



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 675**

51 Int. Cl.:
C07D 405/06 (2006.01)
A01N 43/653 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08718856 .1**
96 Fecha de presentación : **20.03.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2139885**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.01.2010**

54 Título: **Cocristales de propiconazol.**

30 Prioridad: **23.03.2007 GB 0705657**
23.03.2007 GB 0705659

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.04.2011

73 Titular/es: **SYNGENTA LIMITED**
European Regional Centre, Priestley Road
Surrey Research Park
Guildford, Surrey GU2 7YH, GB

72 Inventor/es: **George, Neil;**
Forrest, James;
Bonnett, Paul, Edward y
Gavan, Pauline, Theresa

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 357 675 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 357 675 T3

DESCRIPCIÓN

Cocristales de propiconazol.

5 La presente invención se refiere a un cocristal novedoso de propiconazol con 4,4'-dihidroxibifenilo y a su uso en composiciones fungicidas, en particular composiciones agroquímicas.

10 El propiconazol es un fungicida del grupo de los triazoles y es un inhibidor de la desmetilación de esteroides (biosíntesis de ergosterol). Es un fungicida foliar sistémico con acción protectora y curativa, con translocación acropetal en el xilema. A tasas de aplicación marcadas, el propiconazol controla numerosas enfermedades causadas, por ejemplo, por *Cochliobolus sativus*, *Erysiphe graminis*, *Leptosphaeria nodorum*, *Puccinia* spp., *Pyrenophora teres*, *Pyrenophora tritici-repentis*, *Rhynchosporium secalis* y *Septoria* spp. en los cereales; *Mycosphaerella musicola* y *Mycosphaerella fijiensis* var. *difformis* en las bananas; *Sclerotinia homoeocarpa*, *Rhizoctonia solani*, *Puccinia* spp., *Erysiphe graminis* en el césped; *Rhizoctonia solani*, *Helminthosporium oryzae* y complejo de la panoja sucia en el arroz; *Hemileia vastatrix* en el café; *Cercospora* spp. en los cacahuetes; *Monilinia* spp., *Podosphaera* spp., *Sphaerotheca* spp. y *Tranzschelia* spp. en frutas con hueso; y *Helminthosporium* spp. en el maíz. El propiconazol se describe en "The Pesticide Manual" [The Pesticide Manual - A World Compendium; Decimotercera edición; Editor: C.D.S. Tomlin; The British Crop Protection Council] con el número de entrada (675).

20 Dependiendo de la composición isomérica, el propiconazol es por regla general, entre -10 y 60°C, un líquido amarillento, inodoro, viscoso. Se sabe que cristaliza a temperatura ambiente en periodos de tiempo largos. Además, debido a las fluctuaciones considerables de temperatura que se pueden dar durante el procesamiento y almacenamiento de las formulaciones agroquímicas, el propiconazol puede experimentar ciclos de fusión y recristalización conduciendo a la generación de un gran número de partículas indeseables. Estas partículas podrían, por ejemplo, bloquear las boquillas pulverizadoras durante la aplicación del producto. Además, tales sucesos de fusión y recristalización significan que es difícil mantener el producto como una formulación homogénea y esto puede conducir a problemas durante la transferencia a los tanques de dilución y en asegurar la correcta concentración en la dilución. Existe la necesidad de nuevas formas de propiconazol que superen estos problemas mientras mantienen sus propiedades fungicidas ventajosas. Se describen ciertas sales de propiconazol en el documento GB-A-1522657. La presente invención proporciona formas cocristalinas novedosas de propiconazol con un punto de fusión más elevado que el de las versiones del propiconazol disponibles comercialmente. Adecuadamente, el punto de fusión del cocristal, medido como una exoterma única de fusión por calorimetría diferencial de barrido (por sus siglas en inglés, DSC), está por encima de 50°C y preferentemente entre 80 y 140°C. Más adecuadamente, el punto de fusión está entre 100 y 130°C. Lo más adecuadamente, el punto de fusión está entre 125 y 135°C.

35 La descripción proporciona un cocristal de propiconazol con un compuesto formador del cocristal que tiene al menos un grupo funcional seleccionado de hidroxilo (que incluye alcohol y fenol), cetona, ácido carboxílico, amida, amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amina sp², diazo, anillo N-heterocíclico, pirimidina o piridina o con un derivado de bifenilo en el que al menos una de las posiciones orto, meta o para de uno o ambos anillos de fenilo está sustituida independientemente con un grupo funcional formador de puentes de hidrógeno seleccionado de -OH, -ROH, -C(O)H, -C(O)R', -COOH, -RCOOH, -NH₂, -RNH₂, -NHR', -RNHR', -NR'₂, -RNR'₂, -NHOR', -RNHOR' en los que R es un grupo alquileo o un grupo acilo (-C(O)R''-), R' es un grupo alquilo y R'' es un grupo alquileo.

45 Compuestos formadores del cocristal adecuados que contienen al menos un grupo funcional hidroxilo incluyen, pero no están limitados a, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, 7-oxo-DHEA, ácido acetohidroxámico, alopurinol, ácido ascórbico, crisina, ácido cítrico, D-ribosa, ácido galactárico, genistéina, ácido gentísico, N-metilglucamina, ácido glucónico, glucosamina, ácido glucarónico, ácido glicólico, hidroquinona, ácido lactobiónico, ácido málico, ácido mandélico, ácido pamoico, piridoxamina, piridoxina, quercetina, resveratrol, ácido 4-aminosalicílico, ácido salicílico, serina, treonina, TRIS, tirosina, vitamina K5 y xilitol.

Compuestos formadores del cocristal preferidos que tienen grupos hidroxilo son alcanodiolos C₄₋₂₀ tales como 1,9-nonanodiol y polioles cíclicos tales como 2,3,5,6-tetrahidroxibenzoquinona.

55 Compuestos formadores del cocristal adecuados que contienen al menos un grupo funcional de ácido carboxílico incluyen, pero no están limitados a, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido 4-aminobenzoico, ácido acético, ácido adípico, alanina, arginina, ácido ascórbico, asparagina, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido canfórico, ácido cáprico, ácido cinámico, ácido cítrico, cisteína, dime-tilglicina, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucónico, ácido glucarónico, ácido glutámico, glutamina, ácido glutárico, glicina, ácido glicólico, ácido hipúrico, histidina, isoleucina, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido laúrico, leucina, lisina, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, metionina, ácido nicotínico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, fenilalanina, prolina, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirazincarboxílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido salicílico, ácido sebácico, serina, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, treonina, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, triptófano, tirosina, valina. Compuestos formadores del cocristal preferidos que tienen grupos de ácido carboxílico son ácidos alcanóicos C₄₋₂₀ opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos hidroxilo o amina tales como el ácido 15-hidroxipentadecanoico.

ES 2 357 675 T3

Compuestos formadores del cocrystal adecuados que contienen al menos un grupo funcional amina incluyen, pero no están limitados a, ácido 4-aminobenzoico, 4-aminopiridina, 4-etoxifenilurea, ácido acetohidroxámico, adenina, alanina, alopurinol, arginina, asparagina, ácido aspártico, ácido ciclámico, cisteína, dimetilglicina, N-metilglucamina, ácido glutámico, glutamina, glicina, ácido hipúrico, histidina, imidazol, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, piperazina, procaína, pralina, piridoxamina, sacarina, serina, treonina, TRIS, triptófano, tirosina, urea, valina y vitamina K5. Compuestos formadores del cocrystal preferidos que tienen grupos amina incluyen hidrazinocarboxilato de metilo.

Compuestos formadores del cocrystal adecuados que contienen al menos un grupo piridina incluyen, pero no están limitados a, 4-aminopiridina, nicotinamida, ácido nicotínico, piridoxamina y piridoxina. Compuestos formadores del cocrystal preferidos que tienen grupos piridina son piridinas sustituidas con uno o más grupos alquilo, grupos hidroxilo o grupos amida tales como 5-hidroxi-2-metil-piridina, 2-hidroxi-6-metil-piridina, nicotinamida e isonicotinamida.

Compuestos formadores del cocrystal adecuados que contienen al menos un grupo pirimidina incluyen 4-(3H)-pirimidinona.

El grupo funcional formador de puentes de hidrógeno en el derivado de bifenilo se selecciona, preferentemente, de uno o más de -OH, -ROH, -COOH, -RCOOH, -NH₂, -RNH₂, -NHR' y -RNHR'.

Ejemplos de derivados de bifenilo son 4-aminobifenilo, 2-aminobifenilo, 4-fenilbencilamina, 2-amino-4-fenilfenol, 5-fenil-o-anisidina, 3,3'-diaminobencidina, o-dianisidina, ácido bifenil-4-carboxílico, ácido bifenil-2-carboxílico, ácido 4'-metil-2-bifenilcarboxílico, ácido 4-bifenilacético, ácido 4'-hidroxi-4-bifenilcarboxílico, fenbufeno, 2-fenilfenol, 4-fenilfenol, 3-fenilfenol, 2-bifenilmetanol, bifenil-4-metanol, 4,4'-dihidroxibifenilo, 2,2'-bifenol, 2-fenilhidroquinona, 2-metil-3-bifenilmetanol, 1-(4-bifenilil)-1-etanol y 2,2'-bifenildimetanol, N,N,N',N'-tetrametilbencidina, 2-metil-3-bifenilmetanol, 1-(4-bifenilil)-1-etanol, bifenil-4-carboxaldehído, 4-acetil-bifenilo y 4,4'-diacetilbifenilo.

Más preferentemente, el derivado de bifenilo es 4,4'-dihidroxibifenilo o 4,4'-dihidroxiciclohexilidin-bisfenol.

En el contexto de la presente invención "alquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente lineal saturado de uno a seis átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado saturado de tres a seis átomos de carbono y "alquileno" significa un radical hidrocarbonado divalente lineal saturado de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado divalente ramificado saturado de tres a seis átomos de carbono. Grupos alquilo adecuados son, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo y similares. Grupos alquileno adecuados son, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno y similares.

Un grupo preferido de compuestos formadores del cocrystal comprende 1,9-nonanodiol, 2,3,5,6-tetrahidroxibenzoquinona, ácido 15-hidroxipentadecanoico, 5-hidroxi-2-metil-piridina, 2-hidroxi-6-metil-piridina, nicotinamida, isonicotinamida, 4-(3H)-pirimidinona, hidrazinocarboxilato de metilo, 4,4'-dihidroxibifenilo o 4,4'-dihidroxiciclohexilidin-bisfenol y de estos, particularmente preferidos son 2,3,5,6-tetrahidroxibenzoquinona, 5-hidroxi-2-metil-piridina, nicotinamida, isonicotinamida, 4,4'-dihidroxibifenilo y 4,4'-dihidroxiciclohexilidin-bisfenol.

La forma cocrystalina de propiconazol y compuesto formador del cocrystal se puede caracterizar por la morfología del cristal o por picos seleccionados del patrón de difracción de rayos X de polvo, expresado en términos de ángulos 2 theta.

En una realización de la invención, se proporciona una forma de cocrystal de propiconazol y 4,4'-dihidroxibifenilo que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo expresado en términos de ángulos 2 theta, en el que el patrón de difracción de rayos X de polvo comprende los valores de ángulo 2 theta listados en la Tabla 1. La Tabla 1 muestra los valores 2 theta, distancias d, e intensidad relativa de posiciones seleccionadas de picos del patrón de difracción de rayos X de polvo de un cocrystal de propiconazol-4,4'-dihidroxibifenilo.

TABLA 1

2 (°)	Distancia d (Å)	Intensidad relativa
7,689	11,488	100,0
11,513	7,680	85,8
16,964	5,222	60,5
18,618	4,762	66,9

ES 2 357 675 T3

19,178	4,624	62,3
21,008	4,225	60,5
21,357	4,157	60,9
21,923	4,051	83,2
22,415	3,963	69,5
23,566	3,772	69,2
26,254	3,392	66,5
26,958	3,305	63,6

Sorprendentemente, se ha encontrado que cuando se permite que el propiconazol y un compuesto formador del cocristal formen cocristales, los cocristales resultantes dan lugar a mejores propiedades del propiconazol comparadas con el propiconazol en forma libre. En particular, los cocristales muestran puntos de fusión considerablemente mayores que el propiconazol solo: por ejemplo, los resultados de la calorimetría diferencial de barrido para cocristales de propiconazol y 4,4'-dihidroxibifenilo mostró que los cocristales exhibían una endoterma única de fusión a una temperatura de entre 126-130°C, considerablemente mayor que la observada para el propiconazol solo. Este aumento en el punto de fusión es importante ya que tiene beneficios durante la fabricación, formulación y almacenamiento. En particular, este nuevo estado sólido del propiconazol, que tiene un punto de fusión por encima del intervalo de temperatura asociado normalmente con el procesado y almacenamiento, no experimentará sucesos de fusión y recristalización durante su formulación y no experimentará sucesos de recristalización durante el almacenamiento tanto del producto de calidad técnica como del producto formulado - el producto técnico y la formulación mantendrán, por tanto, su homogeneidad. Además, el punto de fusión mayor permitirá el desarrollo de nuevos formatos de formulaciones sólidas, tales como concentrados de suspensiones, suspensiones-emulsiones y granulados húmedos, y conducirá a posibles beneficios en la pureza (debido a la capacidad de aislar el estado sólido en vez de un líquido) así como mejorar las características de la manipulación (por ejemplo, reducir la toxicidad). Finalmente, las mezclas de este nuevo estado sólido de propiconazol con otros ingredientes activos deberían mostrar mejor estabilidad ya que la posible depresión del punto de fusión por los otros ingredientes activos no será crucial.

Como se usa en la presente memoria, "cocristal" significa un producto cristalino que comprende dos o más componentes únicos en una relación estequiométrica, cada uno con características físicas distintivas tales como estructura, punto de fusión y calor de fusión. El cocristal se puede construir por varios modos de reconocimiento molecular que incluyen puentes de hidrógeno, apilamiento pi II, complejación huésped-anfitrión e interacciones Van-Der-Waals. De las interacciones listadas anteriormente, el puente de hidrógeno es la interacción dominante en la formación del cocristal, a través del cual se forma un enlace no covalente entre un enlace con hidrógeno donante, de uno de los restos y un enlace con hidrógeno aceptor, del otro. Los cocristales preferidos de la presente invención son aquellos en los que los puentes de hidrógeno se dan entre el compuesto formador del cocristal y el propiconazol.

Se sabe que los puentes de hidrógeno pueden dar como resultado diferentes uniones intermoleculares y, de esta forma, los cocristales de la presente invención pueden existir en una o más formas poliméricas. Un cristal polimorfo puede contener cualquier relación de ingrediente activo a formador del cocristal, pero por regla general estará en el intervalo de 3:1 a 1:3. Como el propiconazol presenta isomería, una forma polimorfa puede contener también una relación isomérica diferente. Este será también el caso cuando el compuesto formador del cocristal presenta isomería. Cada forma polimorfa se puede definir por sólo una o por más técnicas analíticas del estado sólido, que incluyen difracción de rayos X de un solo cristal, difracción de rayos X de polvo, DSC, espectroscopía Raman o infrarroja.

Como se usa en la presente memoria, el término "propiconazol" se refiere a (\pm)-1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-propil-1,3-dioxolan-2-ilmetil]-1*H*-1,2,4-triazol, a sus cuatro estereoisómeros (2R, 4S; 2S, 4R; 2R, 4R; 2S, 4S), a pares de diastereómeros de los mismos y a mezclas de los pares de diastereómeros. En particular, "propiconazol" se refiere al producto propiconazol disponible comercialmente.

Adecuadamente, la relación en el cocristal de propiconazol a los compuestos formadores del cocristal está en el intervalo de 3:1 a 1:3. Más adecuadamente, la relación en el cocristal de propiconazol a los compuestos formadores del cocristal está en el intervalo de 2:1 a 1:1. Lo más adecuadamente, la relación en el cocristal de propiconazol a compuesto formador del cocristal es de aproximadamente 2:1.

Los cocristales de la presente descripción se forman poniendo en contacto el propiconazol con un compuesto formador de cocristales. Esto se puede realizar (i) triturando dos sólidos juntos, (ii) fundiendo uno o ambos componentes y dejándolos recristalizar, (iii) solubilizando el propiconazol y añadiendo el compuesto formador del cocristal o (iv) solubilizando el compuesto formador del cocristal y añadiendo el propiconazol. También puede ser posible solubilizar el propiconazol en el compuesto formador del cocristal y viceversa. Se deja entonces que se produzca la cristalización en condiciones adecuadas. Por ejemplo, la cristalización puede requerir alteración de una propiedad de las disoluciones, tal como el pH o la temperatura, y puede requerir concentración de soluto, normalmente por eliminación del

disolvente y por regla general secando la disolución. La eliminación del disolvente da como resultado que la concentración de propiconazol aumenta a lo largo del tiempo para facilitar la cristalización. Una vez se ha formado la fase sólida que comprende cualquier cristal, ésta se puede analizar como se describe en la presente memoria.

