

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 270**

51 Int. Cl.:
A01N 47/24 (2006.01)
C07D 231/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06762088 .0**
- 96 Fecha de presentación: **19.06.2006**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1937071**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.07.2008**

54 Título: **MODIFICACIONES CRISTALINAS DE LA PIRACLOSTROBINA.**

30 Prioridad:
20.06.2005 DE 102005028493

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.12.2011

73 Titular/es:
BASF SE
67056 Ludwigshafen, DE

72 Inventor/es:
ZIEGLER , Hans;
MAYER, Winfried;
KRÖHL, Thomas;
SCHNEIDER, Karl-Heinrich;
COX, Gerhard;
ERK, Peter;
VOGELBACHER, Uwe, Josef;
NOACK, Rainer;
GÖTZ, Roland;
WUCKELT, Jörg y
RAULS, Matthias

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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 2 371 270 T3

DESCRIPCIÓN

Modificaciones cristalinas de la piraclostrobina

La presente invención se refiere a nuevas modificaciones cristalinas de la piraclostrobina, a métodos para su preparación y a la utilización de las nuevas modificaciones para productos de protección vegetal.

5 Piraclostrobina (metil N-[[[1-(4-clorofenil)pirazol-3-il]oxi]-o-tolil]-N-metoxi-carbamat) es un principio activo para combatir hongos fitopatógenos (véase, por ejemplo, WO 96/01256 y Herms, S., Seehaus, K., Koehle, H., and Conrath, U. (2002) Pyraclostrobin - "More than just a Fungicide" Phytomedizin 32: 17). Las piroclostrobinas disponibles en el mercado son una sustancia amorfa con bajo punto de fusión. Debido a esta propiedad la piraclostrobina que se consigue comercialmente no es adecuada para la preparación de concentrados acuosos de suspensión (SC) de la manera convencional puesto que al molerla se pega a los dispositivos de molienda. Por esta razón hasta ahora tampoco era posible la preparación comercial de productos mixtos biológicos e interesantes económicamente de las piraclostrobinas con otros principios activos de protección fitosanitaria en forma de concentrados de suspensión de manera convencional.

15 Por esta razón, con frecuencia la piraclostrobina se formula en forma de concentrados de emulsión, o concentrados de suspoemulsión, que contienen solvente o en forma de granulados capaces de dispersarse en agua. Concentrados de emulsión o concentrados de suspoemulsión contienen, sin embargo, grandes cantidades de solventes orgánicos, inmiscibles con agua, por ejemplo hidrocarburos aromáticos de modo que estas formulaciones son problemáticas tanto por razones de la protección ambiental como de la higiene laboral. Además, en el caso de concentrados de suspoemulsión de las piraclostrobinas, en determinadas condiciones durante el almacenamiento, tiene lugar una separación de partículas de principio activo.

20 La WO 03/082013 propone producir partículas de principio activo aplicando una fusión de piraclostrobina sobre un material vehículo. A partir de los adsorbatos resultantes en tal caso pueden prepararse concentrados de suspensión de acuerdo con métodos usuales a los que también pueden incorporarse componentes de mezcla. No obstante, después de cierto tiempo en estos concentrados de suspensión, principalmente durante el almacenamiento a temperatura más alta, ocurre un aumento irreversible de partículas de las partículas dispersas del principio activo. Por esto se menoscaba fuertemente la calidad del producto. Además, el proceso es comparativamente dispendioso ya que requiere materiales y pasos de proceso adicionales.

El problema que sirve de base para la presente invención es suministrar piraclostrobina en una forma que permita la preparación de concentrados de suspensión con estabilidad mejorada.

30 Este problema se resuelve mediante la modificación cristalina IV de la piraclostrobina descrita en mayor detalle de aquí en adelante.

De esta manera, la invención se refiere, por una parte, a una modificación cristalina IV de la piraclostrobina, la cual en un difractograma de polvo de rayos X a 25 °C muestra al menos tres, principalmente al menos 4 y particularmente preferible todos los siguientes reflejos:

35 $d = 6,02 \pm 0,01 \text{ \AA}$

$d = 4,78 \pm 0,01 \text{ \AA}$

$d = 4,01 \pm 0,01 \text{ \AA}$

$d = 3,55 \pm 0,01 \text{ \AA}$

$d = 3,01 \pm 0,01 \text{ \AA}$.

40 La piraclostrobina cristalina de la modificación IV tiene típicamente un punto de fusión de 62 a 72°C, principalmente en el rango de 64 a 68°C y especialmente en el rango de 65 a 67°C. El calor de fusión, es decir, la cantidad de energía que se necesita para fundir la modificación cristalina IV es aproximadamente de 72 a 78 J/g y principalmente cerca de $74 \pm 1 \text{ J/g}$. Los puntos de fusión indicados aquí se refieren a valores determinados mediante calorimetría diferencial (Differential Scanning Calorimetry: DSC, material de crisol aluminio, rata de calentamiento 5 K/min).

