

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



(10) ES	(11) NUMERO 426185	(12) A1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 22353/73	(32) FECHA 10 de Mayo de 1.973	(33) PAIS Inglaterra
--	-----------------------------------	-------------------------

(4) FECHA DE PUBLICIDAD	(5) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	(6) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
-------------------------	---	---------------------------------------

(54) TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPLEJO EQUIMOLAR DE 1,2-BENCISO TIAZOLIN-3-ONA/AMONIO CUATERNARIO.

(71) SOLICITANTE (ES) IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad británica
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Imperial Chemical House, Millbank, London, S.W.1., Inglaterra
--

(72) INVENTOR (ES) EDWARD GEORGE GAZZARD., MICHAEL SINGER
--

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET
--

BAD ORIGINAL

PATENTE DE INVENCION

ICI CASE Dxx26110 - SPAIN

=====

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPLEJO EQUIMOLAR DE 1,2-bencisotiazolin-3-ona/amonio cuaternario.

=====

Solicitante: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad británica, residente en Imperial Chemical House, Millbank, London, S.W.1., Inglaterra.

=====

Esta invención se refiere a un procedimiento para la producción de un complejo biocida equimolar de 1,2-bencisotiazolin-3-ona/amonio cuaternario.

La Memoria de la Patente del Reino Unido número

884.541 se refiere a un proceso para la protección de medios acuosos contra la infección por microorganismos, añadiendo al medio acuoso una 1,2-bencisotiazolin-3-ona que puede estar sustituida en el anillo de benceno por cloro o bromo, o sus sales.

5

También se sabe que tienen actividad biocida los compuestos de amonio cuaternario en los que al menos uno de los sustituyentes en el átomo de nitrógeno es un grupo alquilo de cadena larga o un grupo alquilfenoxietoxietilo.

10

Se ha comprobado ahora que algunos complejos de la 1,2-bencisotiazolin-3-ona y compuestos de amonio cuaternario son biocidas particularmente efectivos.

15

Según la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar un complejo biocida, que comprende hacer reaccionar en solución acuosa

(A) (i) Un compuesto de amonio cuaternario de fórmula general:



20

en la que R representa un grupo alquilo $C_{10}-C_{22}$ o un grupo alquilfenoxietoxietilo C_1-C_9 o un grupo fenoxietilo,

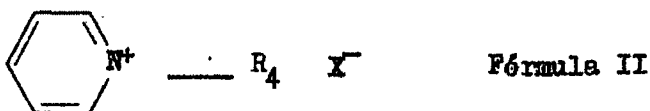
R_1 representa un grupo alquilo $C_{10}-C_{22}$, un grupo alquilo C_1-C_4 o un grupo bencilo,

25

R_2 y R_3 representan independientemente cada uno un grupo alquilo C_1-C_4 y

X^- representa un anión,

o (ii) un compuesto de amonio cuaternario con la fórmula general:



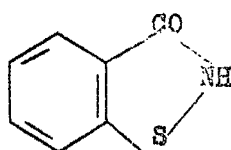
30

en la que R_4 representa un grupo alquilo $C_{10}-C_{22}$ sustituido a elección,

X^- representa un anión,

y en donde el núcleo heterocíclico puede estar fusionado con un núcleo benceno adyacente al átomo de nitrógeno y que puede llevar un sustituyente amino; con

(B) un compuesto de 1,2-bencisotiazolin-3-ona, sustituido o no sustituido, con la fórmula general



Fórmula III

en la que el núcleo de benceno puede llevar sustituyentes seleccionados entre los átomos de halógeno, los grupos alquilo C_1-C_4 , los grupos alcoxi C_1-C_4 , el grupo nitro y el grupo ciano.

Como ejemplo de los grupos alquilo que están representados por R y R_1 en los compuestos de la Fórmula I, pueden mencionarse el grupo dodecilo y el grupo hexadecilo.

Como ejemplo del grupo alquilfenoxietoxietilo que representa R, puede mencionarse el grupo p-octilfenoxietoxietilo.

Los grupos R_2 y R_3 pueden ser, por ejemplo, grupos etilo, propilo, isopropilo o butilo isómero, pero son preferentemente grupos metilo.

Los grupos R_4 en los compuestos de fórmula II pueden ser, por ejemplo, un grupo dodecilo o un grupo hexadecilo, y como ejemplo de un sustituyente que puede estar presente en el grupo R_4 , puede mencionarse un radical piridínico, sustituido o no sustituido, tal como se define en la Fórmula II.

Como ejemplos de los aniones que están representa-

dos por X^- pueden mencionarse los iones, cloruro, bromuro, acetato metosulfato.