5 Por consiguiente, la presente descripción proporciona un procedimiento para la producción de un cocrystal de propiconazol y un compuesto formador del cocrystal que comprende:

(a) triturar, calentar o poner en contacto en disolución el propiconazol con el compuesto formador del cocrystal, en condiciones de cristalización para formar una fase sólida;

10 (b) aislar los cocristales que comprenden propiconazol y el compuesto formador de los cocristales.

El compuesto formador del cocrystal para uso en el procedimiento de la presente invención es 4,4'-dihidroxi-bifenilo.

15 Se puede realizar el análisis de la presencia de cocristales de propiconazol y compuesto formador de los cocristales en la fase sólida por métodos convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, es práctico y rutinario usar técnicas de difracción de rayos X de polvo para valorar la presencia de los cocristales. Esto se puede realizar comparando el espectro del propiconazol, del compuesto formador del cocrystal y de los cocristales putativos para establecer si se han formado o no cocristales reales. Otras técnicas usadas de manera análoga incluyen calorimetría diferencial de barrido (por sus siglas en inglés, DSC), análisis termogravimétrico (por sus siglas en inglés, TGA) y espectroscopía Raman. La difracción de rayos X de un sólo cristal es especialmente útil en la identificación de las estructuras de cocristales.

20 Los cocristales de la descripción se pueden incorporar fácilmente a composiciones fungicidas (que incluyen composiciones agroquímicas y composiciones para uso en la protección de productos industriales) por medios convencionales. Por consiguiente, la invención proporciona también una composición fungicida que comprende un cocrystal de la reivindicación 1 adjunta. En una realización adicional, la composición fungicida es una composición agroquímica.

30 Las composiciones agroquímicas que comprenden los cocristales de la presente invención se pueden usar para el control de hongos patógenos de plantas en una serie de especies de plantas. Por consiguiente, la invención proporciona también un método de prevención/control de la infección fúngica en plantas o en productos para reproducción de plantas que comprende tratar la planta o producto para la reproducción de plantas con una cantidad fungicidamente eficaz de una composición agrícola de la invención. Por "productos para la reproducción de plantas" se entiende semillas de todas clases (frutos, tubérculos, bulbos, granos, etc.), esquejes, brotes y similares.

35 En particular, las composiciones agroquímicas de la invención se pueden usar para controlar, por ejemplo, *Cochliobolus sativus*, *Erysiphe graminis*, *Leptosphaeria nodorum*, *Puccinia* spp., *Pyrenophora teres*, *Pyrenophora tritici-repentis*, *Rhynchosporium secalis*, *Septoria* spp., *Mycosphaerella musicola*, *Mycosphaerella fijiensis* var. *difformis*, *Sclerotinia homoeocarpa*, *Rhizoctonia solani*, *Puccinia* spp., *Erysiphe graminis*, *Rhizoctonia solani*, *Helminthosporium oryzae*, complejo de panoja sucia, *Hemileia vastatrix*, *Cercospora* spp., *Monilinia* spp., *Podosphaera* spp., *Sphaerotheca* spp., *Tranzschelia* spp. y *Helminthosporium* spp.

40 Las composiciones agroquímicas de la presente invención son adecuadas para controlar tales enfermedades en una serie de plantas y sus productos de reproducción que incluyen, pero no están limitadas a, los siguientes cultivos objetivo: cereales (trigo, cebada, centeno, avena, maíz (que incluye grano para siembra, maíz palomero y maíz dulce), arroz, sorgo y cultivos relacionados); remolacha (remolacha azucarera y remolacha forrajera); plantas leguminosas (judías, lentejas, guisantes, soja); plantas aceiteras (colza, mostaza, girasoles); plantas cucurbitáceas (calabacines, pepinos, melones); plantas fibrosas (algodón, lino, cáñamo, yute); vegetales (espinaca, lechuga, espárragos, repollos, zanahorias, berenjenas, cebollas, pimiento, tomates, patatas, pimentón dulce, quingombó); cultivos en plantaciones (bananos, árboles frutales, árboles del caucho, viveros de árboles), plantas ornamentales (flores, arbustos, árboles latifoliados y plantas de hoja perenne, tales como las coníferas); así como otras plantas tales como parras, arbustos productores de bayas (tales como los productores de arándanos azules), plantas productoras de una mezcla de grosellas y moras, plantas productoras de arándanos rojos, hierbabuena, ruibarbo, menta verde, caña de azúcar e hierbas de césped que incluyen, pero no están limitadas a, hierbas de césped de estación fría (por ejemplo, poas (*Poa* L.), tal como la poa pratense (*Poa pratensis* L.), poa áspera (*Poa trivialis* L.), poa comprimida (*Poa compressa* L.) y espiguilla (*Poa annua* L.); agróstides (*Agrostis* L.), tales como agróstide estolonífera (*Agrostis palustris* Huds.), agróstide común (*Agrostis tenius* Sibth.), agróstide canina (*Agrostis canina* L.) y agróstide blanca (*Agrostis alba* L.); festucas (*Festuca* L.), tales como festuca alta (*Festuca arundinacea* Schreb.), festuca común (*Festuca elatior* L.) festucas finas tales como la festuca roja rastrera (*Festuca rubra* L.), festuca roja encespedante (*Festuca rubra* var. *commutata* Gaud.), festuca ovina (*Festuca ovina* L.) y festuca longifolia (*Festuca longifolia*); y raigrases (*Lolium* L.), tales como raigrás inglés (*Lolium perenne* L.) y raigrás italiano (*Lolium multiflorum* Lam.) y hierbas de césped de estación cálida (por ejemplo, Gramas de las Bermudas (*Cynodon* L. C. Rich), que incluyen Grama de las Bermudas híbrido y común; céspedes de *Zoysia* (*Zoysia Willd.*), pasto de San Agustín (*Stenotaphrum secundatum* (Walt.) Kuntze); e hierba centípede (*Eremochloa ophiuroides* (Munro.) Hack.).

65 Además, se debe entender que "cultivos" incluye aquellos cultivos que se han hecho tolerantes a plagas y pesticidas, que incluyen herbicidas o clases de herbicidas, como resultado de los métodos de reproducción convencionales o de la ingeniería genética. Tolerancia por ejemplo a los herbicidas significa una disminución en la vulnerabilidad al daño causado por un herbicida concreto comparado con las variedades de cultivos convencionales. Los cultivos se pueden

ES 2 357 675 T3

modificar o reproducir para ser tolerantes, por ejemplo, a los inhibidores de la HPPD (por sus siglas en inglés, enzima 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa) tal como la mesotriona o a los inhibidores de la EPSPS (por sus siglas en inglés, enzima 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa) tal como el glifosato.

5 La proporción a la que se aplica la composición agroquímica de la invención dependerá del tipo particular de hongo a controlar, del grado de control requerido y del ritmo y método de aplicación. En general, las composiciones de la invención se pueden aplicar en un proporción de entre 0,005 kilogramos/hectárea (kg/ha) y aproximadamente 5,0 kg/ha, basados en la cantidad total de propiconazol activo en la composición. Se prefiere una proporción de aplicación de entre aproximadamente 0,1 kg/ha y aproximadamente 3,0 kg/ha, con una proporción especialmente preferida de aplicación de entre aproximadamente 0,2 kg/ha y 1 kg/ha.

10 En la práctica, las composiciones agroquímicas que comprenden los cocristales de la invención se aplican como una formulación que contiene los diversos adyuvantes y vehículos conocidos o usados en la industria. Así, se pueden formular como gránulos, como polvos humectables, como concentrados emulsionables, como concentrados en suspensión, como polvos o polvos para espolvorear, como fluidos, como disoluciones, como suspensiones o emulsiones o suspo-emulsiones, o como formas de liberación controlada tales como microcápsulas. Adecuadamente, la composición agroquímica de la invención se puede formular como una suspensión concentrada, una suspo-emulsión o un granulado húmedo. Estas formulaciones se describen con más detalle a continuación y pueden contener de tan poco como aproximadamente 0,5% a tanto como aproximadamente 95% o más, en peso del ingrediente activo en forma de cocristal. La cantidad óptima dependerá de la formulación, del equipo de aplicación y de la naturaleza del hongo patógeno de la planta a controlar.

15 Los polvos humectables están en forma de partículas finamente divididas que se dispersan fácilmente en agua u otro vehículo líquido. Las partículas contienen el ingrediente activo retenido en una matriz sólida. Matrices sólidas típicas incluyen tierra de batán, arcillas de caolín, sílices y otros sólidos orgánicos o inorgánicos fácilmente humectables. Los polvos humectables contienen normalmente de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% del ingrediente activo más una pequeña cantidad de agente humectante, dispersante o emulsionante.

20 Los concentrados emulsionables son composiciones líquidas homogéneas dispersables en agua o en otro líquido y pueden consistir completamente en el compuesto activo con un agente emulsionante líquido o sólido, o pueden contener también un vehículo líquido, tal como xileno, naftas aromáticas pesadas, isoforona y otros disolventes orgánicos no volátiles. En el uso, estos concentrados se dispersan en agua u otro líquido y se aplican normalmente en el área a tratar como un pulverizado. La cantidad de ingrediente activo puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 95% del concentrado.

25 Los concentrados en suspensión son formulaciones acuosas en las que partículas sólidas finamente divididas del compuesto activo se suspenden de forma estable. Tales formulaciones incluyen agentes antisedimentación y dispersantes y pueden incluir además un agente humectante para mejorar la actividad así como un agente antiespumante y un inhibidor del crecimiento de cristales. En el uso, estos concentrados se diluyen en agua y se aplican normalmente en el área a tratar como un pulverizado. La cantidad de ingrediente activo puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 95% del concentrado.

30 Las formulaciones granulares incluyen tanto extrudidos como partículas relativamente toscas y se aplican habitualmente sin dilución en el área en la que se requiere control de hongos patógenos de plantas. Vehículos típicos para formulaciones granulares incluyen arena, tierra de batán, arcilla de atapulguita, arcillas bentonita, arcillas montmorillonita, vermiculita, perlita, carbonato de calcio, ladrillo, piedra pómez, pirofilita, caolín, dolomita, yeso, harina de madera, mazorcas de maíz molidas, cáscaras de cacahuete molidas, azúcares, cloruro de sodio, sulfato de sodio, silicato de sodio, borato de sodio, magnesita, mica, óxido de hierro, óxido de cinc, óxido de titanio, óxido de antimonio, criolita, yeso, tierra de diatomeas, sulfato de calcio y otros productos orgánicos e inorgánicos que absorben o que se pueden recubrir con el compuesto activo. Las formulaciones granulares contienen normalmente de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% de ingredientes activos que pueden incluir agentes activos superficiales tales como naftas aromáticas pesadas, keroseno y otras fracciones del petróleo, o aceites vegetales; y/o adhesivos tales como dextrinas, pegamento o resinas sintéticas.

35 Los polvos para espolvorear son mezclas conjuntas sueltas del ingrediente activo con sólidos finamente divididos tales como talco, arcillas, harinas y otros sólidos orgánicos e inorgánicos que actúan como dispersantes y vehículos.

40 Las microcápsulas son por regla general gotitas o gránulos del ingrediente activo encerrados en una concha inerte porosa que permite la salida del material encerrado hacia los alrededores en proporciones controladas. Las gotitas encapsuladas tienen por regla general de aproximadamente 1 a 50 micrómetros de diámetro. El líquido encerrado constituye, por regla general, de aproximadamente 50 a 95% del peso de la cápsula y puede incluir disolvente además del componente activo. Los gránulos encapsulados son generalmente gránulos porosos con membranas porosas que sellan los poros de apertura del gránulo, que retienen las especies activas en forma líquida dentro de los poros de los gránulos. Los gránulos tienen por regla general un diámetro en el intervalo de 1 milímetro a 1 centímetro y preferentemente de 1 a 2 milímetros. Los gránulos se forman por extrusión, aglomeración o formación de perlas, o se dan de forma natural. Ejemplos de tales materiales son vermiculita, arcilla sinterizada, caolín, arcilla atapulguita, serrín y carbón granular. La concha o productos de membrana incluyen cauchos naturales o sintéticos, productos celulósicos, copolímeros de estireno-butanodieno, poliacrilonitrilos, poliacrilatos, poliésteres, poliamidas, poliureas, poliuretanos y xantatos de almidón.

ES 2 357 675 T3

Otras formulaciones útiles para aplicaciones agroquímicas incluyen disoluciones simples del ingrediente activo en un disolvente en el que es completamente soluble a la concentración deseada, tal como acetona, naftalenos alquilados, xileno y otros disolventes orgánicos. Se pueden usar también pulverizadores presurizados, en los que el ingrediente activo se dispersa de forma finamente dividida como resultado de la vaporización de un disolvente dispersante vehículo de bajo punto de ebullición.

Muchas de las formulaciones descritas anteriormente incluyen agentes de humectación, dispersión o emulsionantes. Son ejemplos los sulfonatos y sulfatos de alquilo y alquilario y sus sales, alcoholes polihídricos; alcoholes polietoxilados, ésteres y aminas grasas. Estos agentes, cuando se usan, comprenden normalmente de 0,1% a 15% en peso de la formulación.

Adyuvantes y vehículos agrícolamente adecuados que son útiles en la formulación de la composición de la invención en los tipos de formulaciones descritos anteriormente son muy conocidos por los expertos en la técnica. En la lista no limitante que aparece a continuación se encuentran ejemplos adecuados de las diferentes clases.

Vehículos líquidos que se pueden emplear incluyen agua, tolueno, xileno, nafta mineral, aceite de cultivos, acetona, metiletilcetona, ciclohexanona, anhídrido acético, acetonitrilo, acetofenona, acetato amílico, 2-butanona, clorobenceno, ciclohexano, ciclohexanol, acetatos de alquilo, diacetonolcohol, 1,2-dicloropropano, dietanolamina, p-dietilbenceno, dietilenglicol, abietato de dietilenglicol, dietilenglicolbutiléter, dietilenglicoletiléter, dietilenglicolmetiléter, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, dipropilenglicol, dipropilenglicolmetiléter, dipropilenglicoldibenzoato, diproxitol, alquilpirrolidinona, acetato de etilo, 2-etilhexanol, carbonato de etileno, 1,1,1-tricloroetano, 2-heptanona, alfa-pineno, d-limoneno, etilenglicol, etilenglicolbutiléter, etilenglicolmetiléter, gamma-butirolactona, glicerol, diacetato de glicerol, monoacetato de glicerol, triacetato de glicerol, hexadecano, hexilenglicol, acetato de isoamilo, acetato de isobornilo, isoctano, isoforona, isopropilbenceno, miristato de isopropilo, ácido láctico, laurilamina, óxido de mesitilo, metoxi-propanol, metilisoamylcetona, metilisobuticetona, laurato de metilo, octanoato de metilo, oleato de metilo, cloruro de metileno, m-xileno, n-hexano, n-octilamina, ácido octadecanoico, acetato de octilamina, ácido oleico, oleilamina, o-xileno, fenol, polietilenglicol (PEG400), ácido propiónico, propilenglicol, propilenglicol monometiléter, p-xileno, tolueno, trietilfosfato, metilenglicol, ácido xileno sulfónico, parafina, aceite mineral, tricloroetileno, percloroetileno, acetato de etilo, acetato de amilo, acetato de butilo, metanol, etanol, isopropanol, y alcoholes de peso molecular más alto tales como alcohol amílico, alcohol tetrahidrofurfurílico, hexanol, octanol, etc. etilenglicol, propilenglicol, glicerina, N-metil-2-pirrolidinona, y similares. El agua es generalmente el vehículo de elección para la dilución de concentrados.

Vehículos sólidos adecuados incluyen talco, dióxido de titanio, arcilla pirofilita, sílice, arcilla de atapulguita, diatoma, tiza, tierra de diatomeas, cal, carbonato de calcio, arcilla bentonita, tierra de batán, cáscaras de semillas de algodón, harina de trigo, harina de soja, piedra pómez, harina de madera, harina de cáscaras de nuez, lignina y similares.

Se emplea ventajosamente una amplia gama de agentes tensioactivos tanto en composiciones líquidas como sólidas, especialmente en las diseñadas para ser diluidas con un vehículo antes de la aplicación. Los agentes tensioactivos pueden ser de naturaleza aniónica, catiónica, no iónica o polimérica y se pueden emplear como agentes emulsionantes, agentes humectantes, agentes antisedimentación o para otros propósitos. Agentes tensioactivos típicos incluyen sales de alquilsulfatos, tal como el laurilsulfato de dietanolamonio; sales de alquilarilsulfonatos, tal como el dodecilbenzenosulfonato de calcio; productos de adición de alquilfenol-óxidos de alquileo, tales como el nonilfenol-C.sub.18 etoxilado; productos de adición de alcohol-óxidos de alquileo, tales como el tridecilalcohol-C.sub.16 etoxilado; jabones, tales como el estearato de sodio; Sales de alquilnaftalensulfonato, tales como el dibutilnaftalensulfonato de sodio; dialquilesteres de sales de sulfosuccinato, tales como el di(2-etilhexil)-sulfosuccinato de sodio; ésteres de sorbitol, tales como el oleato de sorbitol; aminas cuaternarias, tales como el cloruro de lauriltrimetilamonio; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, tales como el estearato de polietilenglicol; copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno; y sales de ésteres de mono- y di-alquifosfato.