45 Estudios en monocristales de la modificación IV muestran que la estructura cristalina que sirve de fundamento es monoclinica y tiene el grupo espacial P2(1)/c. Los datos característicos de la estructura cristalina de la modificación IV se indican en la tabla 1:

Tabla 1: Datos cristalográficos de la modificación IV

Parámetro	Modificación IV
Clase	Monoclínico
Grupo espacial	P2(1)/c
a	998,5(3) pm
b	4780,4(10) pm
c	788,6(2) pm
α	90°
β	105.357(6)°
γ	90°
Volumen	3,6301(16) nm ³
Z	8
Densidad (calculada)	1,419 g/cm ³
R1, wR2	0,0651, 0,1574
a,b,c = Longitud de arista de la celda elemental α,β,γ = ángulo de la celda elemental Z = Número de las moléculas en la celda elemental	

La preparación de la modificación cristalina IV de la piraclostrobrina se logra mediante un método (en lo sucesivo también método IVa), que comprende los siguientes pasos:

- 5 i) disolver una forma de la piraclostrobrina diferente de la modificación IV en un solvente orgánico o mezcla de solventes, en cuyo caso el solvente orgánico o mezcla de solventes al menos 70 % en volumen de un solvente orgánico completamente miscible con agua L1 y contiene opcionalmente hasta 30 % en volumen de agua; y
- ii) efectuar una cristalización de piraclostrobrina durante un lapso de tiempo de al menos 10 h, principalmente de al menos 15 h y especialmente al menos 20 h y/o en presencia de cristales semillas de la modificación IV.
- 10 Como formas de la piraclostrobrina que son diferentes de la modificación IV se consideran, por ejemplo, una fusión sólida o líquida de piraclostrobrina, piraclostrobrina amorfa o una piraclostrobrina de las modificaciones I, II o III, o mezclas de las mismas. En una forma preferida de realización se disuelve una fusión de la piraclostrobrina en uno de los solventes, o mezclas de solventes, orgánicos previamente mencionados. La piraclostrobrina empleada tiene preferentemente una pureza de al menos 90 %, principalmente de al menos 95 % y especialmente de al menos 98 %.
- 15

El solvente L1 puede ser un solvente puro L1 o una mezcla de diferentes solventes L1. De acuerdo con la invención, el solvente L1 es totalmente miscible con agua. Por esto se entiende que el solvente es completamente miscible con agua a 25°C (y 1023 mbar), es decir que a la temperatura mencionada no tiene vacíos de mezcla con agua. Se prefieren aquellos solventes L1 que por un rango grande de temperatura, principalmente en todo el rango de temperatura que es relevante para la cristalización, es decir en el rango de 0 a 80°C, pero al menos en el rango de temperatura de 10 a 60°C a 1023 mbar son completamente miscibles con agua, es decir que en este rango de temperatura no presentan ningún vacío de mezcla con agua. Solventes adecuados son familiares para el experto en la materia y pueden tomarse de la literatura y de las obras de consulta correspondientes como Handbook of Chemistry and Physics, CRC Pres, Ullmanns Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5th ed. on CD ROM, Wiley-VCH,

ES 2 371 270 T3

1997 (capítulo Solvents) así como Industrial Solvents Handbook, 2nd ed. Marcel Dekker 2003. Además se prefieren solventes L1 cuyo punto de ebullición a presión normal se encuentre en el rango de 50 a 100°C.

5 Solventes L1 preferidos son alcoholes de C₁-C₄ como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, 2-butanol y ter.-butanol, así como acetona y butanona y sus mezclas. Solventes L1 particularmente preferidos son metanol, etanol, n-propanol e isopropanol y sus mezclas y especialmente metanol y etanol y sus mezclas, además acetona y butanona.

Además de del solvente L1 el solvente, o mezcla de solventes, empleado para disolver la piraclostrobina puede contener otros solventes distintos de L1. Otros solventes orgánicos típicos que pueden emplearse en mezcla con el solvente L1 son, por ejemplo:

10 - Alcoholes con al menos 5 átomos de C, principalmente 5 a 12 átomos de C como alcohol amílico, alcohol isoamílico, hexanoles, como n-hexanol, 2-etil-1-butanol, 4-metil-2-pentanol, 2-etilhexanol, isononanol, n-nonanol, mezclas industriales de alcoholes noílicos isoméricos, 2-propilheptanol, isotridecanol, mezclas industriales de isotridecanoles isoméricos, y similares;

15 - Cicloalcoholes con al menos 5 átomos de C, principalmente con 5 a 12 átomos de C como ciclopentanol, ciclohexanol, cicloheptanol, 2-, 3- y 4-metilciclohexanol, 3,3,5-trimetilciclohexanol y similares;

- cetonas alifáticas y cicloalifáticas con 3 a 12 átomos de C como acetona, metiletilcetona, dietilcetona, metilpropilcetona, metilbutilcetona, metilisobutilcetona, ciclohexanona, metilciclohexanona, dimetilciclohexanona, 3,3,5-trimetilciclohexanona, isoforona y similares;

20 - ésteres alquílicos de C₁-C₈ y ésteres cicloalquílicos de C₅-C₁₀ de ácidos carboxílicos alifáticos de C₁-C₄, principalmente del ácido acético, tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetato de sec.-butilo, acetato de n-amilo, acetato de isoamilo, acetato de hexilo, acetato de 2-etilhexilo, acetato de octilo, acetato de ciclohexilo, acetato de 2-butoxi etilo, así como los propionatos y butiratos correspondientes;

25 - Dioles con 2 a 8 átomos de C, principalmente glicol, propandiol, butandiol, hexandiol, 2-etilhexan-1,3-diol y 2,4-dietiloctandiol-1,5;

- N-di-alquil(de C₁-C₄)-amidas de ácidos carboxílicos alifáticos y alquil(de C₁-C₄)lactamas, como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-etilpirrolidona y similares; así como

- hidrocarburos aromáticos, principalmente benceno mono- o di-sustituídos con alquilo de C₁-C₄, especialmente tolueno y xileno.

30 La fracción de L1 y principalmente de solventes diferentes de alcoholes de C₁-C₄ preferentemente no sobrepasa el 30 % en volumen, principalmente 20 % en volumen, particularmente preferible 10 % en volumen, y especialmente 5 % en volumen, respecto de la cantidad total de solvente usado para disolver la piraclostrobina.

35 Para disolver la piraclostrobina principalmente se emplea en el método IVa en el paso i) metanol, etanol o una mezcla de solventes orgánicos, que contiene al menos 70% en volumen, principalmente al menos 80 % en volumen y especialmente al menos 90 % en volumen de al menos un alcohol de C₁-C₄ seleccionado de metanol y etanol.