5. Ejemplos específicos de los compuestos de amonio cuaternario de Fórmulas I y II son el cloruro de dodecibencildimetilamonio, el bromuro de hexadeciltrimetilamonio, el cloruro de hexadecilpiridinio, el acetato de 4-aminoquinaldinio-dodecilo, el cloruro de didecildimetilamonio y el cloruro de dioctildimetilamonio. El compuesto preferido es una sal de dodecil(lauril)bencildimetilamonio.
10. Como ejemplos de las 1,2-bencisotiazolin-3-onas que pueden emplearse junto con los compuestos de amonio cuaternario de las Fórmulas I y II, pueden mencionarse la misma 1,2-bencisotiazolin-3-ona y los derivados 5- y 6-cloro y 5-metilo de la misma.
15. La relación molar entre la 1,2-bencisotiazolin-3-ona sustituida o no sustituida, tal como anteriormente se ha descrito, y el compuesto de amonio cuaternario, en las composiciones de la presente invención, puede variar ampliamente, pero se encuentra en general en la gama de 1,0: 0,04
20. a 1,0: 1,0. La combinación del compuesto de amonio cuaternario y la bencisotiazolinona tiene una superior actividad biocida de la que cabría esperar como suma de las actividades de los componentes individuales.
25. Es preferible que la composición que comprende el compuesto de amonio cuaternario y la bencisotiazolinona se encuentre en forma de un complejo de los dos compuestos, en el que hay un grupo bencisotiazolinona por cada grupo de amonio cuaternario en el compuesto de amonio cuaternario.
30. Estos complejos, según la presente invención, pue-

den prepararse por mezcla de una solución de una sal de metal alcalino, preferentemente sodio, de la bencisotiazolona, con una solución acuosa del compuesto de amonio cuaternario, en proporciones estequiométricas. El complejo se separa y puede purificarse disolviéndolo en un disolvente orgánico, separando cualquier impureza insoluble, lavando la solución con agua, secando la solución y retirando el disolvente por evaporación o destilación a presión reducida.

Las composiciones biocidas de la presente invención encuentran aplicación como bactericidas y fungicidas, particularmente en medios acuosos, como por ejemplo, emulsiones agua-aceite, la preservación en el bote de pinturas y adhesivos a base de agua y en los sistemas de refrigeración por agua; también pueden utilizarse como fungicidas de las películas de pintura y para impedir los ataques fungicos a la madera. Las composiciones son también efectivas en presencia de compuestos aniónicos, como por ejemplo, jabón, que no son compatibles con los biocidas de amonio cuaternario solos.

Así pues, la presente invención proporciona también un procedimiento para proteger los medios acuosos contra la infección por micro-organismos, y controlar o impedir la proliferación de microorganismos en medios acuosos ya infectados por ellos, que comprende añadir al medio acuoso de 1 a 1.000 partes por millón de una composición biocida que comprende en mezcla un compuesto de amonio cuaternario y una 1,2-bencisotiazolin-3-ona, sustituida o no sustituida, tal como anteriormente se ha descrito.

Otra característica de la invención proporciona un procedimiento para la protección de películas de pintura

5. ra contra los ataques fúngicos, caracterizado por el hecho de que se añade a la pintura, antes de su aplicación a una superficie, una composición biocida que comprende una mezcla de compuesto de amonio cuaternario y una 1,2-bencisotiazolin-3-ona, sustituida o no sustituida, tal como anteriormente se ha descrito, en cantidades tales que proporcionen una concentración en la pintura de 500 a 10.000 partes por millón.

10. Otra característica más de la invención proporciona un procedimiento para la protección de la madera contra los ataques fúngicos, caracterizado por el hecho de que la madera se trata con una solución de una composición formada por una mezcla de un compuesto de amonio cuaternario y una 1,2-bencisotiazolin-3-ona, sustituida o no sustituida, tal como anteriormente se ha descrito, conteniendo la solución de 50 a 20.000 partes por millón de la composición.

15. El tratamiento de la madera puede ser por inmersión, por medio de brocha o pulverización con una solución de la composición, en cuyo caso la solución puede ser acuosa o sustancialmente acuosa. Por ejemplo, puede añadirse al agua una solución al 50% de la composición en propilenglicol, para proporcionar una solución sustancialmente acuosa del complejo con la fuerza necesaria. La madera así tratada puede entonces dejarse secar a las temperaturas normales o puede acelerarse el secado calentando la madera tratada durante algún tiempo a temperatura elevada, por ejemplo, hasta 25. 50°C durante varias horas.

30. Como alternativa, la madera puede tratarse por impregnación en vacío o a presión, en cuyo caso la composición puede aplicarse a partir de un medio no acuoso, por ejem

plo, un medio de hidrocarburo como por ejemplo tolueno, destilado ligero del petróleo, o mezclas de los mismos.

La invención se ilustra por los siguientes ejemplos, no limitativos, en los que las partes y porcentajes son en peso a menos que se indique de otro modo, siendo la relación entre partes en peso y partes en volumen como la del kilogramo con el litro.

Ejemplo 1

5. A 6,06 partes de 1,2-bencisotiazolin-3-ona se añaden 40,62 partes de una solución de hidróxido de sodio preparada disolviendo 2,056 partes de hidróxido de sodio en 50 partes de agua.

10. La mezcla se calienta hasta efectuar la solución y a continuación se añade, con agitación, 28,10 partes de una solución acuosa al 48,5% de cloruro de laurilbencildimetilamonio. Ocurre una separación inmediata de fases y el sistema de dos fases se calienta durante dos horas a 90-100°C.

