



19 ES	11	NUMERO	10 A 1
	21	452.679	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		23.10.76	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
625.741	24.10.75	Estados Unidos

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07F; A01N	

64 TITULO DE LA INVENCION
"PROCESO DE PREPARACION DE UNA COMPOSICION ANTIMICROBIANA"

71 SOLICITANTE (S)
CHAPMAN CHEMICAL COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
416 East Brooks Road.- MEMPHIS, TENNESSEE 38109 (U.S.A.)

72 INVENTOR (ES)
MICHAEL HOWARD WEST, FRITZ JOHN NAGEL

73 TITULAR (ES)
CHAPMAN CHEMICAL COMPANY

74 REPRESENTANTE
D. J. ISERN CUYAS, Abogado y Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

MEMORIA DESCRIPTIVA

- El objeto de esta invención es el de proporcionar un agente antimicrobiano que sea efectivo contra extensos grupos de microorganismos y, de acuerdo con una realización preferida,
5. uno que tenga baja toxicidad para la vida de los animales y de las plantas. Esencialmente, este objeto va acompañado por la formación de un compuesto arilo disustituido en el que el primer sustituyente es un grupo oleofílico adaptado para penetrar los soportes lipoides de las microcélulas y el segundo susti-
10. tuyente es un grupo hidrofílico el cual se ha coordinado un agente antimicrobiano. Mediante la coordinación del agente antimicrobiano con el compuesto arilo disustituido, se ha observado un efecto sinérgico en el que se ha marcado un incremento de la actividad microbicida del agente antimicrobiano
15. tan elevado que solo puede ser descrito por la contribución de cualesquiera propiedades antimicrobianas del compuesto arilo disustituido. Puesto que el agente antimicrobiano se ha coordinado con el sustituyentes hidrofílico, el agente antimicrobiano es solubilizado sobre una base molecular, Mediante
20. la coordinación del agente antimicrobiano con el compuesto erilo, el agente antimicrobiano puede ser llevado con el compuesto y de este modo ser equilibrado para entrar en una célula cuando su membrana protectora es rota por el ataque combinado de los sustituyentes hidrofílico y oleofílico del compuesto
25. arilo.
- El vínculo de coordinación entre el compuesto arilo disustituido y el agente antimicrobiano puede ser roto por medios convencionales tales como la formación de un compuesto insoluble o no ionizable de cualquiera de los dos compo-
30. nents de coordinación. Es deseable a veces la protección contra

tal rotura del vínculo por medios tales como un ajuste del pH o quelación de iones indeseables.

5. Para la protección de ciertos sustratos, actualmente - puede resultar deseable, sin embargo, permitir que este vínculo de coordinación rompa durante o después del tratamiento del sustrato. Esto ocurre en el tratamiento de la madera, por ejemplo, de modo que una vez depositado en la madera, el agente antimicrobiano cambie de ser soluble en agua a ser insoluble en agua, reteniendo por lo tanto una lata actividad residual. En este caso, el vínculo de coordinación inicial ha servido para un propósito muy usual al permitir que el agente antimicrobiano sea depositado dentro y sobre la madera, sobre una base molecular.

El sustituyente oleofílico

15. El sustituyente oleofílico de la composición de esta invención deberá tener un grado de compatibilidad estereoquímica con la estructura de la membrana semipermeable de la célula. Una estructura común de acuerdo con este criterio consiste en un hidrocarburo de cadena simple esencialmente insustituída que posea una longitud tal que sea insignificante con respecto al espesor de la pared de la célula. Esto requiere generalmente, como mínimo, una cadena alquilo como con alrededor de seis átomos de carbono en ella. Por otra parte, la cadena alquilo no deberá ser demasiado larga. Puesto que la libertad de movilidad de una cadena alquilo aumenta con el incremento de la longitud de la cadena, las cadenas alquilo comienzan a arrollarse si se sobrepasa de una determinada longitud. Cuando el arrollamiento es significativo, puede provocar un obstáculo estérico y hacer que sea difícil la penetración de la pared de la célula. Mientras que la longitud máxima de

la cadena alquilo pueda ser determinada solamente con respecto a un medio ambiente dado y a una estructura celular específica, se cree que se puede hacer una generalización en el sentido de que una cadena mas larga de 18 átomos y, mas especialmente, una mas larga de 24 átomos de carbono, perderia su efectividad con respecto a la penetración de la pared de la célula.

Los grupos alquilo preferidos de esta invención no son excesivamente ramificados o sustitutivos hasta una extensión tal que constituyen un obstáculo estérico. Por el contrario, algunos sustitutos a lo largo de la cadena de hidrocarburo, tales como el cloruro, pueden perfeccionar las propiedades oleofílicas y pueden ser usados como ventajosos. Ha sido observado también que la sustitución del cloruro puede permitir el uso de cadenas alquilo mas cortas.

Se comprenderá que no se puede dar ninguna definición rígida en cuanto a la longitud, composición y configuración del grupo oleofílico ni de aquellos parámetros que necesariamente deben ser ajustados para las especies microbianas de las bacterias y hongos que han de ser controlados.

El sustituyente hidrofílico

El sustituyente hidrofílico del compuesto arilo debe ser capaz de formar un vínculo de coordinación fuerte con el agente antimicrobiano. No existen muchos sustituyentes hidrofílicos donde escoger que puedan coordinar bien con un componente que posea propiedades microbicidas, y dos de los más efectivos y químicamente accesibles son los radicales sulfo o hidroxilo.