Además de los solventes orgánicos previamente mencionados, el solvente orgánico usado para disolver la piraclostrobina puede contener hasta 30 % en volumen, preferentemente no más de 20 % en volumen, principalmente no más de 10 % en volumen o no más de 5 % en volumen, por ejemplo 0,1 a 20 % en volumen o 0,1 a 10 % en volumen y especialmente 0,2 a 5 % en volumen de agua.

40 Para disolver la forma de la piraclostrobina diferente de la modificación IV usualmente al solvente se incorpora la piraclostrobina como sólido en partículas finas o como material fundido entremezclando a una temperatura en la que el solvente o mezcla de solventes es capaz de disolver completamente la piraclostrobina. En una forma preferida de realización de la invención, la disolución de la piraclostrobina se efectúa a temperatura elevada, principalmente a al menos 50°C, especialmente a al menos 55°C, en cuyo caso la temperatura aplicada para disolver no sobrepasa naturalmente el punto de ebullición del solvente. Con frecuencia para disolver se usan temperaturas en el rango de 50 a 100°C, principalmente en el rango de 55 a 90°C y particularmente preferible en el rango de 60 a 80°C. La cantidad de piraclostrobina que se disuelve en el solvente L1 depende naturalmente del tipo de solvente L1 y de la temperatura de solución y con frecuencia se encuentra en el rango de 100 a 800 g/L, principalmente en el rango de 120 a 700 g/L. Las condiciones adecuadas pueden determinarse por parte del experto en la materia mediante experimentos rutinarios.

50

A continuación se produce la cristalización de la piraclostrobina. La cristalización puede lograrse de manera usual, por ejemplo enfriando la solución obtenida en el paso i), adicionando un solvente que reduce la solubilidad, principalmente adicionando agua, o concentrando la solución mediante una combinación de las medidas mencionadas antes.

5 Para lograr una conversión lo más completa posible a la modificación IV, la cristalización se realiza por un lapso de tiempo (duración de cristalización) de al menos 15 h, principalmente de al menos 20 h y/o en presencia de cristales simiente de la modificación IV. Por duración de la cristalización el experto en la materia entiende el lapso de tiempo entre el inicio de la medida que produce la cristalización y el aislamiento de la piraclostrobina separando la masa cristalina de la lejía madre.

10 La cristalización se realiza regularmente hasta tal punto que al menos 80 %, preferentemente al menos 90 %, principalmente al menos 95 % en peso, por ejemplo 95 a 99,8 % en peso de la piraclostrobina empleada se haya cristalizado.

15 Siempre que en la cristalización se adicionen cristales simientes, su cantidad es típicamente de 0,001 a 10 % en peso, con frecuencia 0,005 a 5 % en peso, principalmente 0,01 a 1 % en peso y especialmente 0,05 a 0,5 % en peso, respecto de la piraclostrobina disuelta. La duración de cristalización es entonces, típicamente, de al menos 2 h, principalmente de al menos 4 h y especialmente de al menos 5 h, pero también puede efectuarse durante un lapso de tiempo más largo de hasta varios días, por ejemplo 2 a 3 días. Sin embargo, con frecuencia la duración de la cristalización no sobrepasará 24 h y especialmente 14 h. Por consiguiente, la cristalización se efectúa por lo regular por un lapso de tiempo de 2 h a 2 d, con frecuencia 4 a 24 h y principalmente de 5 h a 14 h.

20 Siempre que la cristalización de la modificación IV se realice en ausencia de cristales simiente, la duración de la cristalización es por lo regular de al menos 10 h, principalmente de al menos 15 h, especialmente de al menos 20 h y no sobrepasará por lo regular 21 d, con frecuencia 7 d.

25 En una forma preferida de realización de la invención se procede de tal manera que la piraclostrobina se disuelve a temperatura elevada, preferentemente a al menos 50°C, por ejemplo 50 a 100°C, preferentemente 55 a 90°C y particularmente preferible en el rango de 60 a 80°C y a continuación se produce la cristalización de la piraclostrobina enfriando la solución. Preferentemente se enfría la solución de la piraclostrobina en al menos 20 K, principalmente en 30 a 50 K, a fin de provocar la cristalización. El proceso de enfriamiento puede realizarse de manera controlada, es decir se enfría con una baja velocidad de enfriamiento de, por lo regular, no más de 20 K/h, por ejemplo 0,5 a 20 K/h y con frecuencia de 1 a 15 K/h. Ventajosamente se realiza el enfriamiento controlado con el inicio de la cristalización. También es posible enfriar más rápido y después se moverá el cristalizado por un lapso de tiempo más largo en la lejía madre; es decir, hasta que se alcance la duración deseada de la cristalización, antes de aislarlo.

35 Siempre que se realiza la cristalización en presencia de cristales simiente de la modificación IV, estos se adicionan preferentemente solo a una temperatura en la que se ha alcanzado la concentración de saturación de la piraclostrobina en el solvente respectivo; es decir, a aquella temperatura o bajo aquella a la que la cantidad disuelta de piraclostrobina en el solvente respectivo forma una solución saturada. La dependencia de temperatura de la concentración de saturación en un solvente puede determinarse por parte del experto en la materia en experimentos de rutina. Con frecuencia la adición de cristales simiente se efectúa si la temperatura de la solución no es más de 50°C y principalmente no más de 40°C. Preferentemente, después de la adición de cristales simiente se deja enfriar la solución a temperaturas por debajo de 30°C, principalmente de 25°C o por debajo, por ejemplo a temperaturas en el rango de 5°C a 25°C, antes de separar el material cristalino de la lejía madre para aislar la modificación IV de la piraclostrobina. El enfriamiento en presencia de cristales simiente puede efectuarse de manera controlada con una tasa de enfriamiento por lo regular de no más de 30 K/h por ejemplo 1 a 30 K/h, con frecuencia de 2 a 20 K/h principalmente de 3 a 15 K/h o de manera no controlada.