15. La capa inferior (20,09 partes) se separa y se seca durante la noche en un horno de vacío a la temperatura ambiente. El producto se disuelve en 250 partes de benceno y la solución se calienta a reflujo utilizando un separador "Dean and Stark" para retirar el agua de la mezcla de reflujo. Se enfría y se filtra la solución de benceno. El filtrado se lava con 4 porciones separadas de 50 partes de agua y a continuación se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se retira por filtración y la solución de benceno se evapora hasta sequedad en vacío. El producto residual, 16,7 partes, contiene un 0,1% de ión cloruro y su espectro infrarrojo indica la presencia de
20. ambos componentes bencisotiazolin-3-ona y amonio cuaternario.
25.
30.

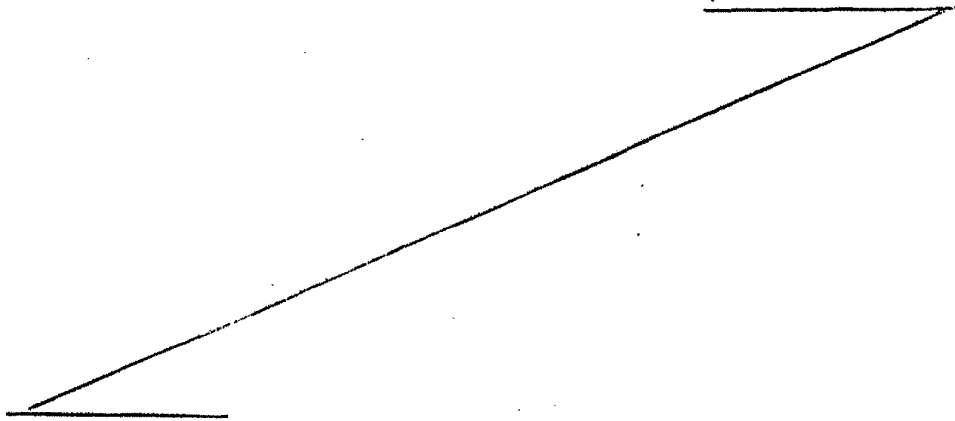
rio.

Ejemplo 2

5. Comparación entre la actividad bactericida de la 1,2-bencisotiazolin-3-ona (BIT) y el complejo formado con este último compuesto y el cloruro de laurilbencildimetilamonio (LEDAC).

10. 1 ml. de un cultivo en caldo durante la noche de la bacteria Pseudomonas aeruginosa se introduce en cada uno de unos volúmenes de 100 ml de las soluciones de prueba de los biocidas en matraces cónicos de 250 ml. a concentraciones de 1000, 500, 250 y 100 p.p.m. respectivamente.

15. Las soluciones de prueba se preparan a partir de una solución de 1,0 g del biocida en 100 ml de metanol/agua 1:1 v/v por dilución con agua para dar una solución de prueba de la concentración deseada. Así, una solución de prueba que contiene 1000 p.p.m. de biocida, contiene también un 5% de metanol, y a menores concentraciones de biocida proporcionalmente menos metanol. Cada cultivo se incuba entonces en un agitador giratorio a 25°C y las muestras se retiran después de 2 y 6 horas con el fin de determinar el número de células supervivientes. Los resultados son los siguientes:
- 20.



	Concentración de biocida (P.P.M.)	Células supervivientes después de:	
		2 horas	6 horas
5.	BIT 1000	8.0 x 10 ⁶	0
	500	> 3.0 x 10 ⁷	0
	250	> 3.0 x 10 ⁷	> 3.0 x 10 ⁷
	100	> 3.0 x 10 ⁷	> 3.0 x 10 ⁷
10.	Complejos equimolecu- lar de BIT y LBDAC 1000	0	0
	500	0	0
	250	0	0
	100	1.0 x 10 ³	0
15.	Control (sin biocida)	> 3.0 x 10 ⁷	> 3.0 x 10 ⁷
	Control (metanol acuoso al 5%)	> 3.0 x 10 ⁷	> 3.0 x 10 ⁷

Es evidente por lo anterior que el complejo tiene una actividad bactericida superior que la misma cantidad de 1,2-bencisotiazolin-3-ona sola.

20. El control de metanol acuoso al 5% representa la más elevada concentración de metanol de cualquiera de las pruebas, y demuestra que el metanol no tiene ningún efecto detectable en los resultados.

Ejemplo 3

25. Comparación entre la actividad fungicida de la 1,2-bencisotiazolin-3-ona (BIT) y el complejo de este último compuesto con el cloruro de laurilbencildimetilamonio (LBDAC).