Otros adyuvantes utilizados normalmente en composiciones agrícolas incluyen inhibidores de la cristalización, modificadores de la viscosidad, agentes antisedimentación, modificadores de las gotas de pulverización, pigmentos, anti-oxidantes, agentes espumantes, agentes de bloqueo ligero, agentes compatibilizantes, agentes antiespumantes, agentes quelantes, agentes neutralizantes y tampones, inhibidores de la corrosión, tintes, odorizantes, agentes de distribución, ayudas a la penetración, micronutrientes, emolientes, lubricantes, agentes de adherencia, y similares.

Además, se pueden combinar adicionalmente otros ingredientes o composiciones biocidamente activos con la composición agroquímica de esta invención. Por ejemplo, las composiciones pueden contener otros fungicidas, herbicidas, insecticidas, bactericidas, acaricidas, nematocidas y/o reguladores del crecimiento de las plantas, para ampliar el espectro de actividad para reducir el riesgo de desarrollo de resistencia.

Cada una de las formulaciones anteriores se puede preparar como un paquete que contiene los fungicidas junto con otros ingredientes de la formulación (diluyentes, emulsionantes, tensioactivos, etc.). Las formulaciones se pueden preparar también por un método de mezclado en un tanque, en el que se obtienen los ingredientes separadamente y se combinan en el sitio de producción.

Estas formulaciones se pueden aplicar por métodos convencionales en las áreas en las que se desea control. Las composiciones en polvo para espolvorear y líquidas se pueden aplicar, por ejemplo, mediante el uso de espolvoreado-

ES 2 357 675 T3

res, escobas y pulverizadores manuales y pulverizadores de polvo. Las formulaciones se pueden aplicar también desde aeroplanos como un polvo para pulverizar o como un pulverizado o por aplicaciones mediante mechas aplicadoras. Tanto las formulaciones sólidas como líquidas se pueden aplicar también al suelo en la localización de la planta a tratar permitiendo que el ingrediente activo penetre en la planta a través de las raíces. Las formulaciones de la invención se pueden usar también para aplicaciones en recubrimientos en productos de reproducción de la planta para proporcionar protección contra infecciones en los productos de reproducción de la planta así como contra hongos fitopatógenos que se dan en el suelo. Adecuadamente, el ingrediente activo se puede aplicar en los productos de reproducción de la planta para protegerlos impregnando los productos de reproducción de la planta, en particular, semillas, o con una formulación líquida del fungicida o recubriéndolo con una formulación sólida. En casos especiales, son posibles también otros tipos de aplicación, por ejemplo, el tratamiento específico de esquejes o brotes de plantas que sirven para su propagación.

Adecuadamente, las composiciones y formulaciones agroquímicas de la presente invención se aplican antes del desarrollo de la enfermedad. Las proporciones y frecuencia de uso de las formulaciones son aquellos usados convencionalmente en la técnica y dependerán del riesgo de infestación por el patógeno fúngico.

Las composiciones de la invención se pueden usar también para la protección de material industrial. En un aspecto adicional de la invención se proporciona así un método para la producción de material industrial del ataque fúngico, que comprende tratar el material industrial con una composición que comprende el cocristal de la invención. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de una composición que comprende el cocristal de la invención para la protección de material industrial. En una realización particular dicho material industrial se seleccionan del grupo que consiste en: madera; plástico; material compuesto de madera y plástico; pintura; papel; y tableros para tabiques.

“Material industrial” incluye, pero no está limitado a, aquellos materiales usado en la construcción y similares. Por ejemplo, el material industrial puede ser madera para estructuras, puertas, armarios, unidades de almacenaje, alfombras, especialmente alfombras de fibra natural tal como madera y yute, plásticos, madera (que incluye madera modificada) y material compuesto de madera y plástico.

En una realización particular el material industrial es un recubrimiento. “Recubrimiento” incluye, pero no está limitado a, composiciones aplicadas a un sustrato, por ejemplo, pinturas, tintes, barnices, lacas, imprimaciones, recubrimientos semisatinados, recubrimientos satinados, enlucidos, capas finales, recubrimientos para el bloqueo de tintes, selladores penetrantes para sustratos porosos, hormigón, y mármol, recubrimientos elastoméricos, resinas, masillas, y sellantes, tableros y paneles para recubrimiento, recubrimientos para transporte, recubrimientos para muebles, y recubrimientos para serpientes, recubrimientos para puentes y tanques, y pinturas niveladoras, recubrimientos y tratamientos para piel, recubrimientos para el cuidado del suelo, recubrimientos para papel, recubrimientos para el cuidado personal tales como para el pelo, piel, uñas, recubrimientos para telas tejidas y no tejidas y pasta para estampación con pigmentos, y recubrimientos adhesivos tales como, por ejemplo, adhesivos sensibles a la presión y adhesivos y escayola para laminado húmedo y seco.

En una realización particular recubrimiento significa pintura; barniz; tinte, laca o escayola. En una realización adicional dicho recubrimiento es una laca. En una realización específica, recubrimiento significa pintura. Pintura puede comprender, por ejemplo, un formador de película y un vehículo (vehículo que puede ser agua y/o un disolvente orgánico) y opcionalmente un pigmento.

Además de esto, material industrial incluye adhesivos, sellantes, materiales de unión y material para juntas y aislamiento. En una realización particular “material industrial” significa madera para estructuras. En una realización adicional “material industrial” significa madera modificada. En una realización adicional “material industrial” significa plástico.

Los plásticos incluyen polímeros y copolímeros plásticos, que incluyen: acrilonitrilo butadieno estireno, butil caucho, epoxis, fluoropolímeros, isopreno, náilon, polietileno, poliuretano, polipropileno, cloruro de polivinilo, poliestireno, policarbonato, fluoruro de polivinilideno, poliacrilato, polimetilmetacrilato, poliuretano, polibutileno, tereftalato de polibutileno, polietersulfona, óxido de polifenileno, éter de polifenileno, sulfuro de polifenileno, poliftatamida, polisulfeno, poliéster, silicona, estireno butadieno caucho y combinaciones de polímeros. En una realización adicional, “material industrial” significa cloruro de polivinilo (PVC, por sus siglas en inglés). En una realización adicional “material industrial” significa poliuretano (PU). En una realización adicional “material industrial” significa compuestos de madera y plástico (WPC, por sus siglas en inglés). El compuesto de madera y plástico es un material que es muy conocido en la técnica. Se puede encontrar un resumen de WPCs en la publicación siguiente - Craig demons - Forrest Products Journal. Junio de 2002, Vol. 52, n° 6, pp 10-18.

Se debe entender que “madera” significa madera y productos madereros, por ejemplo: productos derivados de la madera, contrachapado, aglomerado, tablero de virutas, vigas laminadas, tablero de filamentos orientados, tablero duro, y tablero de partículas, madera tropical, madera para estructuras, vigas de madera, traviesas de ferrocarril, componentes de puentes, embarcaderos, vehículos hechos de madera, cajas, palets, contenedores, postes de telégrafo, vallas de madera, aislamiento de madera, ventanas y puertas hechas de madera, contrachapado, aglomerado, obras de carpintería, o productos de madera que se usan, de forma bastante general, para construir casas o cubiertas, en carpintería de edificios o productos de madera que se usan generalmente en la construcción de casas que incluye madera modificada, construcción y carpintería.

ES 2 357 675 T3

“Material industrial” incluye también lubricantes de efecto frío y sistemas de refrigeración y calefacción, sistemas de ventilación y aire acondicionado y partes de producción de plantas, por ejemplo circuitos de refrigeración de agua.

5 “Material industrial” incluye también tableros para tabiques tales como tableros para tabiques basados en yeso.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un material industrial que comprende una composición que comprende un cocrystal de la invención. En una realización particular, dichos materiales industriales se seleccionan del grupo que consiste en madera, plástico, compuestos de madera y plástico, pintura, papel y tableros para tabiques.
10 En una realización particular dichos materiales industriales comprenden madera.

El material industrial se puede tratar con una composición conforme a la invención de varias maneras, que incluyen, pero no están limitadas a, aplicación incluyendo la composición en el mismo material industrial, absorbiendo, impregnando, tratando (en sistemas cerrados a presión o a vacío) dicho material con dicha composición, sumergiendo o empapando el material de construcción, o recubriendo el material de construcción por ejemplo por recubrimiento mediante cortina, rodillo, brocha, pulverización, atomización, empolvado, dispersión o vertido. La composición de la invención se puede formular para uso en el tratamiento de materiales industriales usando técnicas muy conocidas para los expertos en la técnica. Tales formulaciones pueden utilizar, por ejemplo, los productos de formulación listados anteriormente con relación a las formulaciones agroquímicas.
15
20

La presente invención se describirá ahora mediante los siguientes ejemplos y figuras no limitantes. Los ejemplos que no están incluidos en las reivindicaciones adjuntas sirven como ejemplos de referencia.

25 Ejemplos

1. Preparación de cocrystal de propiconazol/4,4'-dihidroxibifenilo

Se equipó un matraz de fondo redondo de 2 litros con un agitador superior, termómetro, embudo de adición y condensador. Se cargaron 405,5 g de propiconazol (calidad técnica), con 400 mL de etanol. Se agitó la disolución de propiconazol durante 30 minutos a 40°C hasta disolución. Se añadieron entonces 111,76 g de 4,4'-dihidroxibifenilo. Se calentó la mezcla de reacción a 40°C. Tras el calentamiento, el 4,4'-dihidroxibifenilo se disolvió para formar una disolución clara y siguió la cristalización con la formación de un precipitado blanco. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a 40°C y posteriormente se enfrió a 5°C. Se aislaron los sólidos por filtración en un equipo Buchner y se dejó secar al aire.
30
35

La Fig.1 - muestra los patrones de difracción de rayos X de polvo de (a) propiconazol de calidad técnica, (b) cocrystal de propiconazol -4,4'-dihidroxibifenilo y (c) 4,4'-dihidroxibifenilo.

40 La Fig. 2 - muestra trazas de calorimetría diferencial de barrido de (a) cocrystal de propiconazol -4,4'-dihidroxibifenilo y (b) 4,4'-dihidroxibifenilo.

La Fig. 3 - muestra el espectro Raman de (a) propiconazol de calidad técnica, (b) cocrystal de propiconazol -4,4'-dihidroxibifenilo y (c) 4,4'-dihidroxibifenilo.
45

El análisis por difracción de rayos X de polvo muestra claramente que el producto no guarda semejanza con ninguna de sus fases constituyentes, lo que sugiere que se ha formado un nuevo estado sólido.

Una traza de calorimetría diferencial de barrido del producto muestra una única endoterma de fusión a 130°C. Las fases constituyentes funden a 61°C para el propiconazol de calidad técnica y a 292°C para el 4,4'-dihidroxibifenilo.
50

Estabilidad de los cocrystal de propiconazol/4,4'-dihidroxibifenilo

55 Se preparó el concentrado en suspensión siguiente del cocrystal de propiconazol/4,4'-dihidroxibifenil:

TABLA 2

60

	% p/v
Cocrystal	38,6
Morwet D424	3,86

65

ES 2 357 675 T3

Atlox 4913	1,2
Kelzan ASX	0,3
Proxel GXL	0,2
Agua	resto

5

10

Se valoró la formulación después de 2 semanas, 1 mes y 3 meses, en varios programas acelerados de almacenaje. En todos los casos se observaron cambios mínimos en el pH, viscosidad, tamaño de partícula y características de dispersión y suspensión, lo que sugiere que las formulaciones eran físicamente estables.

15

Actividad biológica de los cocrisales de propiconazol/4,4'-dihidroxibifenilo

Se valoró la actividad de la formulación anterior contra *Leptosphaeria* spp., *Puccinia* spp., *Rhynchosporium* spp. y *Septoria* spp. en condiciones de invernadero y de campo en comparación con formulaciones comercialmente disponibles de propiconazol. La actividad del cocrystal contra todas las especies de hongos fue muy similar a la de las formas comercialmente disponibles de propiconazol.

2. Cocrystal de propiconazol - 4,4-ciclohexilidenbisfenol

Figura 4: Patrones de difracción de rayos X de polvo de propiconazol (a), cocrystal de propiconazol - 4,4-ciclohexilidenbisfenol (b) y 4,4-ciclohexilidenbisfenol (c). Figura 5: trazas de DSC de propiconazol (a), cocrystal de propiconazol - 4,4-ciclohexilidenbisfenol (b) y 4,4-ciclohexilidenbisfenol (c).

30

TABLA 3

Valores 2 de posiciones de picos seleccionados de los patrones de difracción de rayos X de polvo de cocrystal de propiconazol -4,4-ciclohexilidenbisfenol

35

TABLA 3	
Cocrystal de PPZ –	
4,4-	
ciclohexilidenbisfenol	
2	
6,968	
13,783	
15,073	
15,656	
17,437	

40

45

50

55

60

65

ES 2 357 675 T3

5	18,357
	21,120
	21,857
10	22,686
	24,159
	25,541
15	26,001
	27,045
	27,536
20	28,426
	29,347

25 *Experimental*

Para un cocrystal 1:2 mediante cristalización por evaporación

30 Se añadieron 2 g de PPZ a un vial de 40 mL con 5 mL de isohexano.

Se añadieron a esta mezcla 3,14 g de 4,4-ciclohexilideno-bisfenol en 5 mL de etanol. Se mantuvo la muestra a 50°C durante 2 horas y después se dejó enfriar, y evaporar, antes de filtrarla en un Buchner.

35 3. *Cocrystal de propiconazol - Isonicotinamida*

Figura 6: patrones de difracción de rayos X de polvo de propiconazol (a), cocrystal de propiconazol - isonicotinamida (b) e isonicotinamida (c).

40 Figura 7: trazas de DSC de propiconazol (a), cocrystal de propiconazol - isonicotinamida (b) e isonicotinamida (c).

45 TABLA 4

Valores 2 de posiciones de picos seleccionados de los patrones de difracción de rayos X de polvo de cocrystal de propiconazol - Isonicotinamida

50	TABLA 4 Cocrystal de PPZ - Isonicotinamida
55	2θ
	7,832
60	11,67
	22,965

65

ES 2 357 675 T3

23,339
24,213
25,804
33,23

5

10

Experimental

Para un cocristal 2:1 mediante cristalización por enfriamiento

15

Se añadieron 2 g de PPZ a un vial de 40 mL con 5 mL de isohexano.

Se añadieron a esta mezcla 1,5 g de isonicotinamida en 5 mL de metanol.

20

Se mantuvo la mezcla a 50°C durante 2 horas, después se mantuvo a 40°C durante una hora, después se mantuvo a 30°C durante una hora, y después se mantuvo finalmente a 20°C durante una hora, antes de dejarla hasta el día siguiente en el refrigerador. Se aisló entonces el producto en un Buchner.

25

4. *Cocristal de propiconazol -2,3,5,6-tetrahidroxi-1,4-benzoquinona*

Figura 8: patrones de difracción de rayos X de polvo de propiconazol (a), cocristal de propiconazol -2,3,5,6-tetrahidroxi-1,4-benzoquinona (b) y 2,3,5,6-tetrahidroxi-1,4-benzoquinona (c).

30

Figura 9: trazas de DSC de propiconazol (a), cocristal de propiconazol -2,3,5,6-tetrahidroxi-1,4-benzoquinona (b) y 2,3,5,6-tetrahidroxi-1,4-benzoquinona (c).

TABLA 5

35

Valores 2 de posiciones de picos seleccionados de los patrones de difracción de rayos X de polvo de cocristal de propiconazol -2,3,5,6-tetrahidroxi-1,4-benzoquinona

40

45

50

55

60

65

<p style="margin: 0;">TABLA 5</p> <p style="margin: 0;">Cocristal de PPZ - 2,3,5,6-</p> <p style="margin: 0;">tetrahidroxi-1,4-</p> <p style="margin: 0;">benzoquinona</p>
2
6,131
11,946
15,835
21,23
23,577
24,908
26,625
29,462
33,141

ES 2 357 675 T3

Experimental

Para un cocristal 1:2 mediante cristalización por evaporación

5 Se añadieron 1,286 g de PPZ a un vial de 40 mL con 5 mL de acetona.

Se añadieron a esta mezcla 1,57 g de 2,3,5,6-tetrahidroxi-1,4-benzoquinona en 5 mL de metanol.

