egyéb hátrányos hatás jelentkezne a kezelt rendszeren.

A találmányunkat a következőkben mutatjuk be.

A találmányunk szerinti készítmény tartalmaz

- (A) egy (I) általános képletű 2-alkil-3-izotiazolon-származékot - a képletben Y jelentése C_5-C_{12} -alkil- vagy C_5-C_8 cikloalkilcsoport, X és X^1 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, vagy C_1-C_4 alkilcsoport - és
- (B) (II) általános képletű 3,4-diklór-anilidet - a képletben n értéke 1 vagy 2 -

és az (A) komponensnek a (B) komponenshez viszonyított aránya 1/10000 és 100/1, előnyösen 1/3300 és 1/10 közötti.



A találmányunk tárgyát képezi baktériumok, gombák, algák növekedésének a megelőzésére illetve megakadályozására szolgáló eljárás is, amelyet a szennyeződésre érzékeny helyen alkalmazunk, és az eljárás szerint az adott helyen vagy helyre az adott növekedés megakadályozásának szempontjából hatásos mennyiségben alkalmazzuk az előzőekben ismertetett készítményt.

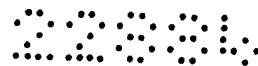
A találmányunk magában foglalja az előzőekben említett készítményt tartalmazó bevonó vagy impregnáló készítményeket, és hajóbevonatoknál alkalmazott készítményeket, valamint vonatkozik találmányunk az előzőekben említett készítménynek mikrobicid készítményként való alkalmazására.

Az (A) és (B) komponensek előzőekben definiált aránya mellett nem várt szinergetikus mikrobicid hatást mutat a két vegyület.

Előnyös izotiazolon-származék a 4,5-diklór-2-n-oktil-3-izotiazolon ($Y = n\text{-oktil}$, X és $X^1 = \text{klóratom}$), és a 2-n-oktil-3-izotiazolon ($Y = n\text{-oktil}$, X és $X^1 = \text{hidrogénatom}$).

Az olyan (II) általános képletű 3,4-diklór-anilidekkel szemben, ahol n értéke 1 vagy 2 (3,4-diklór-propionanilid és 3,4-diklór-butiranilid), azok a vegyületek, ahol n értéke 4 vagy nagyobb, nem alkotnak az (I) általános képletű izotiazolonokkal szinergetikus hatású készítményeket, számos ilyen készítményben a két komponens az antimikrobás hatás szempontjából kifejezetten antagonisztikus hatású (3-6. példák).

A találmányunk szerinti készítménnyel a bevonatoknak vagy impregnáló készítményeknek a mikrobás ellenállása megnövelhető a találmány szerinti készítménynek a bevonatba vagy az



impregnált felületbe való beépítésével, előnyösen mintegy 0,1 ppm és mintegy 2 %, különösen előnyösen mintegy 1 ppm és 1 %, legelőnyösebben mintegy 10 és 4000 ppm közötti koncentrációban.

A találmány szerinti alga-ellenálló bevonatok vagy impregnáló készítmények mintegy 0,1 ppm és mintegy 2 % antimikróbás készítményt, különösen mintegy 10 és 4000 ppm közötti mennyiségű ilyen készítményt tartalmaznak. A hajóbevonatoknál alkalmazott készítmények a találmány szerinti antimikróbás készítményt mintegy 1 és 10 % mennyiségben tartalmazzák a bevonó készítmény össztömegére vonatkoztatva.

Gyógyászati készítmények esetén, így például oldatoknál, krémeknél, kenőcsöknél, topikus kezelés alkalmazásával vagy pedig fémfeldolgozó folyadékoknál, szálak, bőr, papír vagy faanyagok védelme esetén a mikrobicid készítményt általában mintegy 0,1 ppm és mintegy 2 tömeg % mennyiségben adagoljuk. Vizes közegben, a mikróbás készítményt a vizes rendszerre számítva mintegy 0,1 ppm és 1 % közötti mennyiségben alkalmazzuk a felhasználási területtől függően, így például hűtővíztornyok esetén vagy papírfeldolgozási folyamatokban a mikrobicid készítményt mintegy 0,1 és 1000 ppm mennyiségben adagoljuk. Kozmetikai készítményekben, így arc- és kézkrémekben és tüzelőrendszerek kezelése esetén, így például gázolin, fűtőolaj esetén a mikrobicid készítményeket mintegy 0,1 ppm és mintegy 1 tömeg % közötti mennyiségben adagoljuk.