30. Cuatro mallas de nylon de 1 cm de lado, contaminadas con un cultivo durante la noche de Aspergillus niger se introducen en volúmenes de 100 ml de las soluciones de

5. prueba de los biocidas en matraces cónicos de 250 ml, preparados como se describió en el Ejemplo 2. Cada cultivo se incubaba entonces en un agitador giratorio a 25°C. Dos cuadrados de nylon se retiran de cada matraz después de un tiempo de contacto de 3 horas y los cuadrados restantes a las 6 horas. Al retirarse de la solución, cada cuadrado de nylon se agita vigorosamente en 10 ml de agua estéril durante 5 minutos y se transfiere a un medio de agar de malta en un disco Petri. Este último se incubaba durante 3 días a 25°C, después de lo cual se determina la supervivencia o la muerte del micelio fúngico según la presencia o ausencia de crecimiento fúngico en el medio de agar de malta a partir de la malla de nylon. Los resultados son los siguientes:

15.		Concentración de biocida (p.p.m.)	Supervivencia de los hongos después de un tiempo de contacto de:	
			<u>3 horas.</u>	<u>6 horas.</u>
	BIT	1000	-	-
		500	-	-
		250	-	-
20.		100	+++	+++
	Complejo	1000	-	-
		500	-	-
		250	-	-
		100	-	-
25.	Control (sin biocida)		+++	+++
	Control (metanol acuoso al 5%)		+++	+++

30. En la anterior determinación cualitativa, +++ indica un desarrollo vigoroso mientras que - significa una

muerte total. Es evidente que el complejo tiene una mayor actividad fungicida que la 1,2-bencisotiazolin-3-ona sola.

Ejemplo 4

5.

Comparación entre la actividad bacteriostática y fungistática de la 1,2-bencisotiazolin-3-ona (BIT) y el complejo formado por este último compuesto y el cloruro de laurilbencidimetilamonio (LBDAC).

10.

La 1,2-bencisotiazolin-3-ona y el complejo se disuelven cada uno en un disolvente al 1:1 v/v de metanol/agua, y las soluciones se añaden al agar nutriente y al agar de malta para proporcionar concentraciones de 20, 40, 60, 80, 100 y 200 p.p.m. del ingrediente activo. Las bacterias de la prueba, Escherichia coli, Staphylococcus aureus y Pseudo-

15.

monas aeruginosa se inoculan por roce en la superficie del agar nutriente en discos Petri a las concentraciones anteriormente mencionadas. Los hongos de prueba, Altenaria tenuis, Pullularia pullulans, Chaetomium globosum, Polystictus versicolor, Trichoderma viride y Aspergillus niger se inocu-

20.

lan igualmente (inóculo de punto) en el medio de agar de malta. Los discos de agar nutriente se incuban durante 1 día a 37°C y los discos de agar de malta se incuban durante 7 días a 28°C, y después se examinan por si existe o no crecimiento. Los resultados son los siguientes:

25.

	<u>Concentración inhibidora mínima (p.p.m.) contra</u>		
	<u>Ps. aeruginosa</u>	<u>E. coli</u>	<u>Staph. aureus</u>
BIT	40	20	20
Complejo	100	20	20

	Concentración inhibidora mínima (p.p.m.) contra					
	<u>A. tenuis</u>	<u>P. pullulans</u>	<u>Ch. globosum</u>	<u>P. versicolor</u>	<u>T. viride</u>	<u>A. niger</u>
BIT	< 20	60	40	< 20	40	200
Complejo	< 20	< 20	< 20	< 20	40	60
5. LBDAC	80	< 20	200	< 20	200	> 200

Puede verse por lo anterior que la actividad fungis-
tática del complejo es, en general, algo superior que la de
cualquiera de los componentes del complejo utilizados solos.

Ejemplo 5

10. Comparación entre la actividad fungicida de la 1,2-
bencisotiazolin-3-ona (BIT) sola y junto con los compuestos
catiónicos cloruro de laurilbencildimetilamonio (LBDAC), bro-
muro de cetiltrimetilamonio (CTAB) y cloruro de cetilpiridinio
(CPC), aducto no-iónico de nonilfenol con 8 moles de óxido
15. de etileno y dioctilsulfosuccinato de sodio aniónico (SDSS).

- Unas mallas de nylon esterilizadas de 1 cm de lado
en agar de malta se siembran con una suspensión de esporas de
Aspergillus niger y se incuban durante 24 horas a 25°C, después
de lo cual la malla se cubre con micelio fúngico cuando aún
20. no ha comenzado la formación de esporas. Cada composición bio-
cida de prueba se prepara a la concentración requerida en un
volumen de 100 ml de agua en un matraz cónico de 250 ml. Gua-
tro cuadrados sembrados con hongos se transfieren a cada matraz
y los matraces se hacen entonces girar en una agitadora orbi-
25. tal. A las tres horas se retiran dos mallas de cada matraz y
las dos mallas restantes a las 6 horas de incubación. Cada ma-
lla se agita vigorosamente en 15 ml de agua estéril antes
de ser transferida a un disco de agar de malta. Este último
se incuba durante 3 días a 25°C, después de lo cual se exa-
30. minan las mallas de nylon por si existe o no crecimiento fúngi-

co. Una muerte completa del micelio fúngico queda demostrada por la ausencia de cualquier crecimiento en la malla de nylon o alrededor de la misma en el disco de agar de malta.