10 Se mantuvo la muestra a 50°C durante 2 horas y después se dejó enfriar, y evaporar, antes de filtrarla en un Buchner.

5. Cocristal de propiconazol -5-hidroxi-2-metilpiridina

15 Figura 10: patrones de difracción de rayos X de polvo de propiconazol (a), cocristal de propiconazol -5-hidroxi-2-metilpiridina (b) y 5-hidroxi-2-metilpiridina (c).

20 Figura 11: trazas de DSC de propiconazol (a), cocristal de propiconazol -5-hidroxi-2-metilpiridina (b) y 5-hidroxi-2-metilpiridina (c).

TABLA 6

25 *Valores 2 de posiciones de picos seleccionados de los patrones de difracción de rayos X de polvo de cocristal de propiconazol - 5-hidroxi-2-metilpiridina*

TABLA 6	
Cocristal de PPZ - 5-hidroxi-2-metilpiridina	
2	
	6,119
	11,777
	12,023
	12,238
	17,526
	23,492
	23,799
	24,23
	24,445
	26,659
	26,966
	27,55

60 Experimental

Para un cocristal 2:1 mediante cristalización por enfriamiento

65 Se añadieron 2 g de PPZ a un vial de 40 mL con 5 mL de xileno. Se añadieron a esta mezcla 1,3 g de 5-hidroxi-2-metilpiridina en 5 mL de metanol.

ES 2 357 675 T3

Se mantuvo la mezcla a 50°C durante 2 horas, después se mantuvo a 40°C durante una hora, después se mantuvo a 30°C durante una hora, y después se mantuvo finalmente a 20°C durante una hora, antes de dejarla hasta el día siguiente en el refrigerador. Se aisló entonces el producto en un Buchner.

5

6. *Cocrystal de propiconazol - nicotinamida*

Figura 12: patrones de difracción de rayos X de polvo de propiconazol (a), cocrystal de propiconazol - nicotinamida (b) y nicotinamida (c).

10

Figura 13: trazas de DSC de propiconazol (a), cocrystal de propiconazol - nicotinamida (b) y nicotinamida (c).

TABLA 7

15

Valores 2 de posiciones de picos seleccionados de los patrones de difracción de rayos X de polvo de cocrystal de propiconazol - nicotinamida

20

TABLA 7	
Cocrystal de PPZ - nicotinamida	
	2
	14,875
	15,499
	22,608
	23,024
	23,509
	24,029
	25,52
	26,179
	27,843
	33,495
	34,605

25

30

35

40

45

50

Experimental

Para un cocrystal 2:1 mediante cristalización por enfriamiento

55

Se añadieron 2 g de PPZ a un vial de 40 mL con 5 mL de acetona.

Se añadieron a esta mezcla 1,3 g de nicotinamida en 5 mL de acetato de etilo.

60

Se mantuvo la mezcla a 50°C durante 2 horas, después se mantuvo a 40°C durante una hora, después se mantuvo a 30°C durante una hora, y después se mantuvo finalmente a 20°C durante una hora, antes de dejarla hasta el día siguiente en el refrigerador. Se aisló entonces el producto en un Buchner.

65

7. *Cocrystal de propiconazol - hidrazinocarboxilato de metilo*

Figura 14: patrones de difracción de rayos X de polvo de propiconazol (a), cocrystal de propiconazol - hidrazinocarboxilato de metilo (b) e hidrazinocarboxilato de metilo (c).

ES 2 357 675 T3

TABLA 8

Valores 2 de posiciones de picos seleccionados de los patrones de difracción de rayos X de polvo de cocrystal de propiconazol - hidrazinocarboxilato de metilo

5
10
15
20
25
30
35

TABLA 8	
Cocrystal de PPZ - hidrazinocarboxilato de metilo	
	2
	17,447
	20,5
	21,922
	24,662
	25,807
	26,396
	28,547
	31,52
	32,987

Experimental

40
45
50

Para un cocrystal 1:2 mediante cristalización por enfriamiento

Se añadieron 0,5 g de PPZ a un vial de 40 mL con 5 mL de acetona.

Se añadieron a esta mezcla 3,8 g de hidrazinocarboxilato de metilo en 5 mL de metanol.

Se mantuvo la mezcla a 50°C durante 2 horas, después se mantuvo a 40°C durante una hora, después se mantuvo a 30°C durante una hora, y después se mantuvo finalmente a 20°C durante una hora, antes de dejarla hasta el día siguiente en el refrigerador. Se aisló entonces el producto en un Buchner.

8. Cocrystal de propiconazol - 4(3H)-pirimidinona

55

Figura 15: patrón de difracción de rayos X de polvo de propiconazol (a), cocrystal de propiconazol - 4(3H)-pirimidinona (b) y 4(3H)-pirimidinona (c).

60
65

ES 2 357 675 T3

TABLA 9

Valores 2 de posiciones de picos seleccionados de los patrones de difracción de rayos X de polvo de cocrystal de propiconazol - 4(3H)-pirimidinona

5

10

15

20

25

Cocrystal de PPZ - 4(3H)-pirimidinona
2
11,922
15,85
16,997
17,761
27,632
32,325

Experimental

30

Para un cocrystal 1:1 mediante cristalización por evaporación

Se añadieron 0,5 g de PPZ a un vial de 40 mL con 5 mL de acetona.

Se añadieron a esta mezcla 1,8 g de 4(3H)-pirimidinona en 5 mL de metanol.

35

Se mantuvo la muestra a 50°C durante 2 horas y después se dejó enfriar, y evaporar, antes de filtrarla en un Buchner.

40

9. Cocrystal de propiconazol - ácido 15-hidroxipentadecanoico

Figura 16: patrón de difracción de rayos X de polvo de propiconazol (a), cocrystal de propiconazol - ácido 15-hidroxipentadecanoico (b) y ácido 15-hidroxipentadecanoico (c).

45

TABLA 10

Valores 2 de posiciones de picos seleccionados de los patrones de difracción de rayos X de polvo de cocrystal de propiconazol - ácido 15-hidroxipentadecanoico

50

55

60

65

Cocrystal de PPZ - ácido 15- hidroxipentadecanoico
2
16,232
18,178
33,228

ES 2 357 675 T3

Experimental

Para un cocrystal 2:1 mediante cristalización por enfriamiento

5 Se añadieron 2 g de PPZ a un vial de 40 mL con 5 mL de acetona.

Se añadieron a esta mezcla 1,3 g de ácido 15-hidroxipentadecanoico en 5 mL de acetato de etilo. Se mantuvo la mezcla a 50°C durante 2 horas, después se mantuvo a 40°C durante una hora, después se mantuvo a 30°C durante una hora, y después se mantuvo finalmente a 20°C durante una hora, antes de dejarla hasta el día siguiente en el refrigerador. Se aisló entonces el producto en un Buchner.

10. *Cocrystal de propiconazol - urea*

15 Figura 17: patrón de difracción de rayos X de polvo de propiconazol (a), cocrystal de propiconazol - urea (b) y urea (c).

20 TABLA 11

Valores 2 de posiciones de picos seleccionados de los patrones de difracción de rayos X de polvo de cocrystal de propiconazol - urea

Cocrystal de PPZ - urea	
	2
	20,7
	22,6
	24,0
	27,7

40 Experimental

Para un cocrystal 1:2 mediante cristalización por enfriamiento

45 Se añadieron 0,5 g de PPZ a un vial de 40 mL con 5 mL de acetona.

Se añadieron a esta mezcla 2,8 g de urea en 5 mL de isohexano.

Se mantuvo la mezcla a 50°C durante 2 horas, después se mantuvo a 40°C durante una hora, después se mantuvo a 30°C durante una hora, y después se mantuvo finalmente a 20°C durante una hora, antes de dejarla hasta el día siguiente en el refrigerador. Se aisló entonces el producto en un Buchner.

11. *Cocrystal de propiconazol - 1,9-nonanodiol ácido*

55 Figura 18: patrón de difracción de rayos X de polvo de propiconazol (a), cocrystal de propiconazol - 1,9-nonanodiol (b) y 1,9-nonanodiol (c).

60

65

ES 2 357 675 T3

TABLA 12

Valores 2 de posiciones de picos seleccionados de los patrones de difracción de rayos X de polvo de cocrystal de propiconazol - 1,9-nonanodiol ácido

5

10

15

20

25

Cocrystal de PPZ - 1,9-nonanodiol
2
10,406
12,461
13,783
15,533
17,068
20,659
24,404
27,229

30

Experimental

Para un cocrystal 2:1 mediante cristalización por enfriamiento

35

Se añadieron 2 g de PPZ a un vial de 40 mL con 5 mL de isohexano.

Se añadieron a esta mezcla 1,9 g de 1,9-nonanodiol en 5 mL de etanol.

40

Se mantuvo la muestra a 50°C durante 2 horas y después se dejó enfriar, y evaporar, antes de filtrarla en un Buchner.

12. Cocrystal de propiconazol - 2-hidroxi-6-metilpiridina

45

Figura 19: patrones de difracción de rayos X de polvo de propiconazol (a), cocrystal de propiconazol - 2-hidroxi-6-metilpiridina (b) y 2-hidroxi-6-metilpiridina (c).

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

ES 2 357 675 T3

TABLA 13

Valores 2 de posiciones de picos seleccionados de los patrones de difracción de rayos X de polvo de cocrystal de propiconazol - 2-hidroxi-6-metilpiridina

5

10

15

20

25

30

Cocrystal de PPZ - 2-hidroxi-6-metilpiridina
2
6,537
9,851
12,951
16,511
19,396
21,421
25,196
26,025
32,653

Experimental

35

Para un cocrystal 1:2 mediante cristalización por evaporación

Se añadieron 2 g de PPZ a un vial de 40 mL con 5 mL de acetonitrilo.

Se añadieron a esta mezcla 0,7 g de 2-hidroxi-6-metilpiridina (al 5% en etanol).

40

Se mantuvo la muestra a 50°C durante 2 horas y después se dejó enfriar, y evaporar, antes de filtrarla en un Buchner.

45

Aunque la invención se ha descrito con referencia a realizaciones preferidas y ejemplos de las mismas, el alcance de la presente invención no está limitado sólo a aquellas realizaciones descritas. Como será evidente para los expertos en la técnica, se pueden realizar modificaciones y adaptaciones de la invención descrita anteriormente sin apartarse del espíritu y alcance de la invención, que está definida y restringida por las reivindicaciones adjuntas. Todas las publicaciones citadas en la presente memoria se incorporan por este medio por referencia íntegramente a todos los efectos en la misma medida que si cada publicación individual se indicara específica e individualmente para incorporarse así por referencia.

50

55

60

65

ES 2 357 675 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un cocrystal de propiconazol con 4,4'-dihidroxibifenilo, en el que el puente de hidrógeno se da entre el compuesto formador del cocrystal y propiconazol.
- 10 2. Un procedimiento para preparar un cocrystal de la reivindicación 1, que comprende
- a) triturar, calentar o poner en contacto en disolución propiconazol con el compuesto formador del cocrystal, en condiciones de cristalización para formar una fase sólida;
 - b) aislar los cocrystalales que comprenden propiconazol y el compuesto formador del cocrystal.
- 15 3. Una composición fungicida, que comprende el cocrystal de la reivindicación 1.
- 20 4. La composición de la reivindicación 3, que es una composición agroquímica.
5. Un método de prevención/control de infecciones fúngicas en plantas, que comprende tratar la planta con una cantidad fungicidamente eficaz de una composición agroquímica de la reivindicación 4.
- 25 6. Una formulación agroquímica, que comprende la composición de la reivindicación 4, que es un concentrado en suspensión.
- 30 7. Un método para la protección de material industrial del ataque fúngico, que comprende tratar el material industrial con una composición de la reivindicación 3.