El compuesto arilo

Un compuesto arilo preferido es el benceno, al cual se

5. cree que es el mas efectivo y, quizás en una extensión mas reducida, el naftaleno. Los compuestos arilo que contienen más de dos estructuras de anillo pueden perder su efectividad por varias razones, estando entre ellas el hecho de que su tamaño es grande en comparación con el sustituyente oleofílico y tendrá a provocar un obstáculo estérico para la sustituyente oleofílico en la penetración de la pared del microorganismo. Aunque no es esencial en la práctica de esta invención, puede ser deseable porbar algunos sustituyentes secundarios del grupo arilo, particularmente si estos son capaces de retirar electrones para aumentar la solidez del vínculo de coordinación entre el sustituyente hidrofílico y el agente microbiciada. Sustituyentes que funcionan de esta manera son, por ejemplo, NO_2 , CN y -CHO . Los sustituyentes que separan electrones pueden ser usados de forma limitada y con discrepción si ha de ser evitada la sobrecarga de la estructura de anillo del compuesto arilo.

El agente antimicrobiano

20. Según se ha descrito en lo que antecede, el agente antimicrobiano debe coordinar con el sustituyente hidrofílico para formar un vínculo razonablemente establece si ha de ser solubilizado y rasaltar efectivo en la practica de esta invención,

25. Una ventaja particular de esta invención reside en el hecho de que los agentes antimicrobianos que se conocen como baja toxicidad con respecto a la vida de las plantas y de los animales pueden hacerse mas efectivos mediante la formulación de estos de acuerdo con esta invención, incrementando grandemente de este modo su utilidad. De estos, por ejemplo
30. los metal quelatos del 8-hidroxi quinolinol (oxina) resaltan

realmente adecuados, particularmente el cobre -8- quinolinolato (en lo que sigue llamado "Cu-8-Q"). lo que sigue es una lista tomada de las referencias literarias de la efectividad relativa de varios metal quinolinatos en orden descendiente de actividad:

5.

mercurio

cobre

cadmio

níquel

10.

plomo

cobalto

cinc

hierro

calcio

15.

El aluminio y estaño resultan también de una probada utilidad. Otros grupos de compuestos que se ha encontrado que son efectivos como agentes antimicrobianos cuando son coordinados con composiciones arilo sustituidas de esta invención incluyen los imidazoles y los tiazoles. Uno de actividad microbicida -

20.

particularmente buena es un bencimidazol fabricado por Riedel-Haen AG de Seelza/Henovar, Alemania Federal, bajo la designación de producto "Mergal BCM", el cual se cree que es el -2-(metoxi-carbamoil)-bencimidazol.

25.

Los siguientes ejemplos son dados para mostrar la efectividad de una de las composiciones microbicidas de esta invención en los que se ha seleccionado el ácido dodecibenceno sulfónico (DDBSA) como compuesto arilo disustituido y habiéndose seleccionado el Cu-8-Q como el microbicida. El sustituyente oleofílico en el anillo de benceno del DDBSA es la cadena

30.

alquilo ramificada de 12 carbonos (aproximadamente) y el sus-

tituyente hidrofílico es el grupo sulfo. La cadena de hidrocarburo oleofílico sobre el DDBSA es esencialmente un tetrámero de propileno y usualmente variará, según resulte comercialmente adecuado, de entre 11 y 13 átomos de carbono. El

5. DDBSA mas comúnmente adecuado es el de cadena recta, aunque alguno es ramificado (el llamado DDBSA "sueva" y "Duro"), y ambos han probado ser efectivos en la practica de esta invención.

10. El Cu-8-Q utilizado en los ejemplos es preparado por reacción del 8-hidroxi quinolinol con un compuesto de cobre tal como el hidrato de cobre (hidróxido cúprico).

15. Un diluente es utilizado con la mezcla del DDBSA y el Cu-8-Q que no solo sirve como agente reductor de viscosidad, sino también, según se cree, permite la ionización del ácido alquilo benceno sulfónico para conseguir la solubilidad completa del compuesto. Se ha encontrado que la solubilización completa de acuerdo con la realización preferida es mas facilmente efectuada mediante el uso de un solvente orgánico altamente polar que sea soluble en agua. Una lista parcial de diluente
20. adecuados para su uso en las presente invención se da en lo que sigue:

- Metanol
- Etanol
- Isopropanol
- 25. n- butanol
- Dimetilformamida
- N- metil -2- pirrolidona
- Glicol etileno
- Agua
- 30. Glicol propileno

Solvente de Stoddard

Tolueno

Ampliamente hablado, por cada parte en peso del metal -8-quinolinolato, es preferido incluir desde 5 a 50 partes en peso diluyente polar. La composición más preferida de acuerdo con la presente invención contiene desde 2 a 10 partes en peso de Cu-8-Q, 25 a 83 partes en peso del ácido alquilo benceno sulfónico, y 15 a 35 partes en peso del diluyente por 100 partes en peso del concentrado. Una composición específica producida de acuerdo con la presente invención contiene alrededor de 5 partes en peso de Cu-8-Q, alrededor de 64 partes en peso de DDBsa, y alrededor de 31 partes en peso de metanol. Adicionalmente, se ha encontrado de utilidad adicionar menores cantidades, por ejemplo 5% en peso, de glicol etileno para perfeccionar la vida propia.

Un método de producción de las composiciones de la presente invención consiste en mezclar el diluyente con el DDBSA y agitar en el quinolinolato. La mezcla puede ir acompañada de la liberación de calor exotérmico de reacción que aligere la solución que todos los componentes.