Los resultados son los siguientes:

		<u>Supervivencia de los hongos después de un tiempo de contacto de</u>	
		<u>3 horas.</u>	<u>6 horas.</u>
	<u>Biocida (p.p.m.)</u>		
	Control (sin biocida)	+++	+++
10.	BIT [⊗] (1000)	+++	+
	BIT [⊗] (100)	+++	+++
	BIT (100) + LBDAC (20)	-	-
	BIT (100) + LBDAC (10)	+	-
	BIT (100) + CTAB (20)	+	-
15.	BIT (100) + CTAB (10)	++	-
	BIT (100) + CPC (20)	++	-
	BIT(100) + CPC (10)	++	+
	BIT (100) + <u>aducto</u> (10)	+++	+++
	BIT (100) + SDSS (10)	+++	+++
20.	LBDAC (20)	+++	+++
	CTAB (20)	+++	+++
	CPC (20)	+++	+++
	Aducto (10)	+++	+++
	SDSS (10)	+++	+++

25. [⊗] En este caso, la BIT se utilizó en forma de una solución de BIT (33,3%) en etilendiamina (24,0%) y agua (42,7%) (porcentajes en peso).

30. En la tabla anterior, +++, ++ y + indican un desarrollo vigoroso, un desarrollo moderado y un desarrollo ligero, respectivamente, y - indica la muerte total.

Estas pruebas demuestran que, en presencia de los compuestos catiónicos cloruro de laurilbencildimetilamonio, bromuro de cetiltrimetilamonio y cloruro de cetilpiridinio, la 1,2-bencisotiazolin-3-ona es más eficaz como fungicida que cuando se utiliza sola. Es también evidente que el aducto no-iónico de nonilfenol-óxido de etileno y los surfactantes aniónicos de dioctilsulfosuccinato de sodio no tienen un efecto similar a la 1,2-bencisotiazolin-3-ona.

5.

El experimento que se describe a continuación muestra con mayor detalle el efecto obtenido utilizando la 1,2-bencisotiazolin-3-ona y el cloruro de laurilbencildimetilamonio en combinación. Todos los demás detalles son como anteriormente se ha descrito.

10.

Supervivencia de los hongos después de un tiempo de contacto de:

15.

Biocida (p.p.m.)	1 hora.	2 horas.	4 horas.	6 horas.
BIT* 1000	+++	+	+	-
500	+++	+++	+++	+++
100	+++	+++	+++	+++
50	+++	+++	+++	+++
LBDAC 50	+++	+++	+++	+++
20	+++	+++	+++	+++
10	+++	+++	+++	+++
BIT(100) + LBDAC(20)	+++	+	-	-
BIT(100) + LBDAC(10)	+++	+++	-	-
BIT (50) + LBDAC(10)	+	+	+	-

20.

25.

* La BIT se utilizó en este caso en forma de una solución en etilendiamina acuosa, como se describió en la primera parte de este ejemplo.

30.

Ejemplo 6

Comparación de la actividad bactericida de la 1,2-bencisotiazolin-3-ona (BIT) sola y junto con cloruro de laurilbencildimetilamonio (LBDAC), aducto de nonilfenol con 8 moles de óxido de etileno y dioctilsulfosuccinato de sodio (SDSS).

Se preparan soluciones biocidas de prueba a la concentración requerida en volúmenes de 100 ml de agua en matraces cónicos de 250 ml. El control consistía en 100 ml de agua estéril. Se transfiere a cada matraz una suspensión de 1 ml de un cultivo de 24 horas de Pseudomonas aeruginosa, incubándose entonces los matraces a 25°C en una agitadora orbital. Los números de bacterias supervivientes se determinan a las 1, 2 y 6 horas. Los resultados son los siguientes:

Supervivencia de bacterias (recuento por ml.) después de:

<u>Biocida (p.p.m.)</u>	<u>1 hora</u>	<u>2 horas</u>	<u>6 horas</u>
BIT [⊗] (1000)	> 300 x 10 ⁵	> 300 x 10 ⁵	< 10
BIT [⊗] (100)	> 300 x 10 ⁵	> 300 x 10 ⁵	> 300 x 10 ⁵
LBDAC (10)	30 x 10 ⁵	42 x 10 ⁴	120 x 10 ³
Aducto.(10)	> 300 x 10 ⁵	> 300 x 10 ⁵	> 300 x 10 ⁵
SDSS (10)	> 300 x 10 ⁵	> 300 x 10 ⁵	> 300 x 10 ⁵
BIT(100) + LBDAC (10)	110 x 10 ⁴	57 x 10 ³	< 10
BIT(100) + Aducto (10)	> 300 x 10 ⁵	> 300 x 10 ⁵	> 300 x 10 ⁵
BIT(100) + SDSS (10)	> 300 x 10 ⁵	> 300 x 10 ⁵	> 300 x 10 ⁵
Control.	> 300 x 10 ⁵	> 300 x 10 ⁵	> 300 x 10 ⁵

⊗ La BIT se utilizó en este caso en forma de una solución en etilendiamina acuosa, tal como se describió en la primera parte del ejemplo 5.

La combinación bencisotiazolona-cloruro de laurilben

cildimetilamonio, en la proporción de 100 ppm: 10 ppm muestra actividad después de 6 horas, mientras que las demás combinaciones no lo hacen, y es tan activa como 1000 ppm de la bencisotiazolona sola.

5. Ejemplo 7

Comparación de la 1,2-bencisotiazolin-3-ona (IBT) y su complejo con cloruro de laurilbencildimetilamonio (LBDAC) como fungicidas de películas de pintura.