30

35

40

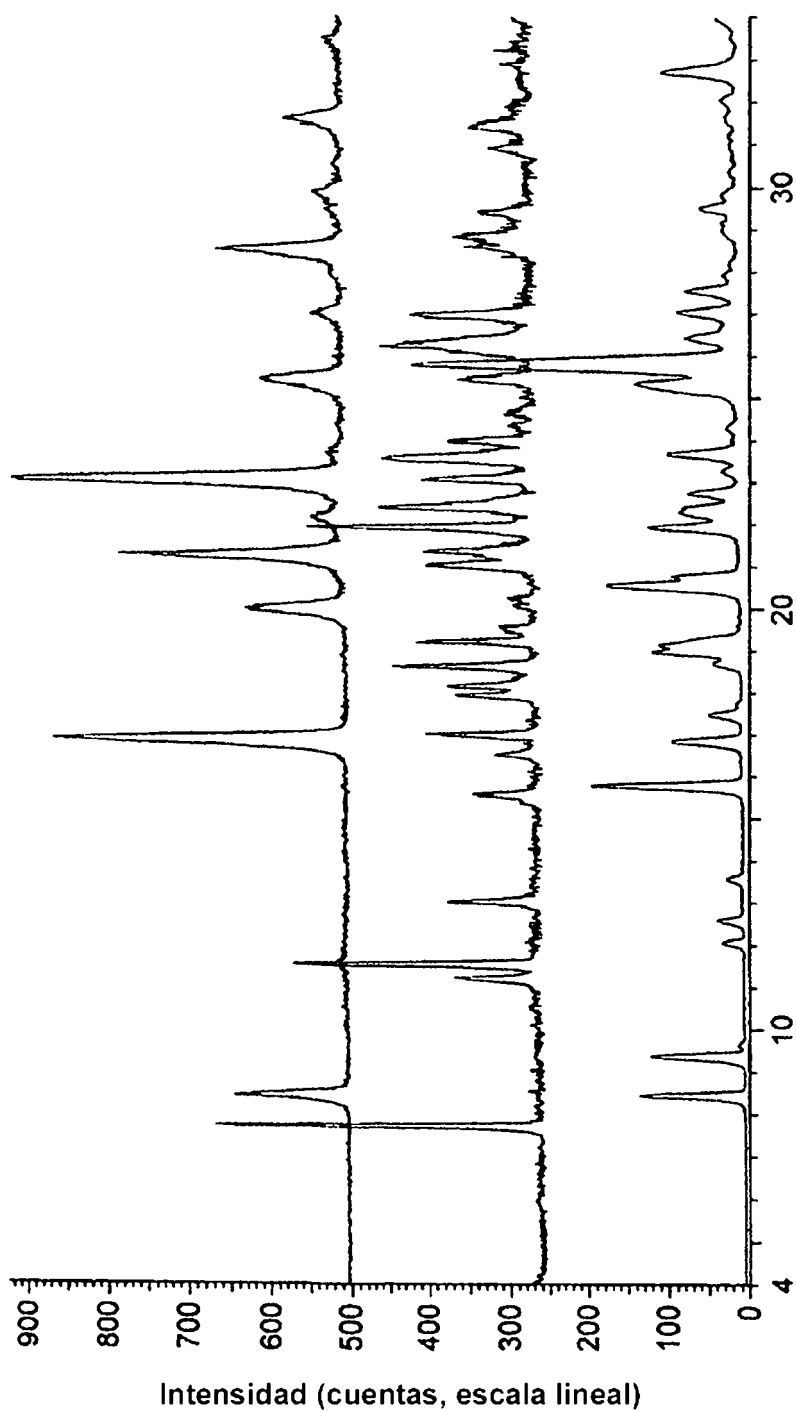
45

50

55

60

65



Escala 2-Theta

FIG. 1

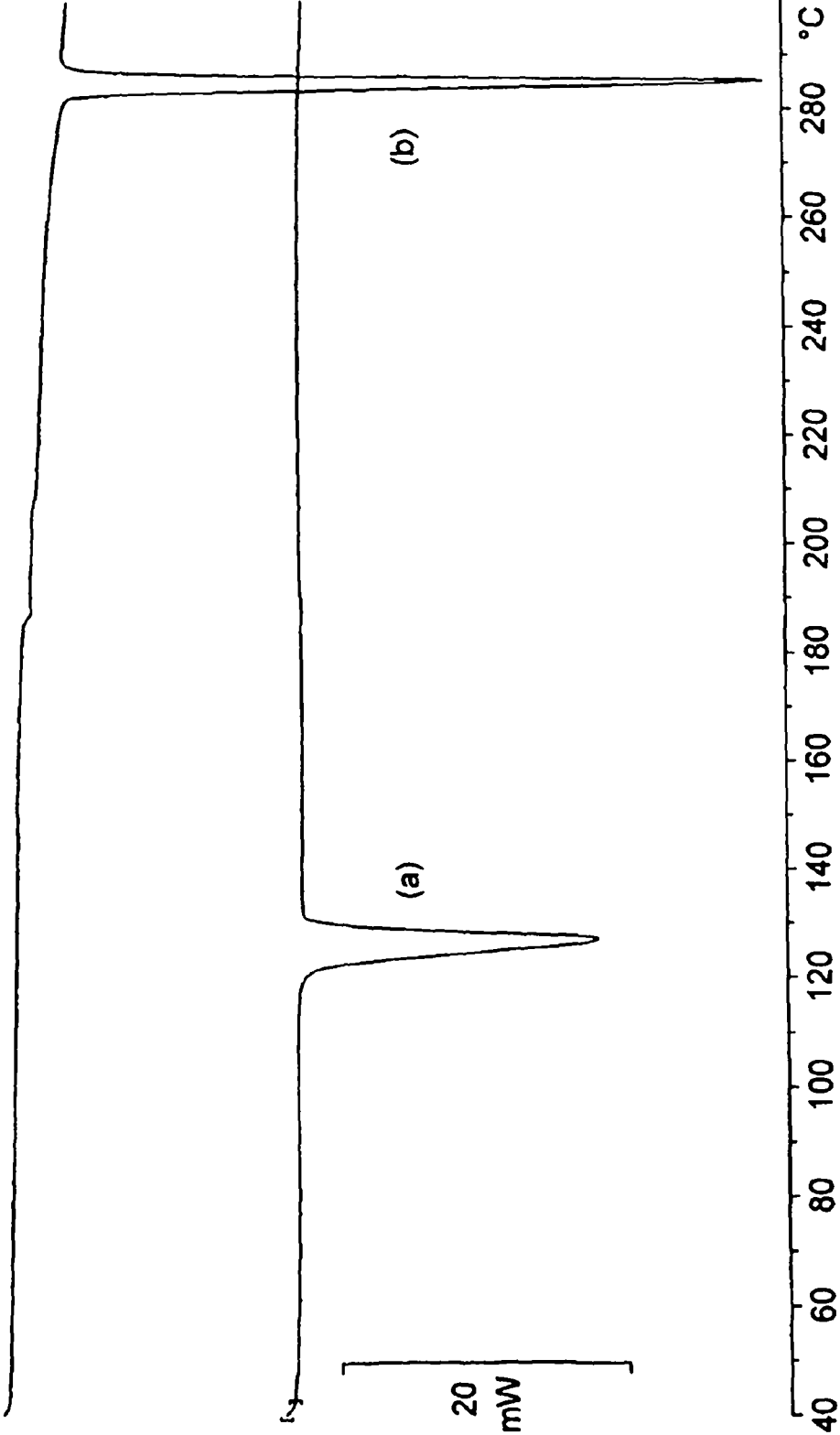


FIG. 2

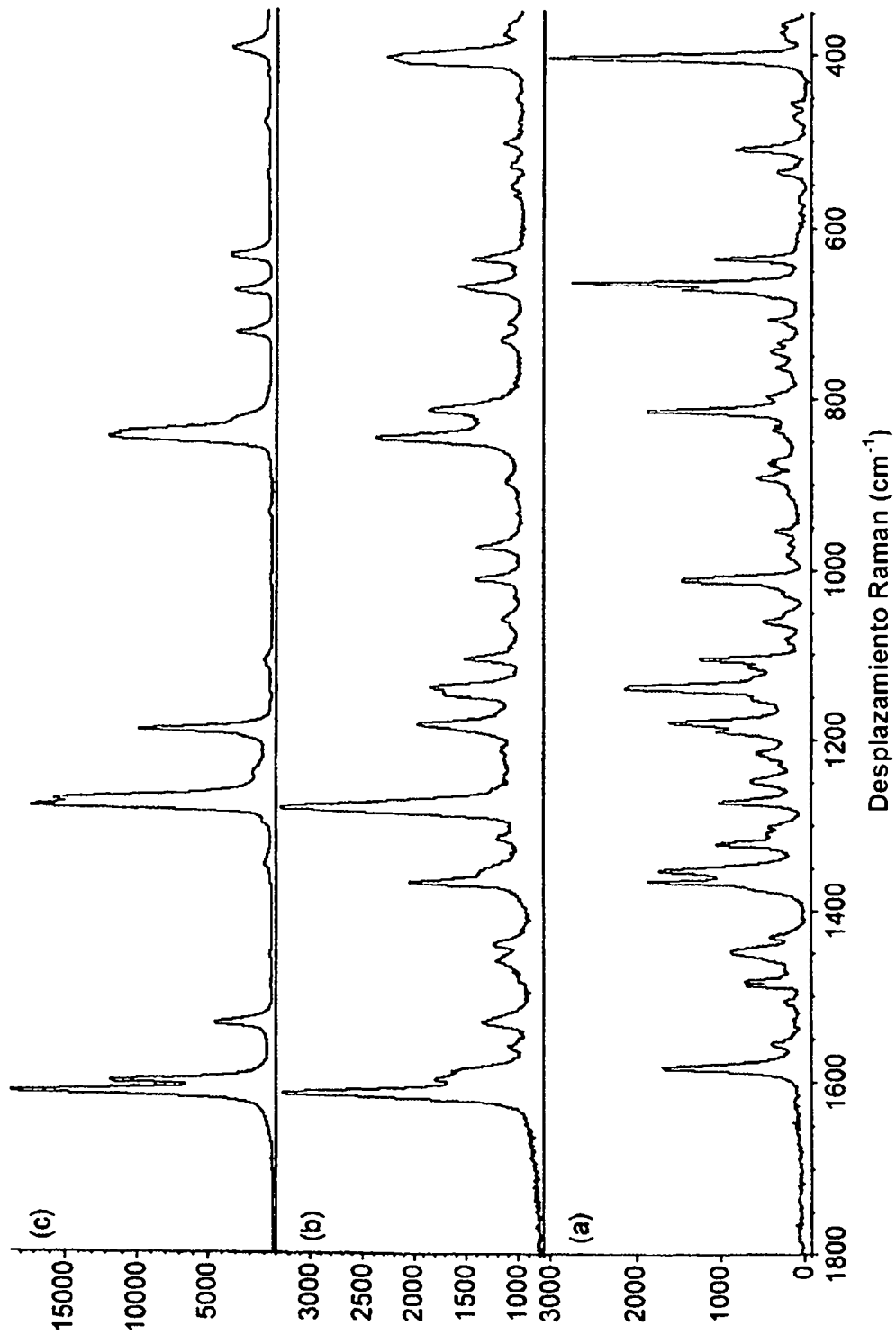
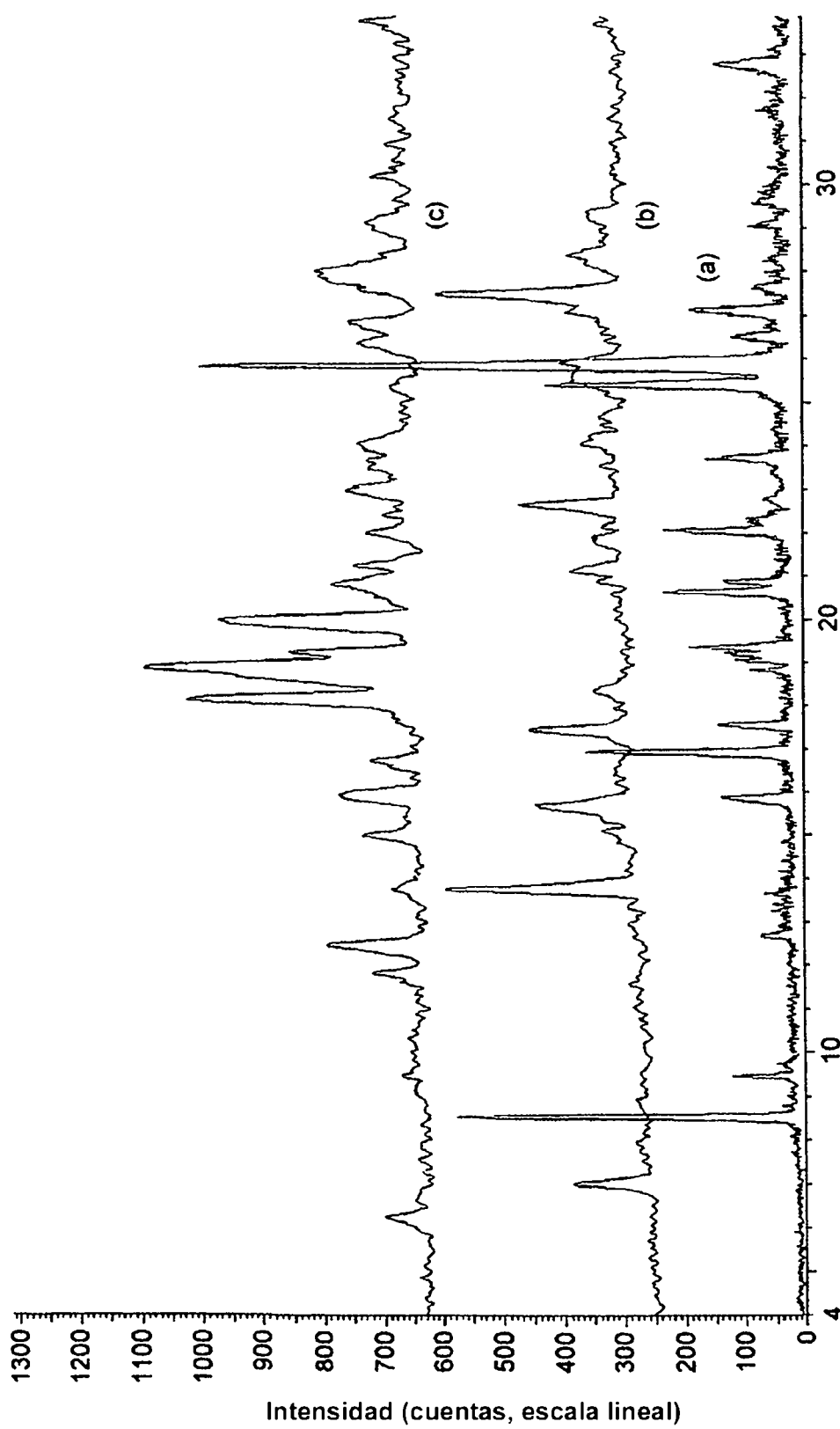
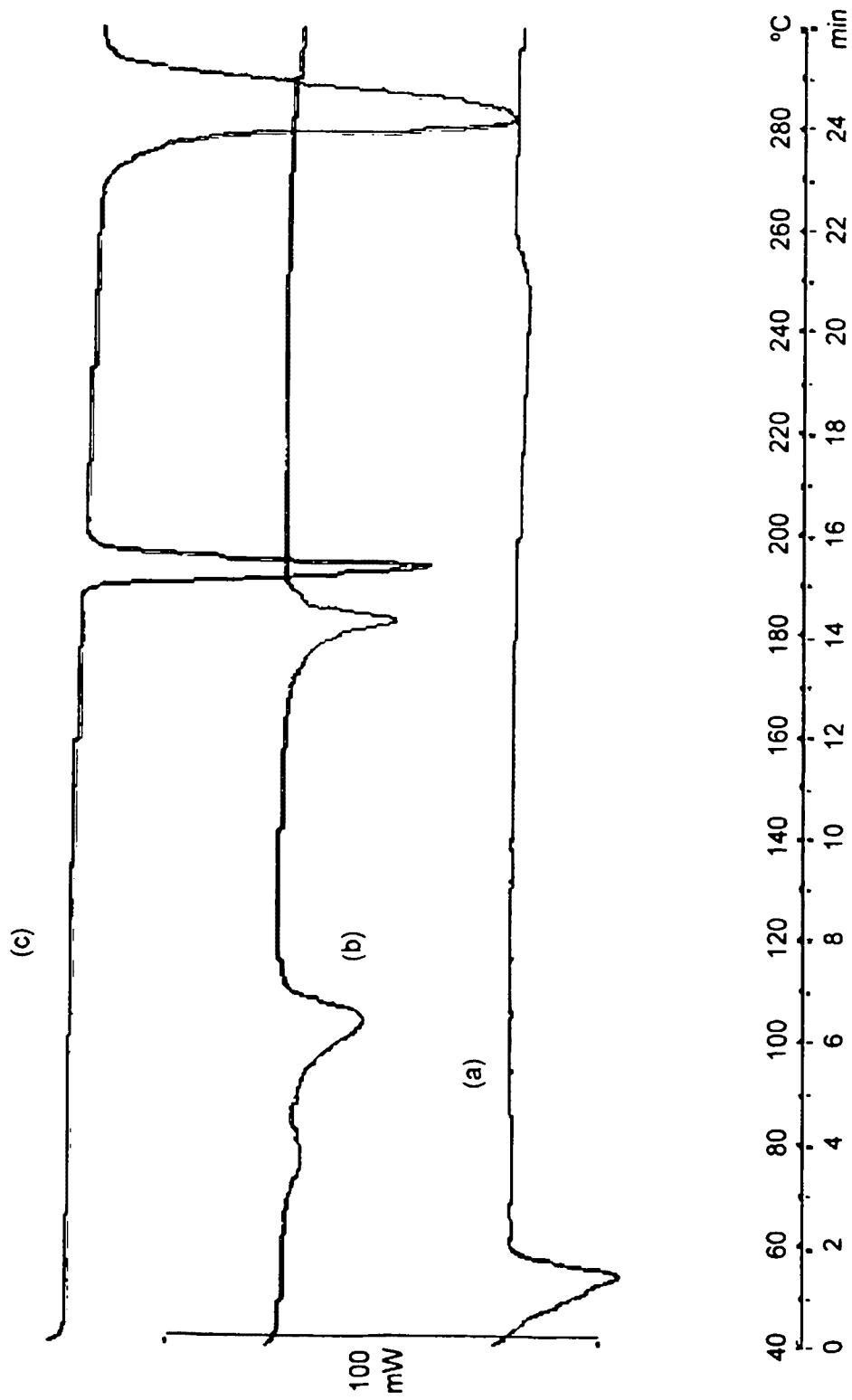