45 Ha dado buen resultado cuando el material cristalino se mueve todavía un tiempo a temperaturas por debajo de la temperatura de cristalización, por ejemplo en el rango de 10 a 35°C en la lejía madre, por ejemplo 1 h a 124 h o 2 h a 96 h, a fin de garantizar una conversión total en la modificación IV. La duración total del inicio del enfriamiento hasta el aislamiento de los cristales separándolos de la lejía madre se encuentra entonces en los rangos arriba mencionados.

50 En una forma particularmente preferida de realización del método IVa se procede de tal manera que primero se disuelve la piraclostrobina en el solvente, o mezcla de solventes, arriba mencionado, principalmente en un solvente o mezcla de solventes de tal manera que contiene al menos 70 % en volumen, con frecuencia al menos 80 % en volumen, principalmente al menos 90 y especialmente al menos 95 % en volumen de al menos un alcohol de C₁-C₄ seleccionado entre metanol y etanol, a temperatura elevada en los rangos de temperatura arriba mencionados, principalmente a > 50 a 90 °C y especialmente en el rango de 60 a 80°C, a continuación se enfría, preferentemente a una temperatura en el rango de 20 a 50°C y principalmente a 30 a 40°C. Preferentemente, el enfriamiento se efectúa por un lapso de tiempo más largo, por ejemplo por un lapso de tiempo de 2 a 24 h, con frecuencia 4 a 20 h

con una velocidad de enfriamiento de preferentemente 1 K/h a 20 K/h y principalmente 3 a 15 K/h. A la solución enfriada de esta manera se adicionan luego cristales simiente de la modificación IV. A continuación se sigue enfriando en al menos 5 K y principalmente en al menos 10 K, por ejemplo en 5 a 40 K y principalmente en 10 a 30 K, por ejemplo a temperaturas de 0 a 40°C y principalmente a temperaturas desde 5 a 30°C. El segundo enfriamiento se efectúa preferentemente por un lapso de tiempo de 1 a 10 h, principalmente 2 a 6 h y ventajosamente con una velocidad de enfriamiento de 2 a 20 K/h y principalmente de 3 a 15 K/h. Aquí ocurre una cristalización de la piraclostrobina.

De manera alterna la cristalización también puede producirse adicionando agua, por ejemplo de 5 a 60 % en volumen, principalmente 20 a 55 % en volumen y especialmente de 30 a 50 % en volumen, respecto del volumen del solvente, o la mezcla de solventes, usado para disolver la piraclostrobina. La adición de agua se efectúa preferentemente durante un lapso de tiempo largo, por ejemplo por un lapso de tiempo de 30 min a 10 h, principalmente por un lapso de tiempo de 1 h a 8 h. Principalmente se combinan entre sí la adición de agua y la adición de cristales simientes. La adición de agua puede efectuarse en forma de agua pura o en forma de una mezcla de agua con uno de los solventes L1 previamente mencionados o en mezcla con una mezcla de solventes orgánicos, que contiene de manera preponderante, es decir al menos 70 % en volumen de L1, respecto al solvente orgánico, principalmente en mezcla con el solvente empleado para disolver. En el último caso la fracción de solvente orgánico en la mezcla con contenido de agua, introducida se encuentra de manera típica en el rango de 10 a 70 % en volumen, principalmente 20 a 60 % en volumen y especialmente 40 a 50 % en volumen.

De manera particularmente ventajosa se produce la cristalización de la piraclostrobina mediante combinación de enfriamiento y adición de agua. Principalmente se procede de tal manera que primero se produce una cristalización de la piraclostrobina mediante enfriamiento, preferentemente adicionando cristales simientes, de la manera arriba descrita y a continuación la cristalización de la piraclostrobina se completa adicionando agua en las cantidades arriba mencionadas. Principalmente se adiciona el agua a una temperatura a la que ya se ha cristalizado una parte de la piraclostrobina contenida en la solución, por ejemplo 5 a 90 % en peso y principalmente 10 a 80 % en peso. La adición del agua se efectúa principalmente a temperaturas en el rango de 5 a 40°C y especialmente en el rango de 10 a 30°C. Principalmente, se adiciona tanta agua que la cantidad de agua, respecto de la cantidad total de solvente + agua, se encuentra en el rango de 20 a 55 % en volumen y especialmente de 30 a 50 % en volumen. Principalmente la adición se efectúa por un lapso de tiempo de 30 min a 8 h y particularmente preferible por un lapso de tiempo de 1 h a 5 h.

El aislamiento de la modificación IV se efectúa según técnicas habituales de la separación de componentes sólidos de líquidos, por ejemplo mediante filtración, centrifugación o por decantación. Por lo regular el sólido aislado se lava, por ejemplo con el solvente usado para la cristalización, con agua o con una mezcla de solvente usado para la cristalización con agua. El lavado puede efectuarse en uno o más pasos, en cuyo caso con frecuencia se lava con agua en el último paso de lavado. El lavado se efectúa de manera típica a temperaturas por debajo de 30°C, con frecuencia por debajo de 25°C y principalmente por debajo de 20°C a fin de mantener la pérdida de producto valioso lo más baja posible. A continuación, la modificación IV obtenida puede secarse y luego llevarse a otro procesamiento. Sin embargo, con frecuencia, el principio activo obtenido, húmedo, principalmente un principio activo húmedo de agua, se lleva al otro procesamiento.

En otro proceso de producción de la modificación cristalina IV de la piraclostrobina (en lo sucesivo también método IVb) se realizan los siguientes pasos:

- i) preparación de una suspensión de una forma de la piraclostrobina diferente de la modificación IV en un solvente orgánico (solvente L2);
- ii) opcionalmente, adición de cristales simiente de la modificación IV a la suspensión;
- iii) mover la suspensión hasta que la piraclostrobina se presenta en al menos 90 % en forma de la modificación IV.