10. Los biocidas de prueba se mezclan en una pintura en emulsión para proporcionar las concentraciones (p/p) en la pintura húmeda que se muestran a continuación. Como control se utiliza un fungicida comercialmente disponible, el 2-(4'-tiazolil)-bencimidazol. La pintura del bote se guarda entonces a 50°C durante 2 semanas con el fin de simular un almacenamiento prolongado. La pintura tratada se aplica a un lado
15. de un papel de filtro de 5,5 cm de diámetro, y a las 24 horas se aplica al mismo lado una segunda capa de pintura.

Una segunda serie de papel de filtro recubierto con dos capas de pintura tratada se somete a un procedimiento de meteorización consistente en un periodo de lixiviación de 24
20. horas en una cabina standard de pulverización (BS 3900 F4) y calentamiento durante 24 horas en un horno a 65°C.

Los papeles de filtro se transfieren entonces a agar de malta en un disco Petri (con el lado de la pintura hacia
25. arriba) y se inoculan con uno de los dos hongos de prueba, el Pullularia pullulans y Alternaria tenuis. El inóculo consiste en una suspensión visible del organismo de prueba extendido sobre el papel de filtro pintado y el borde circundante de agar en el disco Petri. Las películas de pintura inoculadas se incuban a 25°C durante 5 días después de lo cual se exa-
30.

minan los papeles de filtro por si existe o no crecimiento fúngico. Los resultados son los siguientes:

5. Compuesto (p.p.m.)	Nivel inhibitor mínimo de biocida en la película de pintura después de			
	Almacenamiento		Meterorización	
	Alt. tenuis	P.Pullulans	Alt.tenuis	P.Pullulans
Complejo de BIT y LBDAC (1000,3000)	1000	1000	3000	1000
10. BIT (500,1000, 2000,3000)	500	500	3000	3000
2-(4'-tiazolil) bencimidazol (1000, 3000)	3000	1000	3000	1000

15. Dado que sólo una tercera parte del peso del complejo es BIT, es evidente que la BIT es más activa como fungicida de película de pintura cuando se encuentra en forma de su complejo con el LBDAC que cuando se utiliza sola.

Ejemplo 8

20. La actividad del complejo 1,2-bencisotiazolin-3-ona (BIT) cloruro de laurilbencildimetilamonio (LBDAC) como agente antifúngico para impedir el crecimiento de hongos celulolíticos en la madera.

25. Se pulverizaron unas placas de agar de malta con una suspensión de Polystictus versicolor o Chrysosporium lignorum. Tres bloques cúbicos de madera de haya (1 cm de lado) se empaparon durante 5 minutos en una solución acuosa al 0,3% p/v del complejo BIT/LBDAC (es de cir, conteniendo 0,3 g de complejo en una solución de 100 ml; preparada añadiendo una solución al 50% del complejo en propilenglicol a agua), se secaron a

30.

50°C durante 4 horas y se equilibraron a temperatura ambiente durante 20 horas.

5. Una malla de PV 900 [Cloruro de poli(vinilo)] que había sido empapada previamente en etanol al 70% durante 36 horas y dejado a secar, se transfirió a la superficie del agar inoculado en cada placa. Los tres bloques de madera de haya tratados con biocida fueron colocados sobre la malla y se inocularon a 25°C durante tres semanas. A continuación se examinaron los bloques por si existía o no crecimiento fúngico.

10. Los resultados son los siguientes:

<u>Tratamiento:</u>	<u>Crecimiento en los bloques de haya de</u>	
	<u>Polystictus versicolor</u>	<u>Chrysosporium lignorum</u>
Control (sin biocida)	+++	++
15. Complejo BIT/LBDAC solución al 0,3%	-	-

Explicación: +++ indicado desarrollo o crecimiento.

++ indica desarrollo moderado.

- indica ningún desarrollo (muerte total).

20. Es evidente por estos resultados que el complejo BIT/LBDAC, a las concentraciones anteriormente mencionadas, impide el desarrollo de los hongos en la madera de haya.

Ejemplo 9

25. Efecto del complejo BIT/LBDAC en el retraso de la oxidación del nitrito por Nitrobacter en un sistema modelo de torre de refrigeración.

30. Se construyó un modelo de un sistema de torre de refrigeración, formado por un bastidor de madera que soportaba 6 tablonces de madera, montándose el bastidor sobre un depósito con 10 litros de agua conteniendo nitrato sódico como in-

hibidor de la corrosión. El agua se contaminó a continuación con 1 g de lodo de torre de refrigeración que se sabía contenía Nitrobacter, dirigiéndose el agua del depósito hacia la parte superior de los tablonos de madera por medio de una bomba Churchill, de forma que el agua se deslizara por los tablonos y volviera al depósito. Si no se añadía biocida al agua, los tablonos de madera quedaban colonizados por un limo conteniendo Nitrobacter que rápidamente oxida el nitrito a nitrato.

5.

10.