A találmányunk szerinti mikroba ellenálló készítményeket alkalmazhatjuk például stukkókban, tetőcserepekben, csempék-



ben, falakban az algák elleni védelem céljából; bevonatokban, a bevonat alatt lévő rétegeknek algáktól való védelmére; akváriumokban, haltenyésztő telepeken, ráktelepeken, puhatestűek és rákfélék tenyésztésénél az algák elpusztítására; vizes létesítmények, így úszómedencék, tavak esetén az algák elpusztítására; ipari és városi víztartályoknál algák elpusztítására; hulladéktelepeken; hidropónikus növénytermesztésnél, papírfeldolgozásnál, műanyagokban vagy műanyagoknál alkalmazott bevonatoknál algák elleni védelemre, valamint úszómedencék műanyagbevonatainak a védelmére algákkal szemben.

Előnyös antimikróbás készítmények azok, amelyekben az (A) komponensnek a (B) komponenshez való aránya mintegy 1:10000 és mintegy 100:1 közötti. Előnyös a mintegy 1:3300 és mintegy 1:10 közötti tömegarány. Különösen előnyös a mintegy 1:200 és mintegy 1:25 és mintegy 1:1000 és mintegy 1:10 közötti tömegarány, amely függ a speciális izotiazolontól/3,4-diklór-anilidtől.

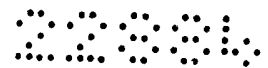
A következőkben a találmányunkat a nem korlátozó példákkal mutatjuk be.

Példák

A. Általános eljárás

A MIC-értékek a minimális gátló koncentrációt jelölik. Ez azt a legalacsonyabb hatóanyag-mennyiséget jelenti, amely szükséges ahhoz, hogy az adott organizmus növekedését gátolja.

A szinergetikus hatást két változó arányával határozzuk meg, amely nagyobb, mint a két változó összege. A szinergizmust F.C. Kull, P.C. Eisman, H.D. Sylwestrowicz és R.K. Mayer,



Applied Microbiology 9, 538 (1961) alapján a következők szerint definiáljuk:

$$\frac{Q_A}{Q_a} + \frac{Q_B}{Q_b} = \text{szinergetikus index (SI)}$$

ahol:

Q_A = az A vegyületnek egymagában történő alkalmazás esetén való olyan mennyisége, amely végpontot jelent (MIC)

Q_A = az A vegyületnek keverék formájában való alkalmazása során az a mennyiség, amely végpontot jelent (MIC)

Q_b = a B vegyületnek egymagában történő alkalmazás esetén való olyan mennyisége, amely végpontot jelent (MIC)

Q_B = a B vegyületnek keverék formájában való alkalmazása során az a mennyiség, amely végpontot jelent (MIC)

Az SI értékeket a következőként definiáljuk:

$SI > 1$ antagonisztikus hatás lép fel,

$SI = 1$ additív hatás lép fel

$SI < 1$ szinergetikus hatás lép fel.

A hatásossági vizsgálatokat különböző mikroorganizmusokon végeztük zsírsavakkal és izotiazolon-elegyekkel. A MIC vizsgálatokat mikrotiter lemez kísérletekben határoztuk meg. Ebben az eljárásban különböző koncentrációkat vizsgáltunk kétszeres hígításban az adott vegyületeknél 96 mélyedést tartalmazó műanyag mikrotiter lemezekben. Minden folyadékot kalibrált egy- vagy többcsatornás digitális pipettával mértünk ki. A vegyü-



letek hígítási sorozatát megfelelő oldószerben készítettük el, és vittük a tenyésztési közegre. Ezt követően hígításokat készítettünk a lemezeken a kívánt tenyésztési közeggel, a folyadék minden mélyedésben 100 μ l volt. Minden lemez mindkét vegyületet tartalmazta, azonos mennyiségű folyadékban két irányban a mikrotiter lemezen sorozatos különböző koncentrációkban. Minden lemez tartalmazott kontroll anyagot minden kombinációra (csak egyik komponenst), így a vegyületeknek a saját MIC értékeit is meghatároztuk.

B. Izotiazolon-vegyületek

Az izotiazolon vegyületek közül a következőket használtuk a példákban:

- 1) A izotiazolon: 4,5-diklór-2-n-oktil-3-izotiazolon
- 2) B izotiazolon: 2-n-oktil-3-izotiazolon

C. Anilid-származékok

Az A és B izotiazolon vegyületekkel kombinációban a következő (II) általános képletű 3,4-diklór-anilideket alkalmaztuk a mikrobicid hatás meghatározásánál:

- n = 1 (3,4-diklór-propionanilid, A anilid)
n = 2 (B anilid, 3,4-diklór-butiranilid)
n = 4 (C anilid)
n = 5 (D anilid)
n = 6 (E anilid)
n = 8 (F anilid)

1. példa

Aspergillus niger tiszta tenyészetét használtuk az A anilid (B vegyület) és az A izotiazolon (A vegyület) különböző kombinációi esetén határoztuk meg a MIC értékeket mikofil tenyésztési talajon.