En el método IVb para la preparación de la suspensión pueden emplearse fundamentalmente todas las formas de la piraclostrobina distintas de la modificación IV, mencionadas para el método IVa. Respecto de la pureza es válido lo dicho para el método IVa.

El solvente L2 es típicamente un solvente orgánico o mezcla de solventes, que está en capacidad de disolver la piraclostrobina al menos parcialmente, opcionalmente a temperatura elevada. Principalmente es un solvente orgánico o mezcla de solventes, en el que la piraclostrobina a una temperatura de 40°C tiene una solubilidad de al menos 100 g/L y ventajosamente no más de 800 g/L, principalmente no más de 700 g/L.

Ejemplos de solventes adecuados L2 comprenden los alcanoles de C₁-C₄ mencionados entre los solventes L1, alcanoles con 5 a 12 átomos de C, cicloalcanoles con 5 a 12 átomos de C, cetonas alifáticas y cicloalifáticas con 3 a 12 átomos de C, ésteres alquílicos de C₁-C₈ y ésteres cicloalquílicos de C₅-C₁₀ de ácidos carboxílicos alifáticos,

principalmente del ácido acético, dioles con 2 a 8 átomos de C, N-di-alquil(de C₁-C₄)amidas de ácidos carboxílicos alifáticos y alquil(de C₁-C₄)lactamas, así como hidrocarburos aromáticos, principalmente benceno mono- o disustituídos con alquilo de C₁-C₄ y mezclas de estos solventes.

5 Ventajosamente, el solvente orgánico L2 empleado para suspender la piraclastrobina contiene al menos 50 % en volumen, principalmente al menos 60 % en volumen, al menos 70 % en volumen, muy particularmente preferible al menos 80 % en volumen y especialmente al menos 90 % en volumen de al menos un alcohol de C₁-C₄, en cuyo caso particularmente se prefieren metanol, etanol, n-propanol e isopropanol. Por consiguiente, la fracción de los solventes diferentes de alcoholes de C₁-C₄ no sobrepasa preferentemente 50 % en volumen, principalmente 40 % en volumen, particularmente preferible 30 % en volumen; muy particularmente preferible 20 % en volumen y especialmente 10 % en volumen.

Principalmente, en el método IVb para suspender la piraclastrobina en el paso i) se emplea isopropanol, etanol o una mezcla de solventes orgánicos que contiene al menos 70 % en volumen, principalmente al menos 80 % en volumen, particularmente preferible al menos 90 % en volumen de isopropanol y/o etanol.

15 Además de los solventes orgánicos previamente mencionados, el solvente orgánico L2 puede contener cantidades bajas, preferentemente no más de 25 % en volumen, principalmente no más de 10 % en volumen y particularmente preferible no más de 5 % en volumen de agua.

20 Para la preparación de la suspensión es posible suspender piraclastrobina sólida o fundida en el solvente L2 de manera conocida, en cuyo caso la temperatura del solvente L2 y la cantidad de piraclastrobina se selecciona de tal manera que la piraclastrobina no se disuelve completamente. Estos parámetros pueden determinarse por parte del experto en la materia por medio de experimentos rutinarios. Típicamente se selecciona una temperatura en el rango de 20 a 40°C. La cantidad de piraclastrobina que es tá suspendida en el solvente L2 se encuentra con frecuencia en el rango de 100 a 800 g/L, principalmente en el rango de 120 a 700 g/L. Típicamente, para suspender la piraclastrobina sólida o fundida se aplican fuerzas de corte, por ejemplo revolviendo la suspensión con un agitador adecuado. Tipos adecuados de agitador son familiares para el experto en la materia, por ejemplo de M. Zlokarnik, Stirring, en Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5th ed. en CD-ROM, Wiley-VCH 1997.

25 En una forma preferida de realización de la invención se produce una suspensión disolviendo primero completamente o casi completamente en el solvente L2, de manera ventajosa aplicando temperatura elevada, principalmente a temperaturas en el rango de 40 a 80°C, y luego se realiza una cristalización parcial de la piraclastrobina, típicamente concentrando y/o reduciendo la temperatura, de manera típica en al menos 10 K, principalmente en al menos 20 K, por ejemplo en 20 a 50 K.

30 La suspensión obtenida de esta manera se mueve entonces tanto tiempo, opcionalmente adicionando cristales simientes de la modificación IV, hasta que se completa la conversión a la modificación, es decir el contenido de la modificación IV en el sólido suspendido es de al menos 90 % en peso. El tiempo requerido para esto puede determinarse por parte del experto en la materia mediante toma de muestras y análisis del material por medio de difracción de polvo de rayos X (XRD) o DSC de manera rutinaria.

35 Siempre que la conversión se realiza adicionando cristales simientes la suspensión se mueve de manera típica de 12 a 48 h, principalmente 14 a 36 h a fin de lograr la conversión deseada, en cuyo caso tiempos más largos no son desventajosos. Respecto de la cantidad de cristales simiente es válido de manera análoga lo dicho previamente para el método IVa. La adición de cristales simientes se efectúa de manera típica a la suspensión a temperaturas en el rango de 20 a 40°C. Siempre que se opera sin cristales simientes, la suspensión se mueve preferentemente al menos por 24 h, principalmente al menos por 48 h y particularmente preferible al menos 72 h antes de que se separe el material cristalino de la lejía madre.

La temperatura de la suspensión se encuentra ventajosamente en el rango de 20 a 40°C. El movimiento se efectúa revolviendo de manera típica.

45 El aislamiento de la modificación IV de la suspensión y el otro procesamiento pueden efectuarse de la manera descrita para el método IVa.