Otro proceso adecuado para la preparación del contratado consiste en hacer primero reaccionar hidroxido de cobre con una mezcla de metanol y DDBSA para formar una sal metálica. Después el 8-hidroxi quinolina es agitado en el mismo para formar un metal quelato.

Los concentrados preparados de acuerdo con lo que antecede son diluidos, preferentemente con agua, con anterioridad a su uso esencialmente pueden ser diluidos en cualquier grado, Otros diluyentes también pueden ser utilizados, incluyendo el xileno, isopropanol, glicol etileno y nafta. Las soluciones diluidas

pueden ser aplicados mediante una técnica conocida, tal como cepillando, atomizando, mojando o enjuagando.

5. En los ejemplos que siguen, la efectividad de las diversas formulaciones fué mediante el tratamiento de varios pinos recientemente cortados, por medio de un baño de inmersión durante 10 segundos en formulación a ser probada. Estos con uno de control no tratado, fueron colocados en una cámara durante el período de tiempo indicado y manteniéndose a una temperatura de alrededor de 80 °F y una humedad de alrededor del 70%.

10. Cuando estos fueron sacados de la cámara, fueron comparados visualmente con el control. Los resultados de la efectividad del fungicida se han expresado como el porcentaje de área de la superficie total cubierta por el decolorido y el moho, Así, a porcentaje más bajo, mejor actividad como fungicida.

15. Todas las partes dadas en los ejemplos son partes en peso.

EJEMPLOS

Ejemplos I a III

20. Para establecer como fungicidas del Cu-8-Q, fué disuelto en un ácido mineral fuerte y en ácido maléico y los resultados fueron comparados con una solución de concentración similar de Cu-8-Q preparada de acuerdo con esta invención. Cada ejemplo fué diluido con agua en proporción 1:400 para su uso.

25. Ejemplo	Cantidad de Agente solubilizante y cantidad		Diluyente y % decoloración 42 días	
	Cu-8-Q		cantidad	
I	10	DDBSA	Metanol/40	29
II	10	98% H ₂ SO ₄	Agua/70	53
III	10	ácido maléico/50	Agua/40	58

30. Según se puede apreciar, disolviendo Cu-8-Q en ácidos sulfúrico y maléico no resulta casi tan efectivo como solubiliza-

dolo con un compuesto arilo disustituido de la presente invención.

Ejemplos IV a VIII

5. En estos ejemplos, el Cu-8-Q fué disuelto en compuestos referidos exactamente al DDBSA salvo para el hecho de que estos no tienen el sustituyente oleofílico o "carga de forma" como se ha descrito en esta descripción.

10. En los siguientes ejemplos a IV a VIII, los datos en la tabla son para el concentrado. En todos los casos, este concentrado fué diluido con 400 partes de agua por 1 parte del concentrado con anterioridad al tratamiento de ensayo.

Ejemplo	Cantidad de Cu-8-Q	Agente solubilizante y cantidad	Diluyente y cantidad	% decoloración 42 días
IV	5	DDBSA/64	Metanol/31	17
15. V	5	ácido p-tolueno sulfónico	Metanol/31	52
VI	5	ácido 1-naftaleno sulfónico	Metanol/31	74
VII	5	ácido benceno sulfónico/64	Metanol/31	92
20. VIII	5	ácido metano sulfónico	Metanol/31	62

25. De los que antecede, puede apreciarse que los compuestos formados por la sustitución de un grupo sulfónico sobre otros compuestos arilo diferente no sustituido son completamente inefectivos como fungicidas. Algún perfeccionamiento puede apreciarse al sustituir adicionalmente un grupo metilo, pero notarse un perfeccionamiento más pronunciado si el segundo sustituyente es un grupo alquilo del 12 carbonos que una carga de forma oleofílica de acuerdo con el marco de esta invención. El

30.

ácido tridecibenceno sulfónico resultó ser muye efectivo, también. Sin embargo, el ácido 4-dodecilado oxidibenceno sulfónico resultó ser menos efectivo, aunque se consideró como de utilidad para ciertos casos presentes y dentro del contenido de la presente invención.

Ejemplos IX a XI

En el sentido de probar la efectividad de un fungicidas hecho de acuerdo con la presente invención, la composición del ejemplo IV fué diluida con agua en la proporción 1:200 y tratada ampliamente y comparada con aquellos tratadas con tres de las composiciones fungicidas standard de uso común en estos momentos.

		<u>% decoloración y</u> <u>moho 28 días</u>	
	<u>Ejemplo</u>	<u>Ensayo 1</u>	<u>Ensayo 2</u>
15.	IX 16.40% de tetraclorofenato de sodio 4.43% de otros clorofenatos de sodio	20	7
20.	0.40% de lactato de fenilo mercúrico 65.11% de interés 13.66% de metanol Dilución: 1;100 en agua		
25.	X 34.23% de tetraclorofenol 1.90% de 2,4,5 triclorofenol 9.25% de otros fenoles clorados 4.62% de inertes y 50% de DDBSA Dilución: 1:250 en agua	21	12
30.	XI 57.0% de Borax	20	0

31.6% de pentaclorofenato de sodio
4.4% de otros clorofenatos de sodio
7.0% de inertes

Dilución: 10 lbs./100 gal. de agua.

5. En contraste con lo que antecede, el control tratado con la composición del ejemplo IV evidencian un 17% de decoloración en el ensayo 1 y un 0% en el ensayo 2.