A principio, la velocidad de pérdida de nitrito del sistema se determinó en ausencia de biocida tomando muestras del agua y analizando el contenido en nitrito. A continuación se ajustó el nivel del nitrito a una concentración superior, antes de añadir al agua 150 ppm del complejo BIT/LBDAC. El

15.

agua de la "torre de refrigeración" se hizo entonces circular durante el periodo necesario hasta que se redujo apreciablemente la concentración de nitrito, se drenó el agua del sistema y se añadió agua fresca conteniendo nitrito. Antes de añadir el siguiente biocida de la prueba, se comprobaba la ve-

20.

locidad de pérdida del nitrito del sistema libre de biocida, para asegurarse de que se había normalizado la actividad de oxidación del nitrito, es decir, que todos los biocidas se compararon consecutivamente en el mismo sistema.

Los resultados son los siguientes:

25.

Biocida y concentración añadida al agua inicialmente	Tiempo de circulación(días)	Nivel de nitrito detectado en el agua (ppm)
Control (sin biocida)	0	965
	2	450
	4	517
	8	316
LBDAC, 250 ppm.	0	494
	2	550

30.

	LBDAC, 250 ppm.	3	496
		6	550
		7	470
		8	470
		10	522
		14	360
		17	317
5.	Hidrocloruro de poli (hexametilénbiguanida) 85 ppm.	0	840
		4	705
		11	260
		18	125
		25	0
	Complejo BIT/LBDAC, 150 ppm.	0	690
		2	752
		5	710
10.		9	655
		16	580
		23	730
		51	538
		58	580

Estos resultados indican que en las condiciones experimentales el complejo BIT/LBDAC es notablemente más eficaz que el LBDAC solo o el hidrocloreuro de poli(hexametilenbiguanida) (un bactericida conocido). Mientras que estos dos compuestos mantuvieron el nivel inicial de concentración de nitrito durante aproximadamente 10 y 4 días, respectivamente, no hubo ninguna disminución significativa en el nivel de nitrito del agua tratada con el complejo BIT/LBDAC después de 58 días.

20. Ejemplo 10

Eficiencia del complejo BIT/LBDAC para retardar la oxidación del nitrito por el Nitrobacter en una torre de enfriamiento.

25. Para esta prueba se utilizó un sistema de torre de enfriamiento totalmente de madera, con 112.500 litros de capacidad y una temperatura máxima de 32°C. Antes de añadir el biocida, se purgó el agua de enfriamiento de manera que la adición de nitrito para dar una concentración de 500 ppm de los sólidos totales disueltos no fuera superior a 1000 ppm.

30.

El biocida (complejo BIT/LBDAC) se añadió en las tolvas de distribución en la parte superior de la torre para dar una concentración inicial de 150 ppm de ingrediente activo.

5. La dosis simple de biocida controló la actividad microbiana y por consiguiente impidió satisfactoriamente la pérdida de nitrito del sistema por un periodo de hasta 8 semanas. La comparación con los compuestos de amonio cuaternario demostró que el complejo BIT/LBDAC proporciona protección durante un tiempo al menos siete veces superior a 250 ppm de LBDAC solo.

Ejemplo 11

En esta prueba, se compararon las actividades bactericidas de combinaciones de BIT con LBDAC o Dequadin.

Los resultados son los siguientes:

15.	Biocida	Bacterias supervivientes (células por ml) después de 3 horas de tiempo de contacto
	Control (sin biocida)	$1,73 \times 10^7$
	BIT, 200 ppm.	$8,0 \times 10^8$
	LBDAC, 20 ppm.	$8,3 \times 10^3$
	Dequadin, 20 ppm.	$1,0 \times 10^3$
20.	BIT (100) + LBDAC (10)	< 10
	BIT (100) + Dequadin (10)	$2,8 \times 10^2$

Todas las concentraciones hacen referencia al ingrediente activo.

25. El sinergismo mostrado por la BIT y el LBDAC actuando juntos puede verse claramente. También se observa un orden menor de sinergismo entre la BIT y el Dequadin.

Ejemplo 12

30. En esta prueba, se compararon combinaciones de BIT y Domiphen, BIT y Dequadin, y BIT y Phermeride en cuanto a su

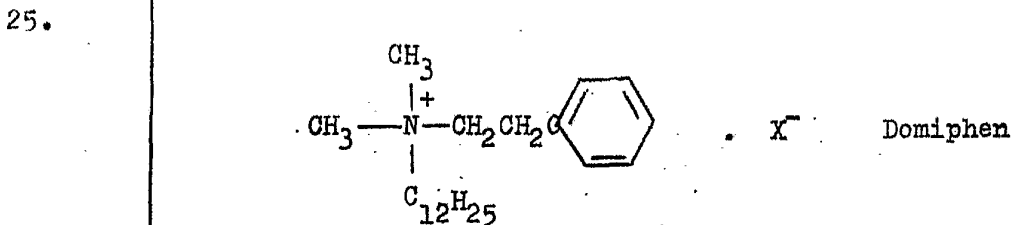
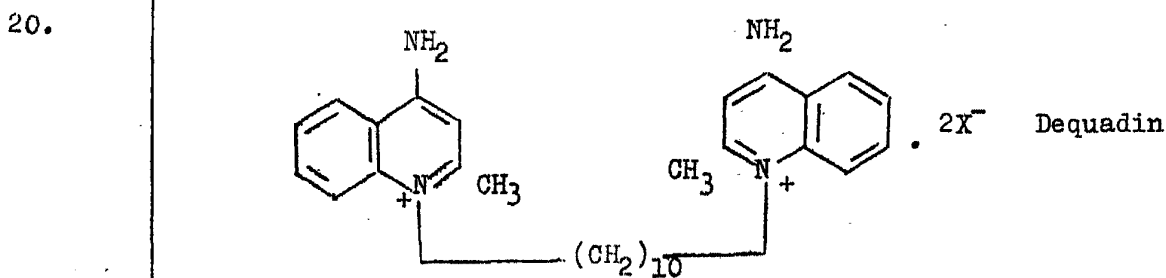
actividad fungicida contra el Aspergillus niger, siendo el procedimiento de prueba el descrito en el Ejemplo 5.