50 Mediante los métodos de la invención IVa y IVb se obtiene la modificación cristalina IV con un contenido de piraclastrobina de al menos 98 % en peso, principalmente de al menos 99 % en peso. La fracción de modificación IV respecto de la cantidad total de piraclastrobina se encuentra de manera típica en al menos 90 %, con frecuencia al menos 95 % y principalmente al menos 98 %.

En relación con las investigaciones de la modificación cristalina IV se encontraron otras tres modificaciones cristalinas de la piraclastrobina (modificaciones I, II y III). Las modificaciones I, II y III de la piraclastrobina son termodinámicamente más estables que la piraclastrobina amorfa aunque frente a la modificación IV solo

metaestables y se convierten en determinadas condiciones en la modificación IV. Respecto de la estabilidad es válido: estabilidad (modificación I) < estabilidad (modificación II) < estabilidad (modificación III) < estabilidad (modificación IV). Las modificaciones I, II, III y IV forman un sistema de fases monotrópico (entalpía de fusión).

5 La modificación cristalina I de la piraclostroquina muestra en un difractograma de polvo de rayos X a 25°C al menos cuatro, principalmente al menos cinco, con frecuencia al menos seis y especialmente todos los siguientes reflejos:

$$d = 6,57 \pm 0,01 \text{ \AA}$$

$$d = 5,80 \pm 0,01 \text{ \AA}$$

$$d = 4,78 \pm 0,01 \text{ \AA}$$

$$d = 4,22 \pm 0,01 \text{ \AA}$$

10 $d = 3,96 \pm 0,01 \text{ \AA}$.

$$d = 3,52 \pm 0,01 \text{ \AA}$$

$$d = 3,42 \pm 0,01 \text{ \AA}$$

$$d = 3,34 \pm 0,01 \text{ \AA}$$

15 La piraclostroquina cristalina de la modificación I tiene de manera típica un punto de fusión en el rango de 55 a 56°C. El calor de fusión, es decir la cantidad de energía que se requiere para fundir la modificación cristalina es de aproximadamente 63 a 66 J/g y principalmente de cerca de 65 ± 1 J/g.

20 La modificación I de la piraclostroquina se precipita de manera típica al enfriar una fusión de piraclostroquina si la pureza de la piraclostroquina empleada para preparar la fusión es de al menos 95 %. La cristalización de la modificación I también puede acelerarse ajustando la temperatura del material a temperaturas en el rango de 40 a 50°C. Aunque preferentemente el ajuste de temperatura se realiza por tiempos no mayores a 14 días puesto que de otra manera ocurre la conversión a las modificaciones más estables II y III.

La modificación cristalina II de la piraclostroquina muestra en un difractograma de polvo de rayos X a 25°C al menos cuatro, de manera típica al menos cinco, con frecuencia al menos seis, principalmente al menos 7 y especialmente todos los siguientes reflejos:

25 $d = 5,93 \pm 0,01 \text{ \AA}$

$$d = 5,82 \pm 0,01 \text{ \AA}$$

$$d = 4,89 \pm 0,01 \text{ \AA}$$

$$d = 4,78 \pm 0,01 \text{ \AA}$$

$$d = 4,71 \pm 0,01 \text{ \AA}$$

30 $d = 3,97 \pm 0,01 \text{ \AA}$.

$$d = 3,89 \pm 0,01 \text{ \AA}$$

$$d = 3,77 \pm 0,01 \text{ \AA}$$

$$d = 3,75 \pm 0,01 \text{ \AA}$$

$$d = 3,57 \pm 0,01 \text{ \AA}$$

35 $d = 3,43 \pm 0,01 \text{ \AA}$.

La piraclostroquina cristalina de la modificación II tiene típicamente un punto de fusión en el rango de 57 a 58°C. El calor de fusión, es decir la cantidad requerida para fundir la modificación cristalina II, es de aproximadamente 67 a 70 J/g y principalmente de aproximadamente 69 ± 1 J/g.

Las investigaciones del monocristal de la modificación II muestran que la estructura cristalina que sirve de fundamento es triclinica y tiene el grupo espacial P-1. Los datos característicos de la estructura cristalina de la modificación II se indican en la tabla 2:

Tabla 2: Datos cristalográficos de la modificación II

Parámetro	Modificación IV
Clase	Triclinico
Grupo espacial	P-1
a	789,69(16) pm
b	1012,40(14) pm
c	1228,9(2) pm
α	96,733(10)°
β	99,833(14)°
γ	105,405(12)°
Volumen	0,9194(3) nm ³
Z	2
Densidad (calculada)	1,401 mg/m ³
R1, wR2	0,0606, 0,1414
a,b,c = Longitud de arista de la celda elemental α,β,γ =ángulo de la celda elemental Z = Número de las moléculas en la celda elemental	

5

La preparación de la modificación cristalina II de la piraclostroquina se logra mediante un método que comprende los siguientes pasos:

10 i) disolver piraclostroquina amorfa en un solvente orgánico que contiene al menos 50 % en volumen de al menos un alcohol de C₁-C₄ y preferentemente no más de 30 % en volumen, principalmente no más de 10 % en volumen de agua; y

ii) producir una cristalización de piraclostroquina por un lapso de tiempo de menos de 10 h en ausencia de cristales simientes de la modificación IV.

Respecto de la disolución de la piraclostroquina, principalmente de los solventes a usar, de las temperaturas, concentraciones, etc. es válido de manera análoga lo dicho para el método IVa.

15 La cristalización puede efectuarse básicamente de manera análoga a los métodos descritos para el proceso IVa. Típicamente, la cristalización se produce enfriando la solución en al menos 20 K, principalmente en 30 a 60 K.