Ejemplo XIII

La composición siguiente fué preparada de acuerdo con las

10. técnicas previamente constatadas:

Hidrato de cobre 1.70

8-hidroxi quinolina 4.44

DDBSA 64.81

Metanol 15.05

15. Isopropanol 14.00

Esta composición fué diluida con agua y sometida a ensayo, en comparación con un tetraclorofenato de sodio (23%) concentrado líquido, también diluido en agua, contra organismos en tres especies de maderas verdes - pino Douglas, pino Amabilis

20. y pino Ponderosa. Los organismos fueron:

Cephalosporium fragrans un moho marrón que infecte ciertas especies de madera

Trichoderma Virgatum un moho común

esporas mixtas Una combinación de dos mohos

25. (Penicillium sp. y Aspergillus niger) y un hongo (Geraticystis pilifera) que provoca una decoloración azul en la madera.

Las muestras de madera cortadas recientemente fueron trata-

30. das en un baño (durante 15 segundos de inmersión) con los fun

gicidas a ensayar y después inoculadas con suspensiones de esporas de los hongos anteriormente descritos. Los diversos ensayos más los diversos controles no tratados fueron después colocados en una cámara caliente y húmeda durante cuatro semanas, Los resultados se han expresado en la tabla que sigue en la que:

5,

A= pino Douglas 0= ningún crecimiento
 B= pino Amabilis 1=ningún crecimiento durante 2
 C= pino Ponderosa semanas.

10.

2= Crecimiento medio
 3= gran crecimiento en 4 semanas
 4= gran crecimiento en 2 semanas

Dilución C T Esporas
usada Fragans Virgatun mixtas

15.

Composición de tetraclorofenol	1:100	$\frac{A}{4}$	$\frac{B}{4}$	$\frac{C}{4}$	$\frac{A}{0}$	$\frac{B}{0}$	$\frac{C}{3}$	$\frac{A}{3}$	$\frac{B}{4}$	$\frac{C}{4}$
Composición del ejemplo XII	1:200	2	0	1	3	0	4	4	3	4

Composición de tetraclorofenol	1:50	2	0	4	0	0	1	3	2	4
Composición del ejemplo XII	1:120	0	0	1	3	0	1	2	2	2

20.

Composición de tetraclorofe-	1:25	2	2	3	0	0	1	0	0	3
no1 . Composición del ejemplo	1:60	0	0	0	1	0	0	0	0	0
XII										

Composición de tetraclorofe-	1:12.50	1	0	0	0	0	0	0	0	2
no1										

25.

Composición del ejemplo XII	1:30	0	0	0	0	00	0	0	0	0
Controles (sin tratamiento)		4	4	4	3	4	4	4	4	4

La composición de clorofenol anterior es la típica del tipo empleada para controlar la decoloración de la savia y moho en madera verde. En el caso de las especies de madera

30.

5. ensayadas, se ha observado que los tipos de clorofenol, sin embargo, de un control pobre para el C. fragrans cuyo resultado es de uso común de los fungicidas basados en mercurio (tales como el acetato fenilo mercúrico) en combinación con el clorofenol para conseguir el control necesario. La composición del ejemplo XII, sin embargo, muestra superior del C fragrans.

Ejemplos XIII a XVII

10. Para demostrar las propiedades fungicidas de varios metal -8- quinolinolatos, las soluciones fueron preparadas utilizando 5 partes del metal -8- quinolinolato indicado, 64 partes de DDBSA y 31 partes de metanol.

<u>Ejemplo</u>	<u>Metal quino- linolato</u>	<u>% decoloración. 28 días</u>
XIII	Cobre	17
15. XIV	Estaño	20
XV	Aluminio	28
XVI	Niquel	39
XVII	Cinc	46

20. Los metal -8- quinolinolatos que anteceden, pueden también ser preparados "in Situ" haciendo reaccionar con un metal apropiado en un medio de reacción de DDBSA/metanol.

Ejemplo XVIII

25. Una formulación fungicida de Cu-8-Q fue preparada utilizando compuestos arilo sustituidos del tipo del alquilo fenol para demostrar la efectividad del reemplazamiento del grupo hidroxilo por el grupo sulfo como sustituyente hidrofílico en la práctica de esta invención.

	Hidrato de cobre	1.4
	8- hidroxil quinolina	4.1
30.	nonil fenol	74.5

Nefta aromática pesada 20.0

La mezcla anterior de ingredientes fué calentada a 180 °F hasta que la solución de Cu-8-Q, formada in situ, fué completada. Esta composición fué después reducida de un contenido del 5% de Cu-8-Q a 0.25% mediante dilución con alcoholes minerales.

Un tejido de algodón (10 ⁰ oz) fué tratado en un baño de inmersión en la solución a ensayar, secado y enterrado en estiércol de oveja suturado con agua. Al mismo tiempo, un tejido de control fué asimismo enterrado al igual que el tejido anterior, después de tratado con una composición comercial de Cu-8-Q (Cumilate 2174) solubilizada en acetato de níquel y ácido 2-etil hexoico que contiene 0.25% de Cu-8-Q de un portador de alcohol mineral. Después de transcurridos 28 días a 75 °F, el tejido fué separado del estiércol de oveja, lavado y examinada su pérdida de solidez, con estos resultados:

Pérdida de solidez

Tejido de algodón no tratado	Muy alta
Composición del ejemplo XVIII	Cero o muy baja
Cumilate 2174	Moderada

Ejemplo XIX

Otra evaluación mediante ensayo ilustra la considerable efectividad de la composición del ejemplo XVIII contra el *Lenzites*, un hongo muy extendido que provoca la destrucción de la madera, especialmente en lugares sobre el suelo donde muy pocos tipos de hongos destructores pueden soportar las elevadas temperaturas que encuentran. El método de ensayo empleado, es uno standar en la industria, es decir, el ensayo de la national Woodwork Manufacturers 'Association M-1-70 Soil Block.