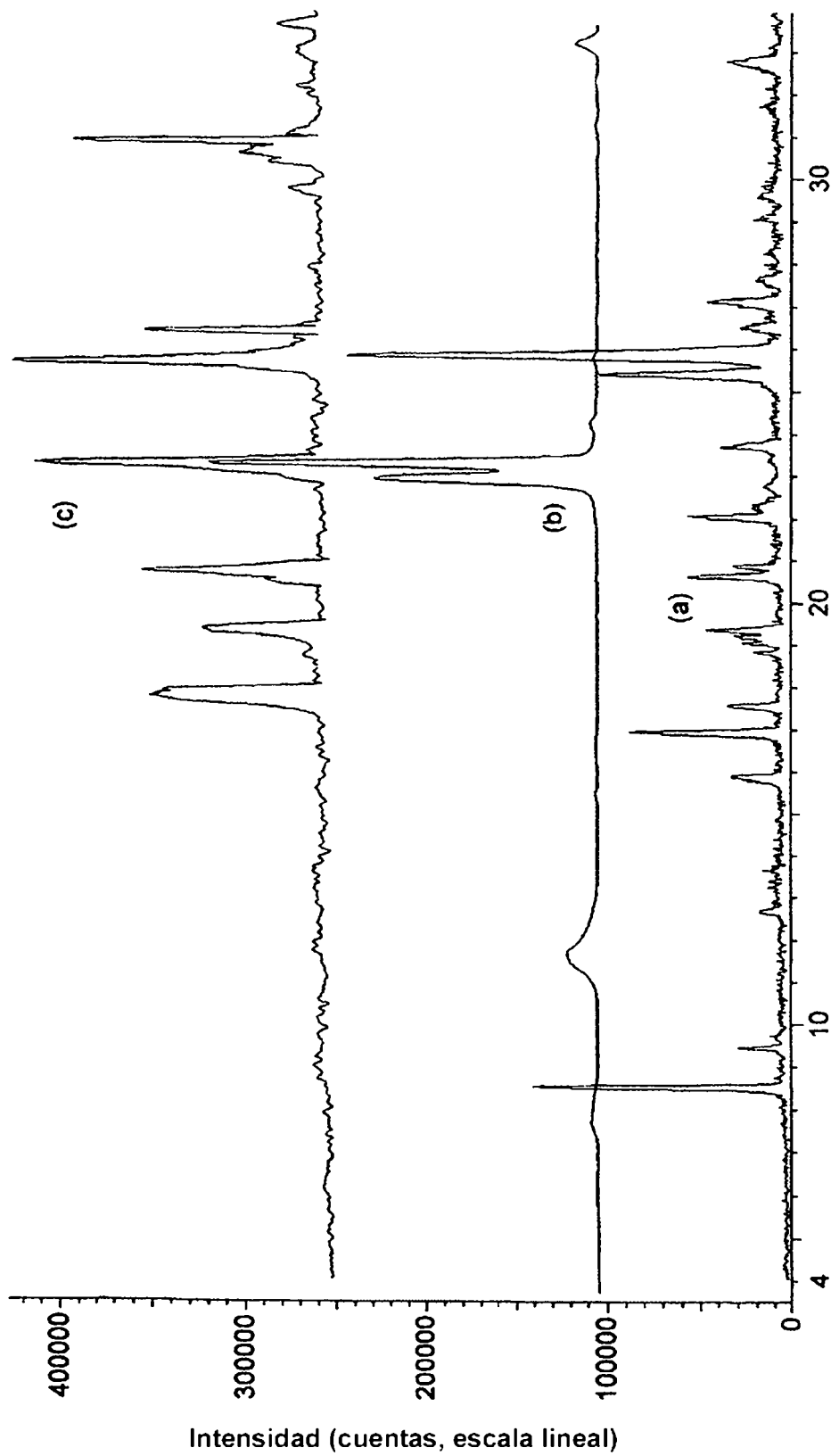
FIG. 3



Escala 2-Theta

FIG. 4





Escala 2-Theta

FIG. 6

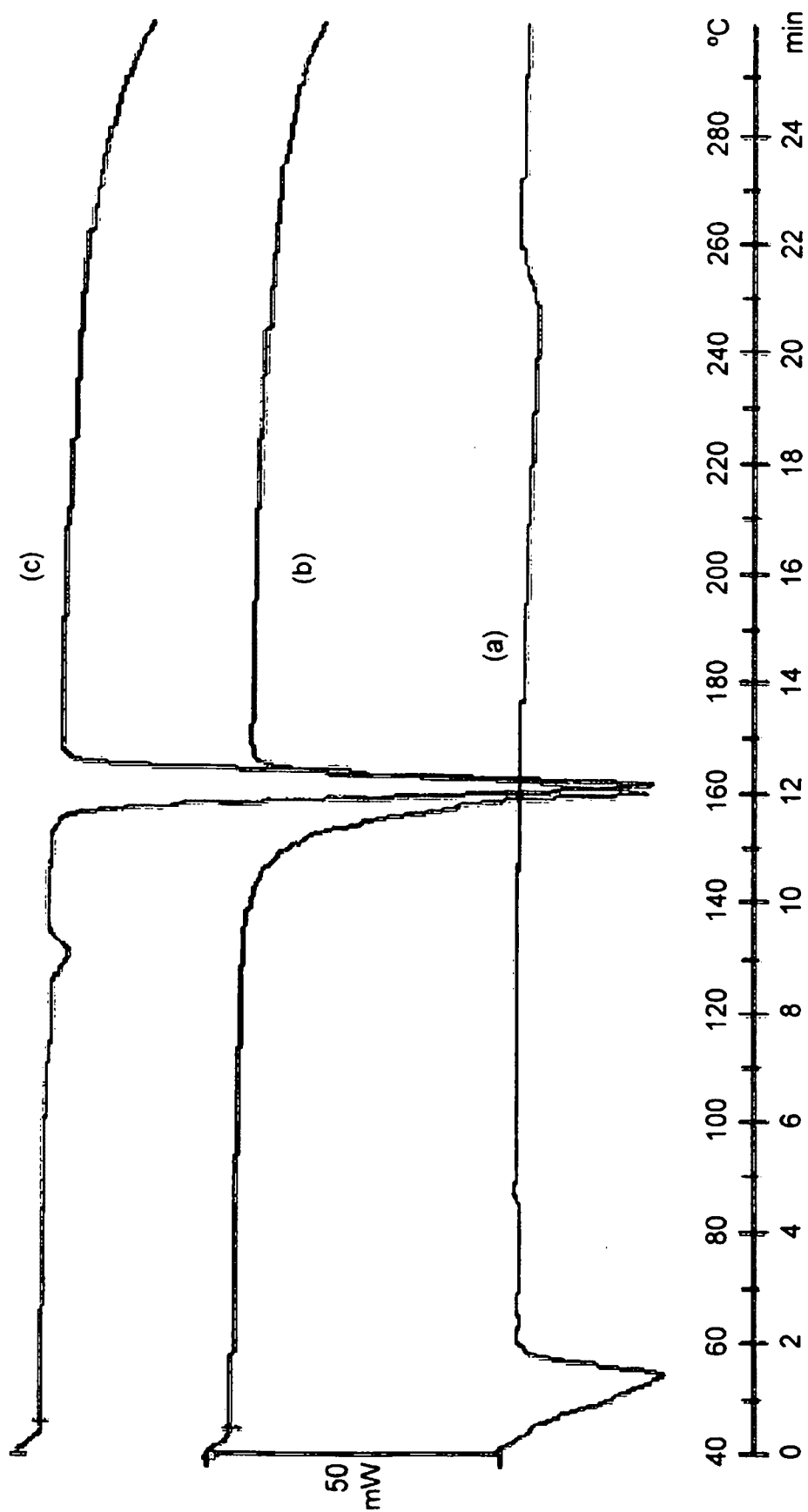
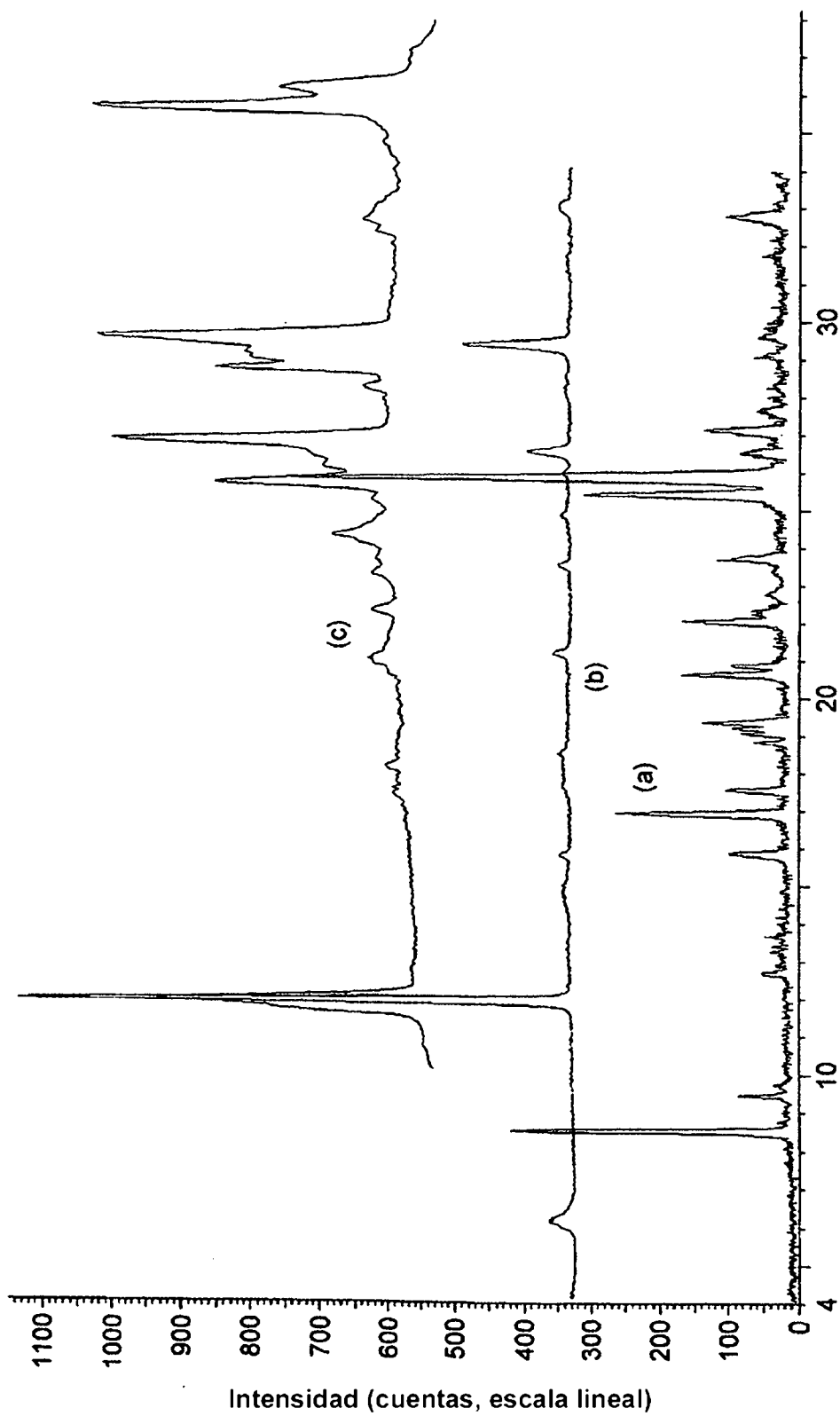


FIG. 7



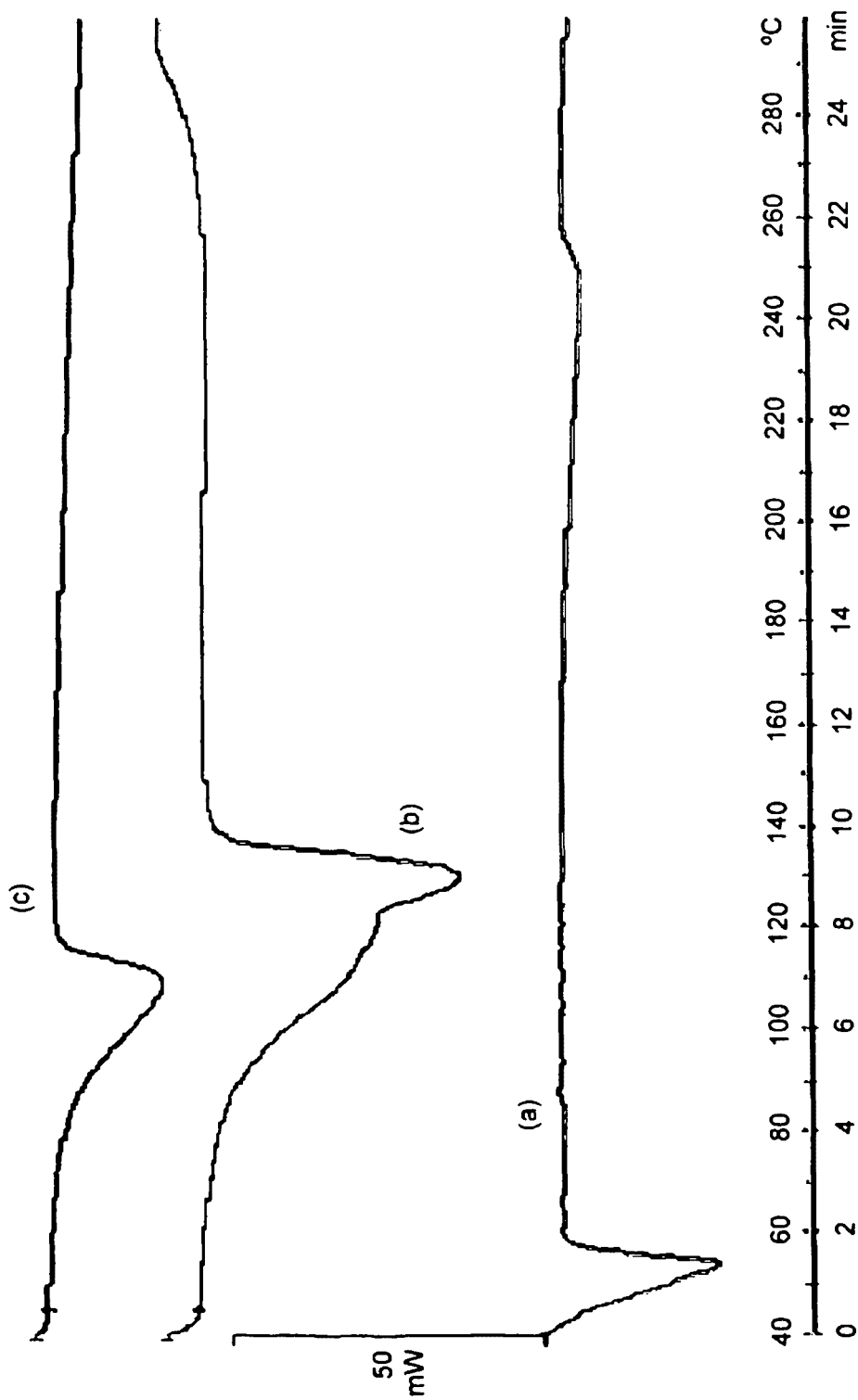
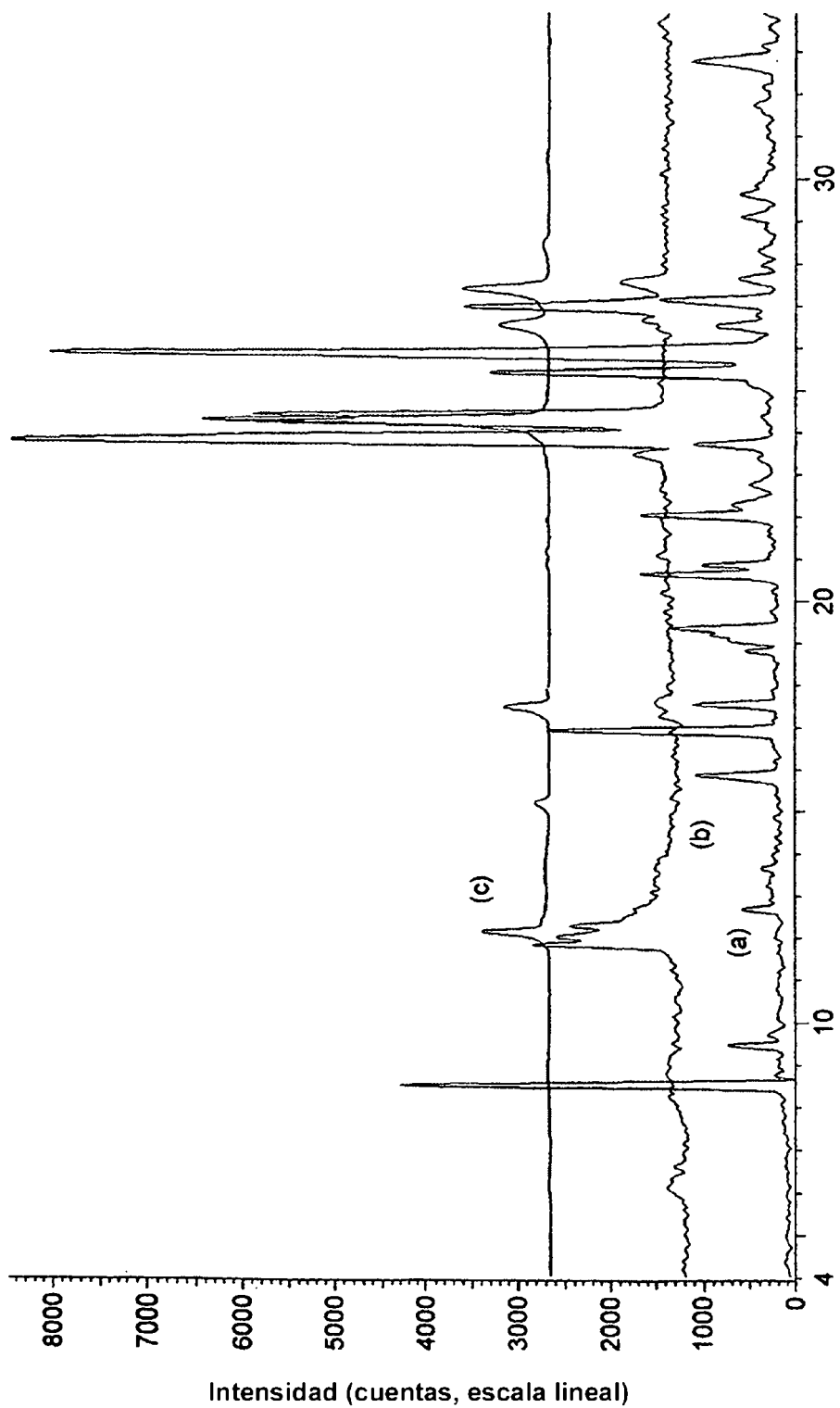