A diferencia de los procesos IVa y IVb, la duración total del procedimiento de cristalización, es decir, el lapso de tiempo entre el inicio de la medida que provoca la cristalización y el aislamiento de la piraclostroquina mediante separación de la leja madre, es de menos de 10 h, principalmente 2 h a 8 h.

- Opcionalmente, la cristalización se realiza en presencia de cristales simientes de la modificación II. La cantidad de cristales simientes es entonces típicamente de 0,01 a 10 % en peso, con frecuencia 0,02 a 5 % en peso, principalmente 0,03 a 1 % en peso y especialmente 0,05 a 0,5 % en peso, respecto de la piraclostrobina disuelta. La adición de los cristales simientes se efectúa típicamente durante la cristalización de la modificación II y principalmente al inicio de la cristalización de la modificación II y preferentemente a la temperatura, o por debajo de la temperatura, a la que se alcanza la concentración de saturación de piraclostrobina en el solvente correspondiente.
- 5
- De esta manera la modificación II puede prepararse con un contenido de piraclostrobina de al menos 98 % en peso, principalmente de al menos 99 % en peso.
- 10
- La fracción de modificación II en la piraclostrobina cristalina preparada de esta manera es por lo regular de al menos 90 %.
- La modificación cristalina III de la piraclostrobina muestra en un difractograma de polvo de rayos X a 25°C al menos tres, principalmente al menos cuatro, con frecuencia al menos cinco y especialmente todos los siguientes reflejos:
- $d = 5,36 \pm 0,01 \text{ \AA}$
- 15
- $d = 5,39 \pm 0,01 \text{ \AA}$
- $d = 4,31 \pm 0,01 \text{ \AA}$
- $d = 3,68 \pm 0,01 \text{ \AA}$
- $d = 3,29 \pm 0,01 \text{ \AA}$
- $d = 2,82 \pm 0,01 \text{ \AA}$
- 20
- La piraclostrobina cristalina de la modificación III tiene típicamente un punto de fusión en el rango de 59 a 60°C. El calor de fusión, es decir, la cantidad de energía que se requiere para fundir la modificación cristalina I es de aproximadamente 69 a 72 J/g y principalmente alrededor de $71 \pm 1 \text{ J/g}$.
- La preparación de la modificación III se logra de manera similar a la preparación de la modificación I mediante cristalización de una fusión de piraclostrobina, en cuyo caso a diferencia de la preparación de la modificación I se deja el material fundido por un período de tiempo más largo a temperaturas en el rango de 18 a 25°C (temperatura ambiente), hasta que sea reconocible la formación de la modificación en el XRD. La modificación puede conservarse a temperaturas bajas, preferentemente por debajo de -15°C, por ejemplo en el rango de -18 a -30°C por un lapso de tiempo más largo.
- 25
- Como ya se mencionó previamente, la modificación IV es adecuada para la preparación de productos de protección fitosanitaria y principalmente para la preparación de concentrados acuosos de protección. Por consiguiente, otro objeto de la invención es un producto para la protección fitosanitaria que contiene en forma de la modificación IV, opcionalmente una fase líquida así como opcionalmente, por lo regular, vehículos y/o productos adyuvantes sólidos habituales.
- 30
- Como vehículos se consideran fundamentalmente todas las sustancias sólidas que se emplean usualmente en productos de protección fitosanitaria, principalmente en fungicidas. Vehículos sólidos son, por ejemplo, tierras minerales como geles de sílice, silicatos, talco, caolín, attaclay, piedra caliza, cal, creta, bolo, loess, arcilla, dolomita, tierras diatomáceas, sulfato de calcio y sulfato de magnesio, óxido de magnesio, plásticos molidos, fertilizantes como, por ejemplo, sulfato de amonio, fosfato de amonio, nitrato de amonio, ureas y productos vegetales como harina de cereales, harina de corteza de árbol, harina de madera y harina de cáscaras de nuez, polvo de celulosa y otros vehículos sólidos.
- 35
- 40
- En el caso de formulaciones de la modificación IV las composiciones tienen una fase líquida. Como fase líquida se toman en consideración fundamentalmente agua así como aquellos solventes en los que la solubilidad de piraclostrobina a 25°C y 1013 mbar no es más de 1 % en peso, principalmente no más de 0,1 % en peso y especialmente no más de 0,01 % en peso.
- 45
- Productos adyuvantes típicos comprenden sustancias tensioactivas, principalmente los surfactantes y productos (adyuvantes) para dispersión empleados en productos de protección fitosanitaria, además aditivos modificadores de viscosidad (espesantes), antiespumantes, productos anticongelantes, productos para ajustar el valor de pH, estabilizantes, productos anti-grumos, y biocidas (conservantes).

La invención se refiere principalmente a productos para la protección fitosanitaria en forma de un concentrado acuoso de suspensión (SC). Concentrados de suspensión de este tipo contienen la piraclostrobina de la modificación IV en una forma de partículas finas, en cuyo caso las partículas piraclostrobina se presentan suspendidas en un medio acuoso. El tamaño de las partículas de principio activo, es decir el tamaño que no sobrepasa el 90 % en peso de las partículas de principio activo, se encuentra en este caso típicamente por debajo de 30 m, principalmente por debajo de 20 µm. Ventajosamente en los SCs de la invención al menos 40 % en peso y principalmente al menos 60 % en peso de las partículas tienen diámetros por debajo de 2 µm.

Los concentrados de suspensión contienen típicamente además del principio activo sustancias tensioactivas, así como opcionalmente antiespumantes, espesantes, anticongelantes, estabilizantes (biocidas), productos para ajustar el valor de pH y agentes anti-grumos.

La cantidad de principio activo, es decir la cantidad total de piraclostrobina de la modificación IV así como opcionalmente de otros principios activos se encuentra en los SCs de este tipo usualmente en el rango de 10 a 70 % en peso, principalmente en el rango de 20 a 50 % en peso, respecto del peso total del concentrado de suspensión.