Los resultados son los siguientes:

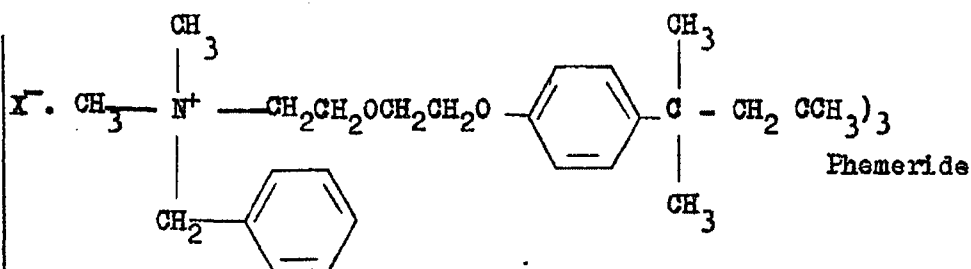
5.	Biocida	Supervivencia de los hongos después de periodos de contacto de	
		3 horas.	6 horas.
	Control (sin biocida)	+++	+++
	BIT, 100 ppm.	+++	+++
	Dequadin, 20 ppm.	+++	+++
10.	Domiphen, 20 ppm.	+++	+++
	Phemeride, 20 ppm.	+++	+++
	BIT (100) + Dequadin (10)	+++	-
	BIT (100) + Domiphen (10)	+++	-
	BIT (100) + Phemeride (10)	+++	+

15. Estos resultados indican la presencia de una actividad sinérgica entre la BIT y el Dequadin, la BIT y el Domiphen, y, en menor medida, entre la BIT y el Phemeride.

El Dequadin, el Domiphen y el Phemeride (marcas registradas) son todos compuestos de amonio cuaternario con aplicaciones farmacéuticas, y con las estructuras siguientes:



30.



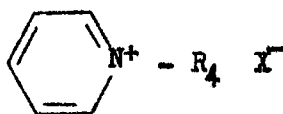
10 Describa concisamente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

15 REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar un complejo equimolar de 1,2-bencisotiazolin-3-ona/amonio cuaternario, caracterizado porque comprende hacer reaccionar (A) un compuesto elegido entre: (i) un compuesto de amonio cuaternario de fórmula general:

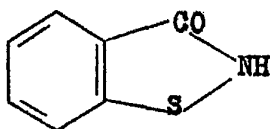


25 En la que R representa un grupo alquilo C₁₀-C₂₂, un grupo alquifenoxietoxietilo C₁-C₉ o un grupo fenoxietilo; R₁ representa un grupo alquilo C₁₀-C₂₂, un grupo alquilo C₁-C₄ un grupo bencilo; R₂ y R₃ representan, independientemente, un grupo alquilo C₁ - C₄; y X⁻ representa un anión; (ii) un compuesto de amonio cuaternario de fórmula general



Fórmula II

5 en la que R_4 representa un grupo alquilo $C_{10}-C_{22}$ sustituido a elección; X^- representa un anión; y el núcleo heterocíclico puede funcionar con un núcleo benceno adyacente al átomo de nitrógeno y que puede llevar un sustituyente amino; con (B) un compuesto de 1,2-bencisotiazolin-3-ona, sustituido o no sustituido, de fórmula general



Fórmula III

10 en la que el núcleo de benceno puede llevar sustituyentes seleccionados entre los átomos de halógeno, los grupos alquilo C_1-C_4 , grupos alcoxi C_1-C_4 , el grupo nitro y el grupo ciano.

15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa con una relación molar entre la 1,2-bencisotiazolin-3-ona, sustituida o no sustituida, y el compuesto de amonio cuaternario, del orden de 1:0,04 a 1:1.

20 3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se hacen reaccionar 1,2-bencisotiazolin-3-ona sin sustituir, con un compuesto de dodecibencildimetilamonio.

25 4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar una solución acuosa de una sal de metal alcalino de la 1,2-bencisotiazolin-3-ona con una solución acuosa del compuesto de amonio cuaternario, en proporciones estequiométricas.

5. Procedimiento para preparar un complejo equimolar de 1,2-bencisotiazolin-3-ona/amonio cuaternario, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 25 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid,
3 MAYO 1976
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,

J. GOMEZ ACEBO Y SODIA
p.p. Firmado: L. Gola Fernández