FIG. 9



Escala 2-Theta

FIG. 10

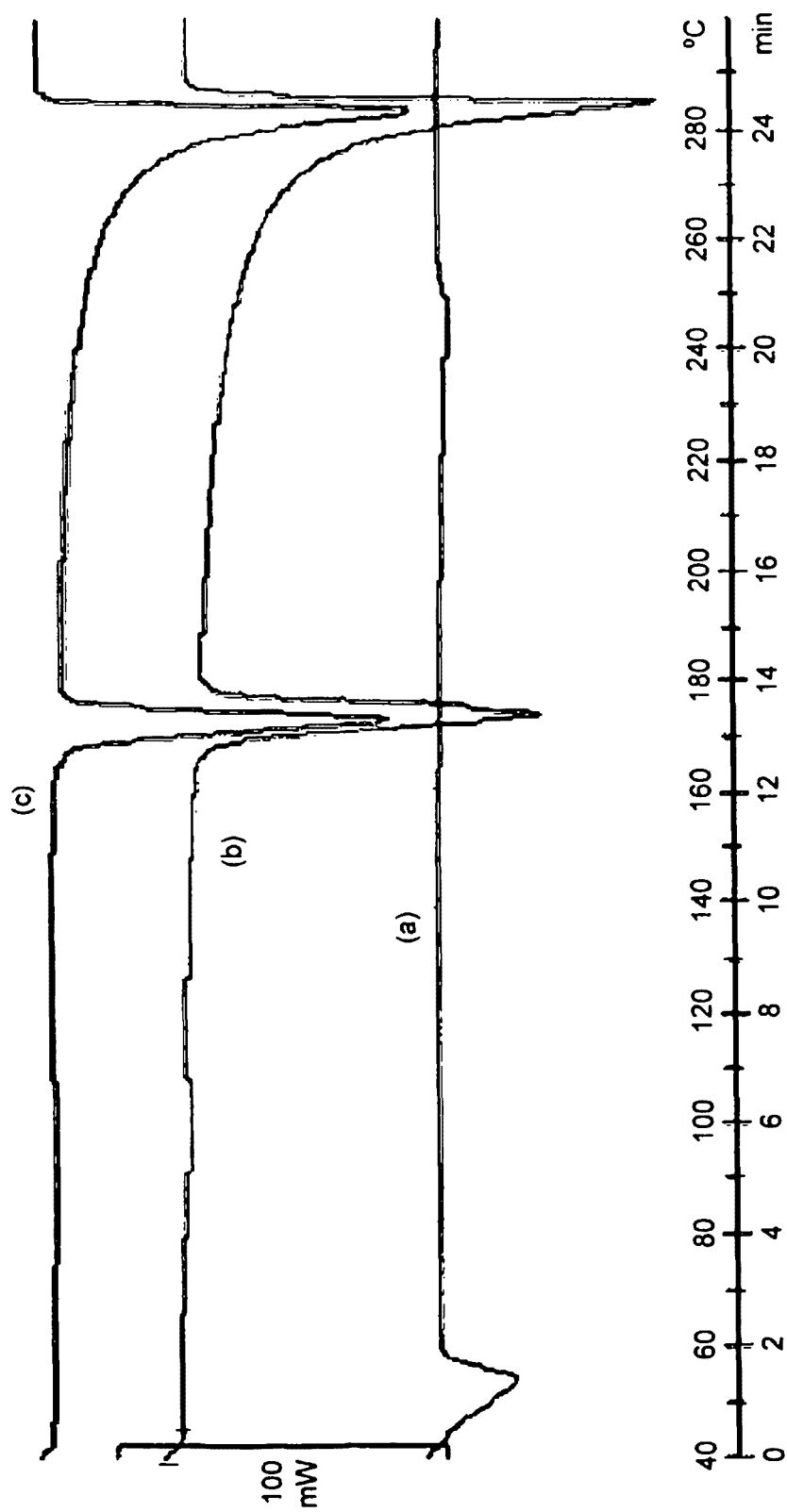
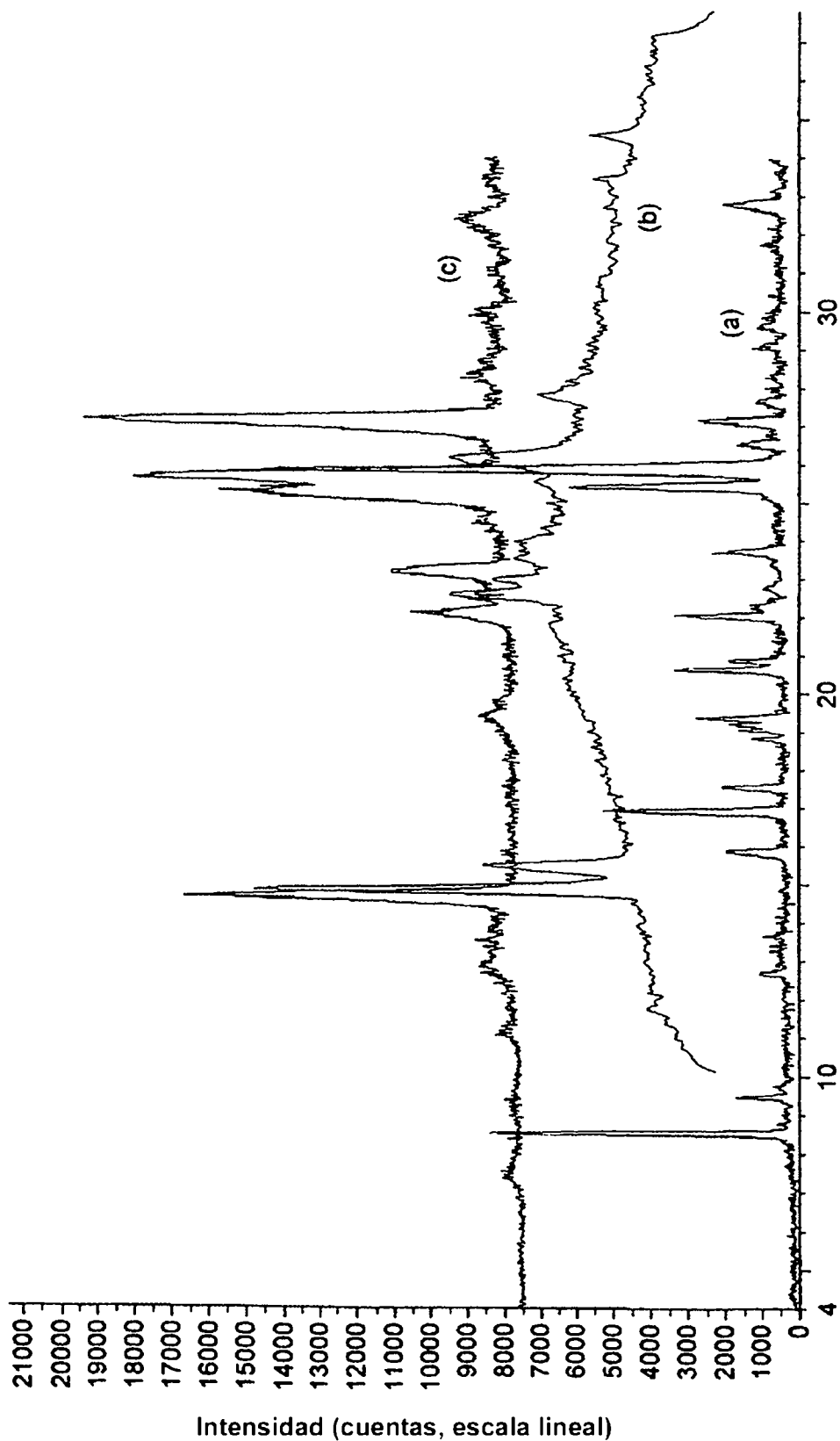


FIG. 11



Escala 2-Theta

FIG. 12

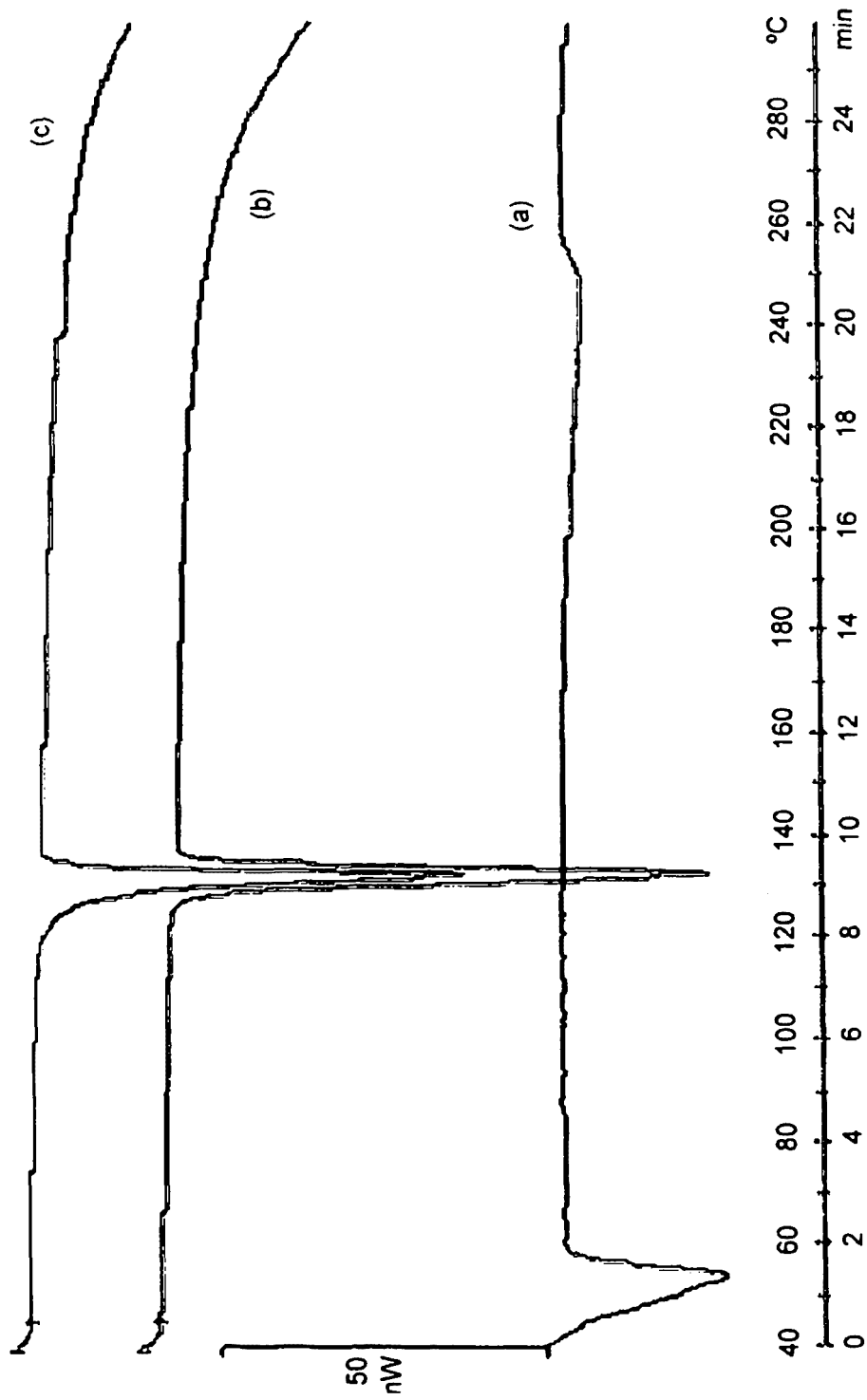


FIG. 13

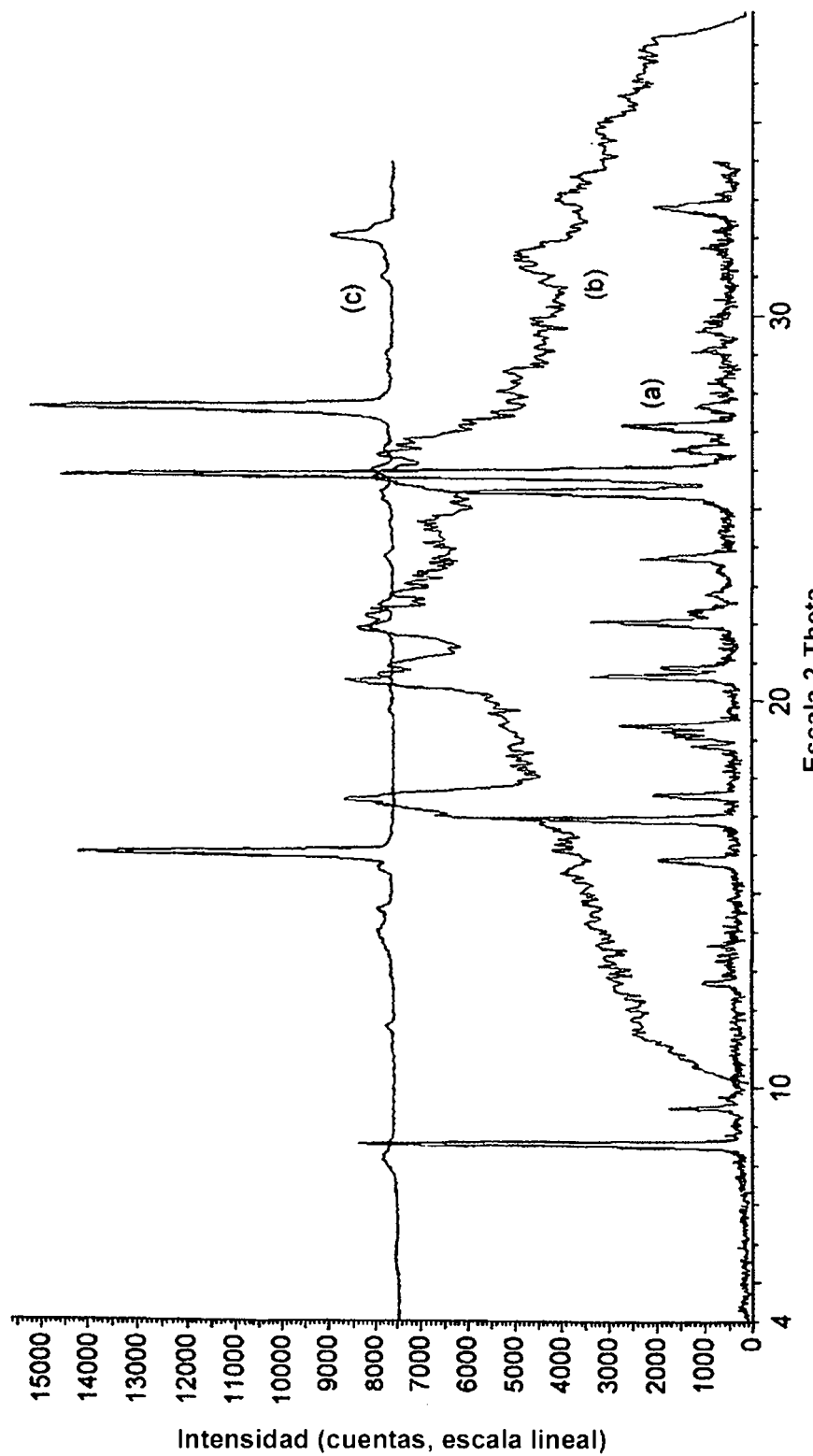
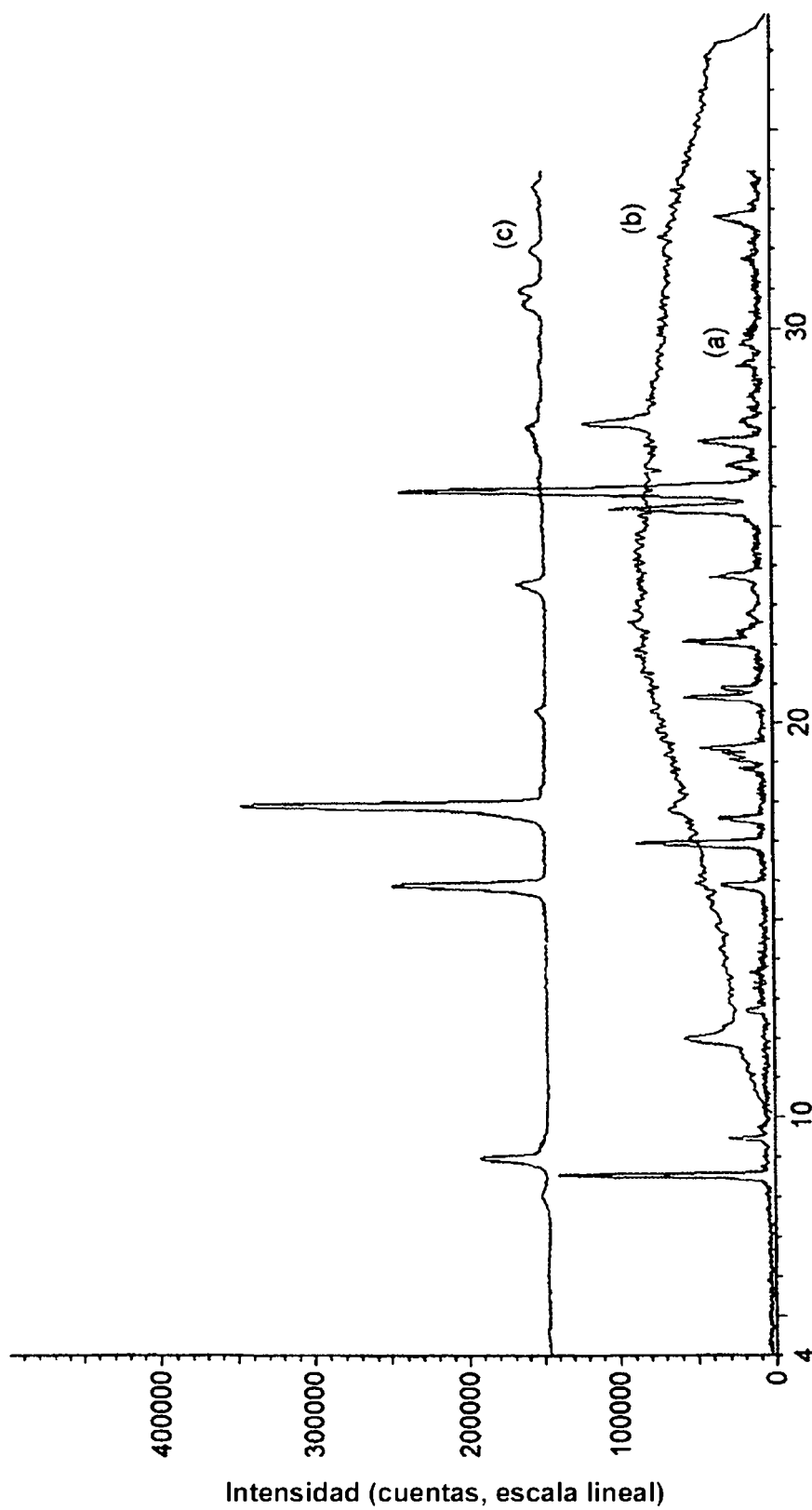
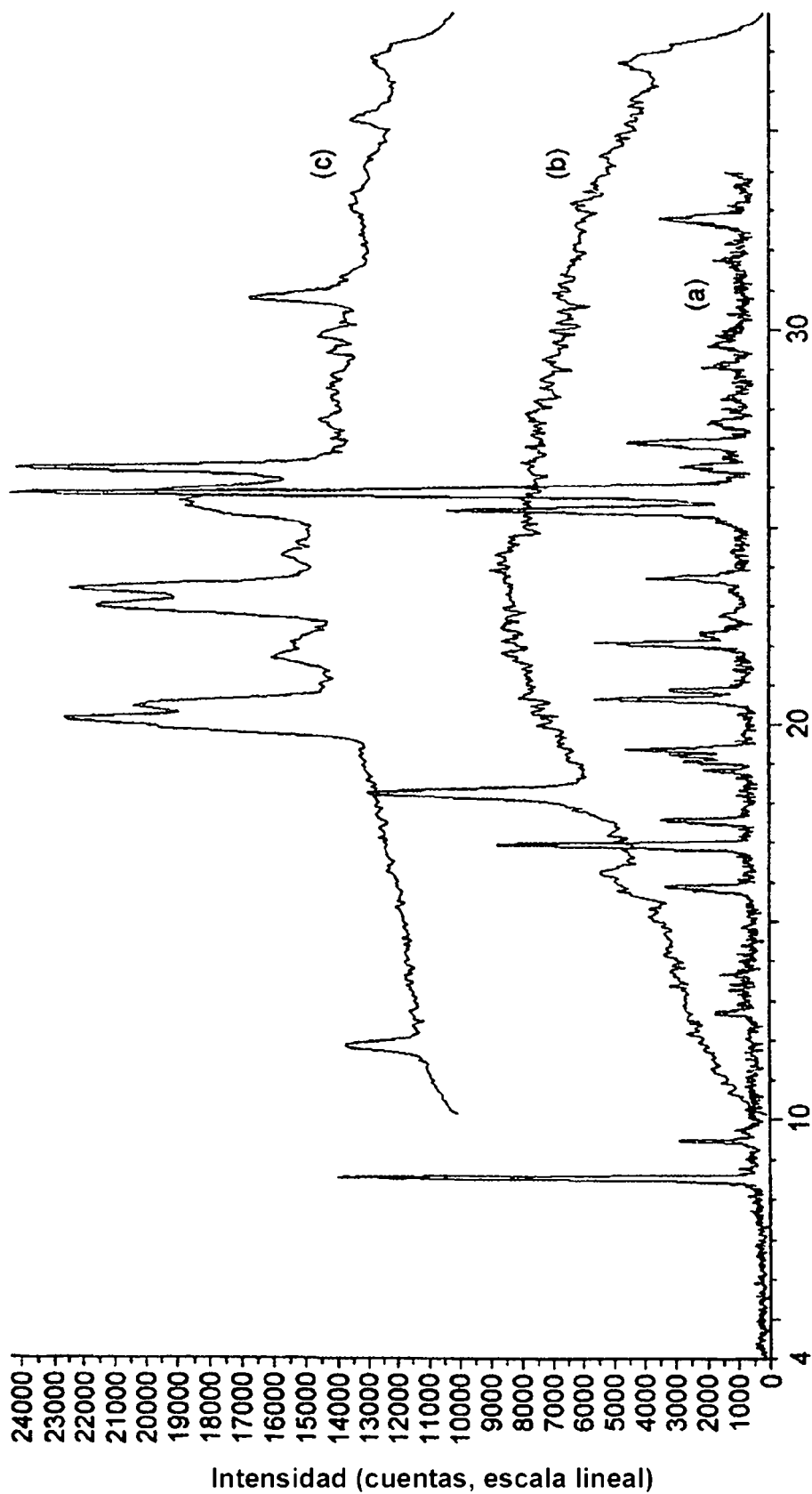