Este consiste en el tratamiento, mediante impregnación hasta la saturación de bloques de pino Ponderosa con la solución fungicidas a ensayar en un portador de tolueno. Después del secado, los bloques son sometidos a un severo procedimiento de colado del agua, después de lo cual, los bloques se vuelven a secar y se inoculan con un cultivo de hongos lanzites trabea. Al final del período de ensayo, los bloques son pesados para determinar el peso perdido, lo que nos indica el grado de destrucción de la madera:

5.

10.

		<u>% de peso perdido</u>
Ejemplo XVIII	0.028% de Cu-8-Q	15.0
Ejemplo XVIII	0.065% de Cu-8-Q	5.6
Cunilate 2174	0.093% de Cu-8-Q	21.9

15.

Resulta realmente evidente que la composición de la presente invención utilizada en este ensayo proporciona una protección superior a la madera.

20.

El xileno, el benceno, el tolueno, el solvente Stoddard, los aceites pesados del petróleo y las naftas son adecuadas para diluir esta clase de composiciones de la presente invención. Generalmente, los solventes con aromaticidad mas elevadas proporcionan mayor estabilidad a la solución, es decir, no hay precipitaciones de C-8-Q. Una mayor estabilidad de la solución se consigue el incremento de la proporción de alquilo fenol a Cu-8-Q y/o incrementando la proporción de la composición de alquilo fenol/Cu-8-Q a solvente de petróleo y/o diluyente.

25.

En general son preferidos los alquilo fenoles que son líquidos a temperatura ambiente, particularmente el nonil y dodecifenol debido a su bajo costo y garantía comercial.

30.

Para dotar a esta clase de composiciones de una repelencia adicional al agua, pueden incorporarse ciertas ceras y

resinas, incluyendo ciertas siliconas y resinas del éster de colofonia, así como otros medios que son también conocidos por los prácticos en la materia.

Ejemplos XX a XXII

5. Para demostrar el efecto real sonergístico conseguido en la práctica de la invención, el Cu-8-Q y el DDBSA fueron ensayados por separado y combinados para determinar sus efecti-
vidades en el control del moho y decoloración de la savia en la madera recientemente cortada.
- | 10. | <u>Ejemplo</u> | <u>Formulación</u> | <u>% de moho 28 días</u> |
|-----|----------------|--|--------------------------|
| | XX | 0.025% de Cu-8-Q en
persión acuosa. | 89 |
| | XXI | 0.035% de DDBSA en
solución acuosa | 49 |
| 15. | XXII | Mezcla agitada durante
30-60 minutos antes de
su uso para permitir la
formación de un enlace
coordinado entre el C-8-Q
y el DDBSA de las soluciones
de los ejemplos XX y XXI | 6 |

Ejemplos XXIIIa XXIX

- Como una evidencia mas de la efectividad de las composicio-
nes antimicrobianas preparadas de acuerdo con la presente inven-
ción, se realizaron varios ensayos utilizando el DDBSA como el
compuesto arilo sustituido de esta invención coordinado con los
agentes antimicrobianos que se relacionan en lo que sigue. Se
preparó una delución al 1:200 en agua de los concentrados que
contenian 65 partes de DDBSA, 30 partes de metanol, y 5 partes
del agente antimicrobiano. Se realizaron mediante un baño diver
- 25.
- 30.

Los ensayos con pino verde recientemente cortado y fueron evaluados para determinar la decoloración y el moho después de 30 días en la cámara de ensayo de atmósfera constante antes mencionada:

	<u>Ejemplo</u>	<u>Agente antimicrobiano</u>	<u>% de moho & decoloración</u>
5.	XXIII	Cu -8- Q	3
	XXIV	2-(4-tiazolil) bencimidazol	14
	XXV	Cis-N- (triclorometil) tio 4- ciclohexano-1,2-dicarboximi-	
10.		da	23
	XXVI	Diiodometil-para-totil sulfona	8
	XXVII	para-clorofenol diiodometil sul- fona	6
	XXVIII	2-n-cotil-4- isotiazolin-3-ona	10
15.	XXIX	2-bencisotiazolin-3-ona	14
	XXX	2-(metoxi-carbamoil)-bencimidazol	2
	XXXI	8-hidroxi quinolina	10

En algunos casos, puede resultar ventajoso incluir algunos agentes antimicrobianos en una formulación dada para incrementar el espectro total de la actividad antimicrobiana. Tales agentes antimicrobianos adicionales no necesitan ser forzados del tipo de los que se han descrito en esta aplicación. Por ejemplo, cuando se trata madera verde para inhibir la decoloración de la savia o el moho, es a veces deseable, para obtener una protección más amplia., incluir un clorofenol, tal como el pentaclorofenol, tertaclorofenol, o,2,4,5-triclorofenol, en la composición de la presente invención. Queda también incluido dentro del contenido de esta invención, incluir insecticidas. Sorprendentemente, se ha encontrado que un número de insecticidas bien conocidos son añadidos a las composiciones solubles

en agua de sta invención, el insecticida es solubilizado y permanece así cuanto es diluido con agua para su uso. Los insecticidas que muestran tal conducta tan poco usual incluyen:

5. 0,0-dimetil-S- (1,2-dicarbetoietil) fosforoditionato; 1,2,4,5,6,7,8,8-octocloro-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-4,7-metanoindano; 1,1,1-tricloro-2,2 - bis (p-metoxifenil) etanol; y 1-naftil N-metilcarbamato.
10. Estos insecticidas usados ampliamente han resultado adecuados en lo que antecede solamente en formas no solubles en agua tales como en polvo, en polvos que mojan y en concentrados emulsificables. Su utilidad como verdaderas soluciones acuosas ofrece considerables ventajas en su manipulación, mezcla, estabilidad y uniformidad de aplicación.
- 15.