<u>Qa</u>	<u>Qb</u>	<u>Qa/Qb</u>	<u>SI</u>
0	125 (Q _B)	0	1,0
0,31	64	1/206	0,75
0,62	32	2/98	0,75
0,62	16	4/96	0,63
0,62	8	7/93	0,56
0,62	4	13/87	0,53
1,25 (Q _A)	0	-	1,0

2. példa

Aspergillus niger tiszta tenyészetét használtuk, a B anilid (B vegyület) és az A izotiazolon (A vegyület) különböző kombinációi esetén határoztuk meg a MIC értékeket mikofil tenyésztési talajon.

<u>Qa</u>	<u>Qb</u>	<u>Qa/Qb</u>	<u>SI</u>
0	250 (Q _B)	-	1,0
0,62	125	1/195	0,75
1,25	62	2/98	0,75
1,25	31	4/96	0,63
2,5 (Q _A)	0	-	1,0

3. példa (összehasonlító)

Aspergillus niger tiszta tenyészetét használtuk, a C anilid (B vegyület) és az A izotiazolon (A vegyület) különböző kombinációi esetén határoztuk meg a MIC értékeket mikofil tenyésztési talajon.

Qa	Qb	Qa/Qb	SI
0	>1000 (Q _B)	-	1,0
10	500	2/98	>8
5	500	1/99	>4
10	250	4/96	>8
5	250	2/98	>4
10	125	7/93	>8
5	125	4/96	>4
2,5	125	2/98	>2
10	64	14/86	>8
5	64	7/93	>4
2,5	64	4/96	>2
1,25	64	2/98	>1
1,25 (Q _A)	0	-	1,0

4. példa (összehasonlító)

Aspergillus niger tiszta tenyészetét használtuk, a D anilid (B vegyület) és az A izotiazolon (A vegyület) különböző kombinációi esetén határoztuk meg a MIC értékeket mikofil tenyésztési talajon.

Qa	Qb	Qa/Qb	SI
0	>1000 (Q _B)	-	1,0
5	250	2/98	>2
5	125	4/96	>2
2,5	125	2/98	>1
5	64	7/93	>2
2,5	64	4/96	>1
5	32	14/86	>2
2,5	32	7/93	>1
2,5 (Q _A)	0	-	1,0

5. példa (összehasonlító)

Aspergillus niger tiszta tenyészetét használtuk, az E anilid (B vegyület) és az A izotiazolon (A vegyület) különböző kombinációi esetén határoztuk meg a MIC értékeket mikofil tenyésztési talajon.

Qa	Qb	Qa/Qb	SI
0	>1000 (Q _B)	-	1,0
10	500	2/98	>4
10	250	4/96	>4
5	250	2/98	>2
10	125	7/93	>4
5	125	4/96	>2
2,5	125	2/98	>1
10	64	14/86	>4
5	64	7/93	>2
2,5	64	4/96	>1
2,5 (Q _A)	0	-	1,0

6. példa (összehasonlító)

Aspergillus niger tiszta tenyészetét használtuk, az F anilid (B vegyület) és az A izotiazolon (A vegyület) különböző kombinációi esetén határoztuk meg a MIC értékeket mikofil tenyésztési talajon.

Qa	Qb	Qa/Qb	SI
0	>1000 (Q _B)	-	1,0
10	250	4/96	>4
10	125	7/93	>4
5	125	4/96	>2
10	64	14/86	>4
5	64	7/93	>2
10	32	24/76	>4
5	32	14/86	>2
2,5	32	7/93	>1
2,5 (Q _A)	0	-	1,0

7. példa

Aureobasidium pullulans tiszta tenyészetét használtuk, az A anilid (B vegyület) és az A izotiazolon (A vegyület) különböző kombinációi esetén határoztuk meg a MIC értékeket mikofil tenyésztési talajon, pH = 5,0.

<u>Qa</u>	<u>Qb</u>	<u>Qa/Qb</u>	<u>SI</u>
0	250 (Q _B)	-	1,0
0,16	125	1/3120	0,63
0,32	125	1/1560	0,75
1,25 (Q _A)	0	-	1,0

8. példa

Aureobasidium pullulans tiszta tenyészetét használtuk, az A anilid (B vegyület) és a B izotiazolon (A vegyület) különböző kombinációi esetén határoztuk meg a MIC értékeket mikofil tenyésztési talajon, pH = 5,0.