FIG. 14

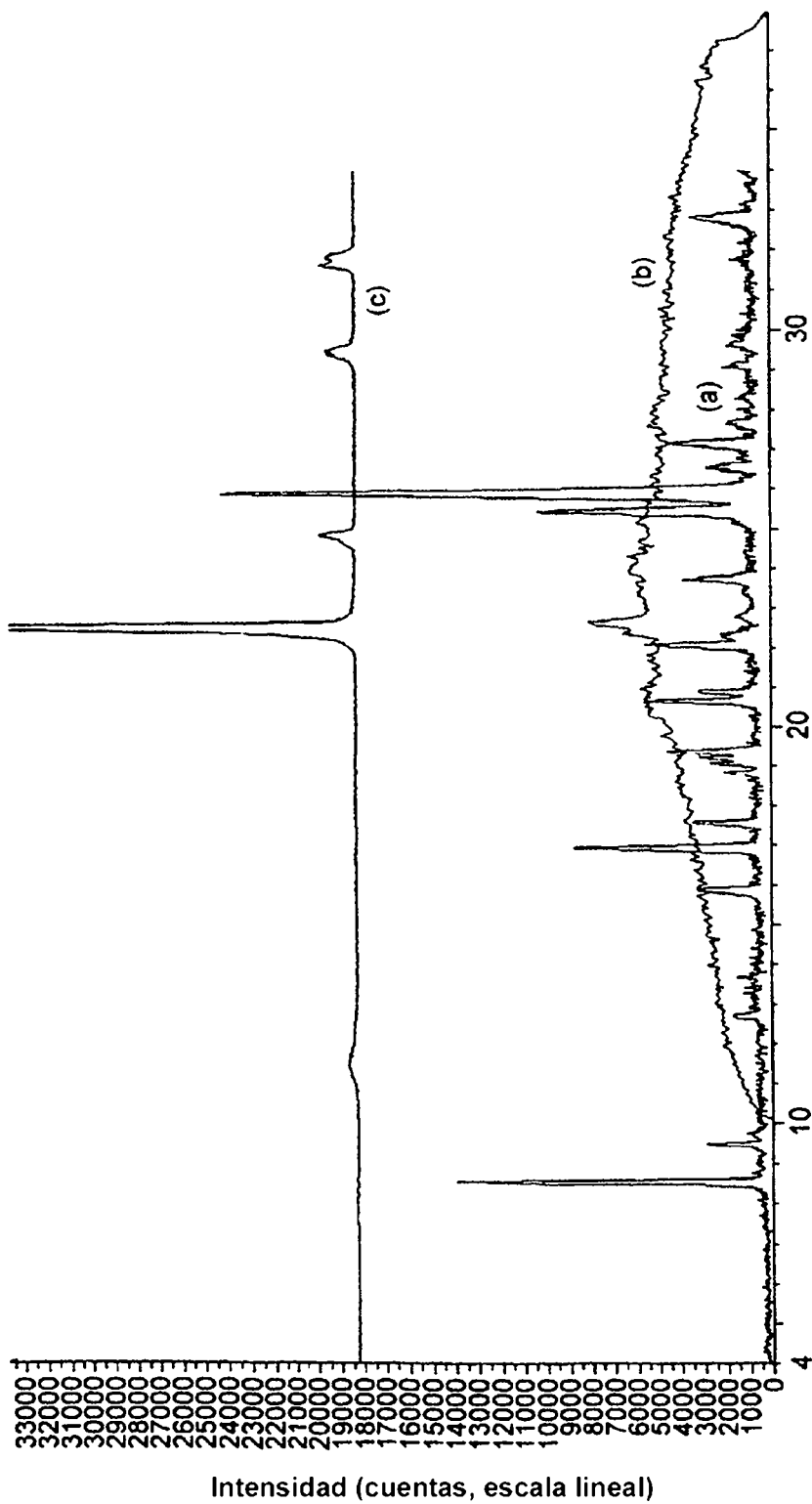


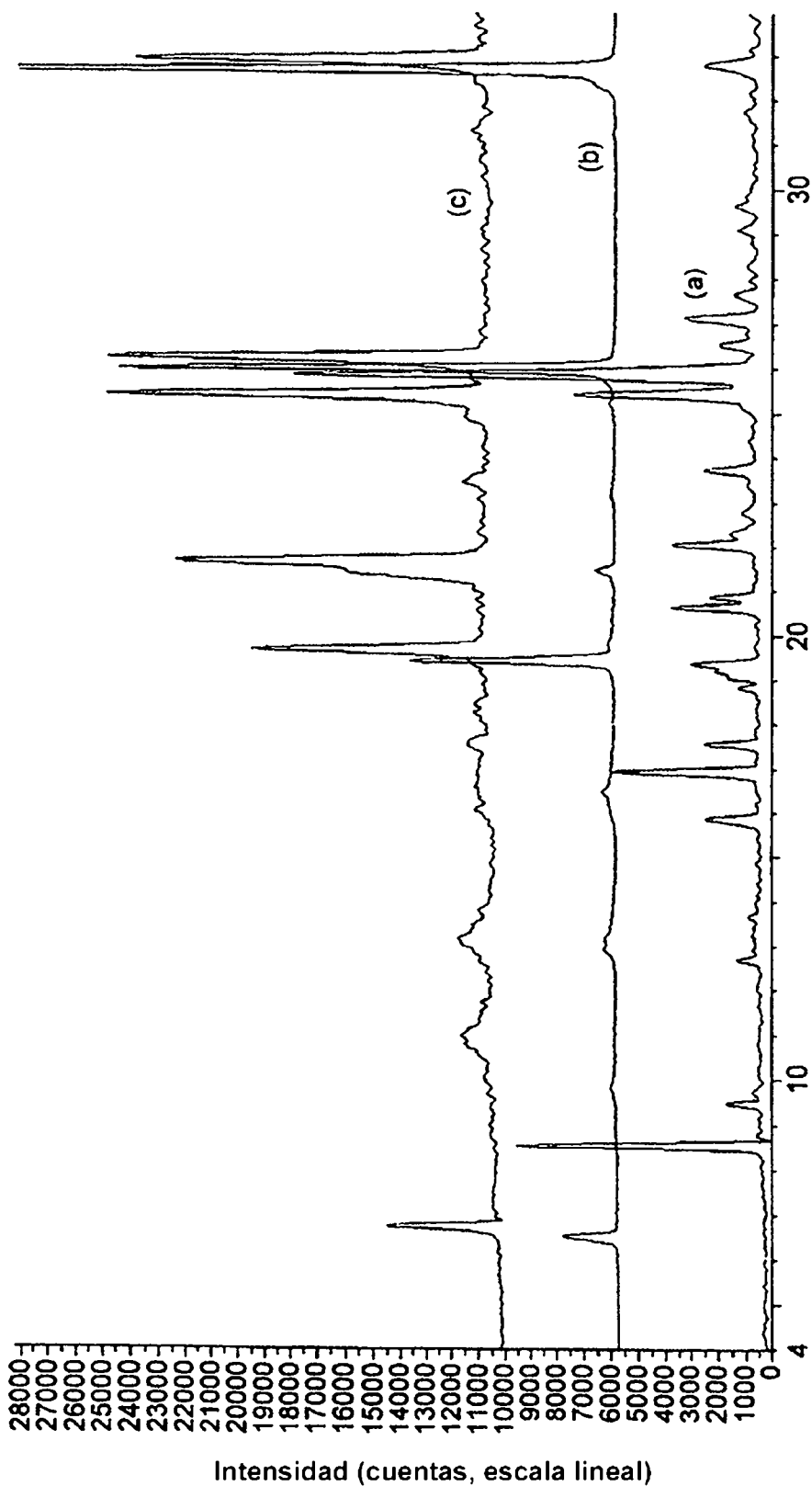
Escala 2-Theta
FIG. 15



Escala 2-Theta

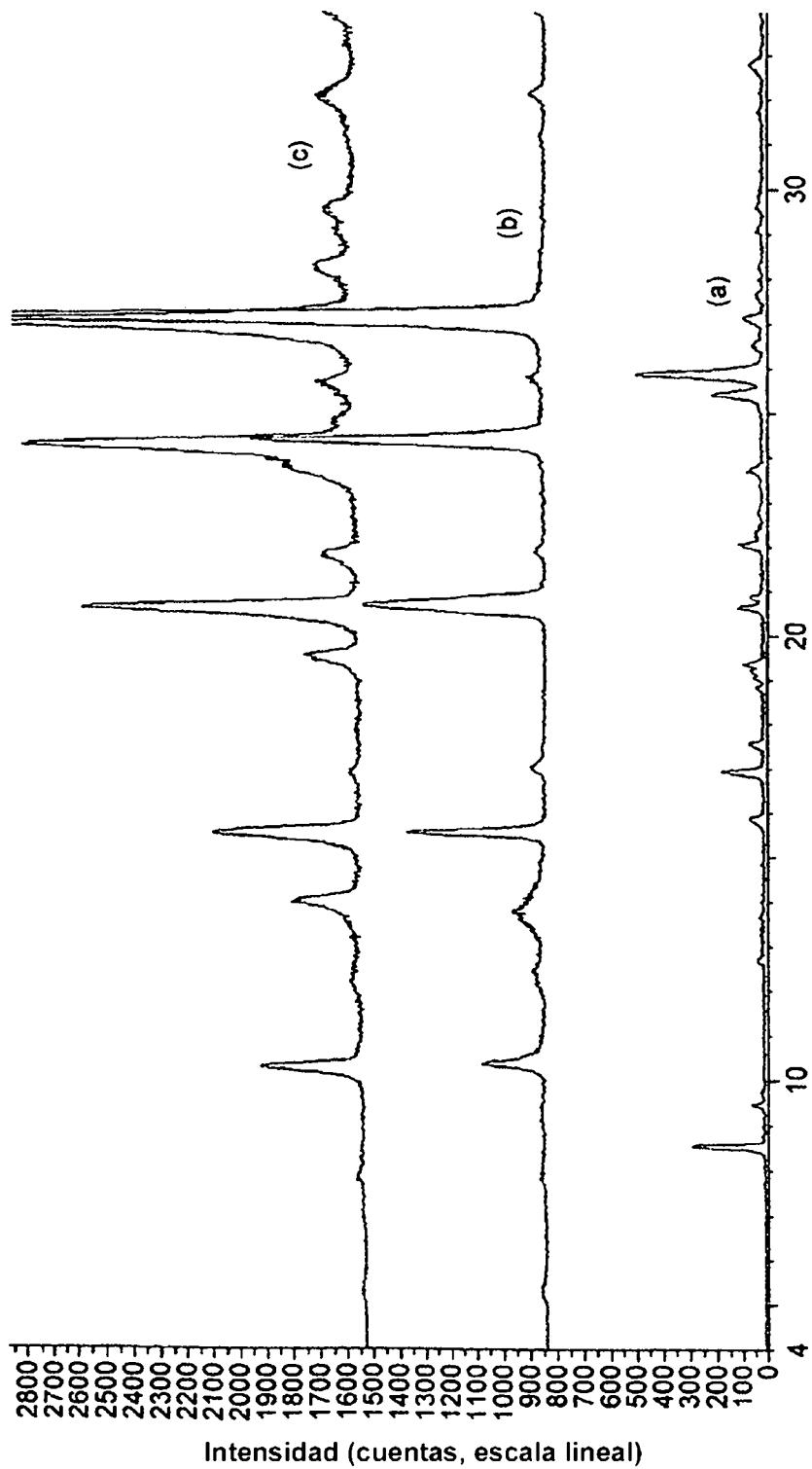
FIG. 16





Escala 2-Theta

FIG. 18



Escala 2-Theta
FIG. 19