Ejemplo XXXII

- Agunas composiciones de la presente invención muestran una inesperada actividad como insecticidas cuando se comparan con las composiciones solubilizadas convencionales de Cu-8-Q y cuando se comparan con insecticida conocido (pentaclorofenol). En un ensayo contra las termitas debajo de tierra en Memphis. Tennessee, se evaluaron las siguientes composiciones:
- 20.

- (a) Ejemplo XII, diluido con agua para un contenido de 0,25 de Cu-8-Q
25. (b) Ejemplo XVIII, diluido con alcoholes minerales para un contenido de un 0.25% de Cu-8-Q
- (c) Cullinate 2174, deluido con alcoholes minerales para un contenido de un 0.25% de Cu-8-Q, y
- (d) Un solución del 5.0% de pentaclorofenol en alcoholes
30. minerales que contiene el 4% de éter glicol propileno

para proporcionar suficiente solubilidad del pentaclorofenol y para evitar la sublimación desde la madera.

Las estacas de pino amarillo seco del sur, de 3/4" cuadradas x 24" de longitud, fueron impregnadas mediante un baño con

5. las soluciones a ensayo, dejandoles secar después durante una semana, y después fueron enterradas bajo tierra a una profundidad de 12" durante 15 meses, observándose después de este tiempo los resultados que siguen:

	Solución elegida	Clasificación.
10. <u>Tratamiento</u>	<u>lbs/ft³</u>	<u>de termitas</u>
Ninguno (estacas de control) ---		36
Ejemplo XII	1.71	83
Ejemplo XVIII	1.13	80
Solución de pentaclorofenol		
15. al 5%	1.28	84
Cunilate 2174	1.26	56

clasificación de termitas 36, 83, 80, 84, 56: 0= estacas totalmente destruidas; 100= estacas sin atacar).

20. Ambas esencialmente igual al de la solución de pentaclorofenol y marcadamente superior a ambos de las estacas de control no tratadas y a aquellas tratadas con Cunilate 2174.

Ejemplo XXXIII

Las composiciones que se indican a continuación fué preparada por medio de los procedimientos que se han descrito con anterioridad:

25. Hidrato de cobre 0.70
8-hidroxi quinolina 2.08
Isopropanol 32.00
DDBSA 40.00
30. Agua, desmineralizada 25.22

Cuando se evaluó como germicida por la A.O.A.C. Use Dilution Method (12 Edición 1.975), la dilución usada en agua destilada, 10 bases de anillo por organismo (incubado a 27 °C durante 48 horas), se obtuvieron los resultados que se

5. expresan en la table que sigue después de 10 minutos del momento de contacto a 20°C. En la tabla, A= subcultivo y 8= re-subcultivo.

	<u>Dilución usada-</u>	<u>Negativo</u>		<u>Positivo</u>		
		A	B	A	B	
10.	Stafilococcus aureus	1;500	10	10	0	0
	Salmonella cholerasius	1:500	10	10	0	0
	Pseudomonas aeruginosa	1:400	10	10	0	0
	Aerobacter aerogenes	1:500	10	10	0	0

15. El LD₅₀ calculado en la formulación que antecede con anterioridad a la dilución en agua para uso, fué de 4160 mg. por Kilogramo de peso del cuerpo (rats, administración oral). Una de ellas después de 10 minutos de su muerte fué requerida por la E.P.A. contra los tres primeros patógenos para su venta como un germicida de hospital. El cuarto organismo se utilizo como un causante mayor de limo en sistemas de agua fria recirculada y en molinos de pulpa y de papel, indicando con ello la utilidad de la composición como franguicida.

20. (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos).

Ejemplo XXXIV

25. Utilizando los métodos aprobados de la A.O.A.C. para la evaluación de hongos, la composición del Ejemplo XXXIII fué evaluada como fungicida contra el Aspergillis niger (un moho negro muy extendido) y contra el Trichophyton mentagrophytes (conocido como uno de los causantes del "pié de atleta");

30. Aspergillis niger-dilución usada de 1:200 en agua destilada-

no hubo crecimiento después de 10 minutos;
Trichopyton mentagrophytes-dilución usada de 1:750 en agua
destilada-no hubo crecimiento después de 10 minutos.

5. Resultados similares se obtuvieron mediante la sustitución de cinc-8- quinolinato o aluminio-8- quinolinato en la composición de este ejemplo; el óxido de cinc y el hidróxido de aluminio se hicieron reaccionar respectivamente con -8- hidroxi quinolina en vez de con hidrato de cobre.

Ejemplo XXXV

10.	Hidrato de cobre	0.70
	- 8-hidroxi quinolina	2.08
	Nonil fenol-EO sulfatente(*)	20.00
	DDBSA	45.00
	Isopropanol	15.00
15.	Agua destilada	17.22

(*) 1 mol de nonil fenol por 6 moles de óxido de etileno.