<u>Qa</u>	<u>Qb</u>	<u>Qa/Qb</u>	<u>SI</u>
0	250 (Q _B)	-	1,0
0,16	125	1/800	0,56
0,32	125	1/400	0,63
0,64	125	1/200	0,75
1,25	64	2/98	0,75
1,25	32	4/96	0,63
1,25	16	7/93	0,56
1,25	8	14/86	0,53
2,5 (Q _A)	0	-	1,0

Szabadalmi igénypontok

1. Készítmény, amely tartalmaz

- (A) egy (I) általános képletű 2-alkil-3-izotiazolon-származékot - a képletben Y jelentése C₅-C₁₂-alkil- vagy C₅-C₈ cikloalkilcsoport, X és X¹ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, vagy C₁-C₄ alkilcsoport - és
- (B) (II) általános képletű 3,4-diklór-anilidet - a képletben n értéke 1 vagy 2 -

és az (A) komponensnek a (B) komponenshez viszonyított aránya 1/10000 és 100/1, előnyösen 1/3300 és 1/10 közötti.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol az (A) komponens 4,5-diklór-2-n-oktil-3-izotiazolon és a (B) komponens 3,4-diklór-propionanilid és az (A) és (B) komponensek aránya 1/3300 és 1/10 közötti.

3. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol az (A) komponens 4,5-diklór-2-n-oktil-3-izotiazolon és a (B) komponens 3,4-diklór-butiranilid és az (A) és (B) komponensek aránya 1:200 és 1:25 közötti.

4. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol az (A) komponens 2-n-oktil-3-izotiazolon és a (B) komponens 3,4-diklór-propionanilid, és az (A) és (B) komponensek aránya 1:100 és 1:10 közötti.

5. Bevonó vagy impregnáló, illetve gyógyászati készítmény, amely 0,1 ppm és 2 tömeg % közötti előző igénypontok szerinti készítményt tartalmaz, illetve hajók

bevonásánál alkalmazható készítmény, amely 1- 10 tömeg % előző igénypontok bármelyike szerinti készítményt tartalmaz.

6. Eljárás baktériumok, gombák és algák növekedésének a megakadályozására, illetve meggátolására az általuk szennyezett területen, azzal jellemezve, hogy az adott helyre a növekedés gátlásának szempontjából hatásos mennyiségben az előző igénypontok bármelyike szerinti készítményt visszük ki.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, ahol az alkalmazás helye vizes közeg, tüzelőrendszer, kozmetikai készítmény, ahol a készítményt 0,1 ppm és 1 tömeg % közötti mennyiségben alkalmazzuk, vagy bevonó- vagy impregnáló készítmény, ahol a készítményt 0,1 ppm és 2 tömeg % közötti mennyiségben alkalmazzuk, vagy hajók bevonásánál alkalmazott készítmény, ahol a készítményt 1 - 10 tömeg % mennyiségben alkalmazzuk, vagy papírfeldolgozási eljárás, ahol a készítményt 0,1 ppm és 1000 ppm közötti mennyiségben alkalmazzuk, vagy hűtőtorony, ahol a készítményt 0,1 ppm és 1000 ppm mennyiségben alkalmazzuk, vagy fémfeldolgozásnál alkalmazott folyadék, topikusan alkalmazott gyógyászati készítmény, szál, bőr, papír vagy faanyag, ahol a készítményt 0,1 ppm és 2 tömeg % közötti mennyiségben alkalmazzuk.

8. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti készítmény alkalmazása mikrobicidként.

A meghatalmazott:

+1 db, 100 g
Léte

Q

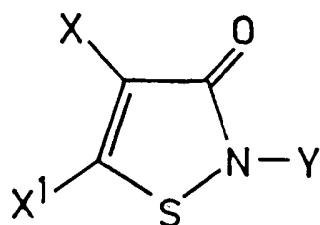
916/42



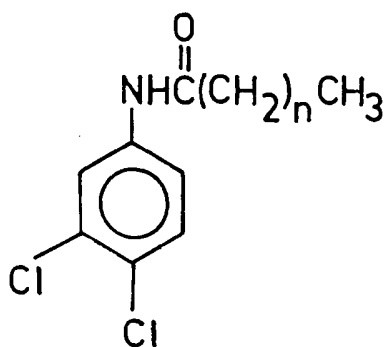
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

1/1

62434



(I)



(II)

De