La composición fué preparada por el procedimiento ya descrito y evaluada su eficacia contra protozoos ciliados y dos tipos de virus con estos resultados:

20. Ensayos de Hamaglutinación

<u>Virus</u>	<u>Título de los EH</u>		
	<u>No tratados</u>	<u>Tratados (1:50)*</u>	<u>Tratados (1:200)*</u>
Adenovirus	128	0	0
Virus Newcastle Disease	512	0	0

25. *(Diluciones usadas de 1:50 y 1:200 de composición en agua en contacto con suspensiones de virus durante 15 minutos).

El título de los EH fué con medida del número de partículas de virus infecciosos presentes en la suspensión a ensayo.

Ensayos de Placa

30. Por medio del mismo procedimiento ya descrito anteriormente,

las suspensiones de virus no tratadas contenian 6.4×10^4 pfu/ml de partículas del virus Adenovirus y 21×10^5 pfu/ml de partículas del virus Newcastle Disease, respectivamente. Después del tratamiento con las disoluciones usadas de 1:50 y 1.200, se obtuvieron lecturas de 0 pfu/ml. Cada pfu representa una partícula de virus infecciosa. Una lectura de cero pfu representa una total inactivación del virus infeccioso.

5.

Inhibición de Protozoos

La inhibición del crecimiento de protozoos ciliados (Tetrahymena) se obtuvo en un agua de charca con una concentración de 6 ppm de la composición a ensayo después de tiempos de contacto de 6 horas y 72 horas. La lectura de 6 ppm representa la Concentración Inhibitoria Mínima (MIG).

10.

Estos datos ilustran la alta eficacia de la composición contra los microorganismos ensayados.

15.

Ejemplo XXXVI

Las composiciones de la invención muestran un control sobre un número de enfermedades y de plantas y cultivos, como queda ilustrado mediante la utilización de la siguiente composición:

20.

Hidrato de cobre	1.70
8-hidroxi quinolina	4.44
Isopropanol	35.00
DDBSA	58.86

A. Naranjas de Valencia

25.

Fue ensayada sobre fruta recolectada contra la putrefacción por Phomopsis y la putrefacción por Diplodia, utilizando una dilución de 1:100 en agua, mediante la aplicación de un baño de 2 minutos. Después de 3 semanas a 70 °F, se observaron los siguientes porcentajes de pudrición:

30.

Naranjas de control (no tratadas) - 9.5% de pudrición

Naranjas tratadas - 5.3% de pudrición

B. Caña de azúcar

5. Se hizo un ensayo de semillas contra la Ceratocystis paradoxa (que provoca la putrefacción en los granos de las semillas) utilizando una dilución de 1:10.000 (100 ppm) en agua. En una concentración de 100 ppm se obtuvo una zona de inhibición de 3.0 mm.

C. Arboles del melocotón

10. Se utilizó contra la Taphrina deformans (que provoca la enfermedad del rizo de las hojas). Cuatro árboles de ensayo fueron atomizados en dos ocasiones, con una separación de dos semanas, con una dilución de uso de 1:400 en agua. Tres meses mas tarde, se examinó, el rizo de hoja de 100 hojas de los árboles a los que se aplicó el ensayo/

15. Hojas tratadas 13.5% de rizo en las hojas
Hojas de control (no tratadas) 100% de rizo en las hojas

D. Algodón

20. La efectividad contra seis hongos y una bacteria (Xanthomonas malvecearum) que fueron asociadas con la enfermedad del algodón o simientes y otras plantas se evaluó "in vitro", utilizando las composiciones 1 y 2 siguientes:

25.	Composición 1:	Hidrato de cobre	1.70
		8-hidroxi quinolina	4.44
		Metanol	4.00
		Isopropanol	30.86
		DBSA	59.00
30.	Composición 2:	Hidrato de cobre	2.80
		8-hidroxi quinolina	8.20
		Metanol	4.00

Isopropanol	26.00
DDBSA	59.00

Ambas composiciones fueron preparadas de acuerdo con los procedimientos constatados en los ejemplos previos.

5. Se obtuvieron los siguientes resultados, expresados en terminos de partes por millón (ppm) de la composición de ensayo en agua y la relativa inhibición del crecimiento provocada en cada intensidad de ensayo sobre cada organismo ensayado. En la tabla que sigue:

10. 0= ninguna inhibición aparente
 1= alguna inhibición
 2= Inhibición considerable (pequeños crecimiento)
 3= Inhibición total (ningún crecimiento)

Composición 1

15.	<u>Organismos de ensayo</u>	<u>Concentraciones (ppm)</u>						
		0	1	5	25	100	500	1000
	Pythium ultimum (418)	0	0	0	1	2	3	3
	R. Solani (10) *	0	0	0	1	2	3	3
	Fusarium (4A)	0	0	0	3	3	3	3
20.	Fusarium (4D)	0	1	1	2	2	2	3
	Fusarium roseum (4C)	0	0	0	1	2	2	3
	C. gossypii (35A) **	0	0	0	1	2	2	2
	X. malvacearum (2A) ***	0	0	0	0	2	2	3

* Rhizoctonia

25. ** Colletotrichum

*** Xanthomonas

Composición 2

30.	<u>Organismos de ensayo</u>	<u>Concentraciones (ppm)</u>						
		0	1	5	25	100	500	1000
	Pythium ultimum (418)	0	0	1	2	2	2	2

	R. Solani (1D)	0	0	1	2	2	2	2
	Fusarium (4A)	0	0	1	1	1	2	2
	Fusarium (4D)	0	0	1	1	2	2	2
	Fusarium roseum (4C)	0	0	2	2	2	2	2
5.	C. Gossypii (35A)	0	0	0	2	2	2	2
	X. malvacearum	0	0	0	1	1	2	2

Composición 1

		<u>Concentraciones (ppm)</u>							
		<u>10</u>	<u>25</u>	<u>50</u>	<u>100</u>	<u>200</u>	<u>500</u>	<u>1000</u>	<u>2000</u>
10.	Aspergillus sp.	-	0	-	0	-	1	1	-
	Helminthosporium oryzae	1	-	-	0	-	2	2	-
	Mucor mucedo	-	-	-	0	-	1	1	-
	Penicillium sp.	-	-	-	0	-	1	1	-
	Rhizopus sp;	-	-	-	0	-	1	1	-

15, Queda dentro del contenido de esta invención modificar las composiciones que se han descrito para perfeccionar la ejecución ó alterar las propiedades de los usos finales específicos. Por ejemplo mediante la variación de las cantidades relativas de los materiales usados, pueden introducirse modificaciones

20. para los usos finales específicos añadiendo por ejemplo tixotropos, agentes de limpieza, detergentes, agentes redepositantes de abonos, agentes de formación de películas y otros aditivos usuales.

25. En las concentraciones de alto uso, algunos de las composiciones de la invención, particularmente los ácidos arilo sulfónicos, muestran irritaciones de la piel, pero se ha encontrado que estas pueden ser ampliamente evitadas incorporando pequeñas cantidades de un polivinil pirrolidona o un producto del óxido nonil fenol etileno en las composiciones de la invención.

30. La decoloración de los sustratos puede ocurrir, pero esta

5. puede ser evitada con frecuencia por medio del contacto del sustrato tratado, tal como la madera, con una solución en agua de fosfato de monoamonio. El oscurecimiento puede ocurrir debido a una reacción química, como en el caso del hierro, y por tanto pueden incluirse inhibidores de la corrosión usualmente en las composiciones de la invención.

10.

N O T A

15. Hecha la descripción del presente invento se hace constar que esta solicitud se acoge a la prioridad de la solicitud de Certificado de Adición Estadounidense número 625.741 depositado el día 24 de Octubre de 1.975, y que se declaran como nuevas y de propia invención las reivindicaciones siguientes:

20. 1.- Proceso de preparación de una composición antimicrobiana, caracterizado porque se añaden de 1 a 10 partes en peso de un agente antimicrobiano, el cual es 2-(4 - tiazol) bencimidazol; cis - N - (triclorometil) tio 4 - ciclohexano - 1,2 -dicarboximida; diiodometil - para toli sulfona; para-cloro-fenol diiodometil sulfona; 2 - n - octil - 4 - isotiazolin - 3 - ona; 2 - benciisotiazolin - 3 - ona; o un metal quelato de 8 - hidroxí quinolina, a 5 a 25. 83 partes en peso de un compuesto aril sustituido por un grupo alquilo oleofílico que contiene de 6 a 24 átomos de carbono y por un hidroxilo hidrofílico o grupo sulfo y 1 a 30. a 50 partes en peso de un solvente orgánico polar soluble

30. *MGE*

en agua para coordinar el agente antimicrobiano con el grupo hidrofílico y efectuar la solubilización del agente antimicrobiano.

5. 2.- Proceso, según la reivindicación 1, caracterizado -- porque en la forma preferente de realización que comprende como agente antimicrobiano activo un quelato metálico de -- oxina, este se forma "in situ", en el mismo disolvente polar de la composición, y durante la propia combinación preparatoria citada en la reivindicación anterior, por reacción en 10. tre una sal, óxido o hidroxido de un metal seleccionado en tre mercurio, cobre, cadmio, níquel, estaño, aluminio o cinc con 8-hidroxiquinolina, incorporando a la mezcla reaccionante el compuesto arílico disustituido indiferentemente antes o después que el reactivo 8-hidroxiquinolina.

15. 3.- Proceso, según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque en una realización más selectiva la coordinación entre el grupo hidrofílico y el agente antimicrobiano en la combinación citada se forma entre un ácido alquil (C₆-C₁₈)-benceno sulfónico ó bien un alquil (C₆-C₁₈)-fenol 20. sustituido con el quelato metálico de oxima.

25. 4.- Proceso, según las reivindicaciones precedentes caracterizado porque el grupo alquílico lineal olefílico substituyente del grupo arilo y compatible con la membrana semipermeable del microorganismo presenta selectivamente seis o 25. menos átomos de carbono e incluye un substituyente de cloro, y el grupo arilo, también selectivamente es fenilo ó naftilo.

30. 5.- Proceso, según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se selecciona como disolvente polar en la combinación metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, di-

MCE

metil-formamida, N-metil-2-pirrolidina, etilenglicol, propilen-glicol o agua.

5. 6.- Proceso, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el concentrado así obtenido es después diluido,

10. 7.- Proceso, de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado por el hecho de que el concentrado es diluido con una sustancia hixotrópica, un agente de lavado, un detergente, un agente reproductor de abono o un agente formador de película.

8.- Proceso de preparación de una composición antimicrobiana.

15. Según se describe y reivindica en la presente Memoria que consta de 29 hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, a 23 de Octubre de 1.976

CHAPMAN CHEMICAL COMPANY

p.a.

JAIME ISERN

P. P.

Firmado: JESUS PICAZO

m/e