Como sustancias tensioactivas se consideran preferentemente surfactantes aniónicos y no iónicos. Sustancias tensioactivas adecuadas también son coloides de protección. La cantidad de sustancias tensioactivas por lo regular es de 0,5 a 20 % en peso, principalmente 1 a 15 % en peso y particularmente preferible 1 a 10 % en peso, respecto del peso total de los SCs de la invención. Preferentemente, las sustancias tensioactivas comprenden al menos una sustancia tensioactiva aniónica y al menos una sustancia tensioactiva no iónica, en cuyo caso la proporción de cantidades entre la sustancia aniónica y la no iónica es típicamente en el rango de 10:1 a 1:10.

Entre los ejemplo de sustancias tensioactivas (surfactantes) aniónicas se cuentan sulfonatos de alquilarilo, sulfonatos de fenilo, sulfatos de alquilo, sulfonatos de alquilo, éter sulfatos de alquilarilo, éter sulfatos de alquilarilo, éter fosfatos de alquilpoliglicol, éter fosfatos de poliarilfenilo, sulfosuccinatos de alquilo, sulfonatos de olefina, sulfonatos de parafina, sulfonatos de petróleo, tauridas, sarcosidos, ácidos grasos, ácidos alquilnaftalinsulfónicos, ácidos naftalinsulfónicos, ácidos ligninsulfónicos, productos de condensación de naftalinas sulfonadas con formaldehído o con formaldehído y fenol y opcionalmente urea así como productos de condensación de ácido fenolsulfónico, formaldehído y urea, lejía lignino-sulfito y sulfonatos de lignino, fosfatos de alquilo, fosfatos de alquilarilo, por ejemplo trisilfosfatos, así como policarboxilatos tales como, por ejemplo, poliácridatos, copolímeros de anhídrido maleico / olefina (por ejemplo, Sokalan® CP9, BASF), incluyendo las sales de metal alcalino, alcalino térreo, de amonio y de amina de las sustancias previamente mencionadas. Sustancias tensioactivas aniónicas son aquellas que tienen al menos un grupo sulfonato y principalmente sus sales de metal alcalino y sus sales de amonio.

Ejemplos de surfactantes no iónicos comprenden alquilfenolalcoxilatos, alcoholalcoxilatos, alcoxilatos de amina grasa, ésteres de ácido graso de polioxietilenglicerol, alcoxilatos de aceite de ricino, alcoxilatos de ácido graso, alcoxilatos de amida del ácido graso, polidietanolamidas de ácido graso, etoxilatos de lanolina, poliglicolésteres de ácido graso, isotridecinalcohol, amidas de ácido graso, metilcelulosa, ésteres de ácido graso, alquilpoliglicósidos, ésteres de ácido graso de glicerina, polietilenglicol, polipropilenglicol, copolímeros en bloque de polietilenglicol-polipropilenglicol, éteres alquílicos de polietilenglicol, éteres alquílicos de polipropilenglicol, copolímeros en bloque de éter de polietilenglicol-polipropilenglicol (copolímeros en bloque de óxido de polietileno –óxido de polipropileno) y sus mezclas. Sustancias tensioactivas no iónicas preferidas son etoxilados de alcohol graso, alquilpoliglicósidos, ésteres de ácido graso de glicerina, alcoxilados de aceite de ricino, alcoxilados de ácido graso, alcoxilados de amida de ácido graso, etoxilados de lanolina, ésteres de poliglicol de ácido graso y copolímeros en bloque de óxido de etileno-óxido de propileno y sus mezclas.

Coloides de protección son típicamente polímeros anfífilos, solubles en agua. Ejemplos de estos son proteínas y proteínas desnaturalizadas como caseína, polisacáridos como derivados de almidón solubles en agua y derivados de celulosa, principalmente almidones modificados de manera hidrófuga y celulosas, además policarboxilatos como poli(ácido acrílico) y copolímeros de ácido acrílico, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, copolímeros de vinilpirrolidona, polivinilaminas, polietileniminas, y éteres de polialquileno.

Los SCs de la invención comprenden principalmente al menos una sustancia tensioactiva que favorece la humectación de la partes de la planta a través de la forma acuosa de aplicación (los llamados humectantes), y al menos una sustancia tensioactiva que estabiliza la dispersión de las partículas de principio activo en el SC (agentes (adyuvantes) de dispersión). La cantidad de humectante se encuentra típicamente en el rango de 0,5 a 10 % en peso, principalmente 0,5 a 5 % en peso y especialmente 0,5 a 3 % en peso, respecto del peso total del SC. La cantidad de agente dispersante se refiere al peso total del SC. La cantidad de dispersantes es típicamente de 0,5 a 10 % en peso y principalmente de 0,5 a 5 % en peso, respecto del peso total del SC.

Humectantes preferidos son de naturaleza aniónica o no iónica y por ejemplo se seleccionan entre ácidos naftalinsulfónicos, incluso sus sales de metal alcalino, alcalino térreo, de amonio y de amina, además etoxilados de alcohol graso, alquilpoliglicósidos, ésteres de ácido graso y glicerina, alcoxilados de aceite de ricino, alcoxilados de

ácido graso, alcoxilados de amida de ácido graso, polidietanolamidas de ácido graso, etoxilados de lanolina y ésteres de poliglicol y ácido graso.

Agentes adyuvantes de dispersión favoritos son de naturaleza aniónica o no iónica y se seleccionan, por ejemplo, entre copolímeros en bloque de polietilenglicol-polipropilenglicol, éteres alquílicos de polietilenglicol, éteres alquílicos de polipropilenglicol, copolímeros en bloque de éteres de polietilenglicol-polipropilenglicol, fosfatos de alquilarilo, por ejemplo fosfatos de tristirilo, ácidos ligninsulfónicos, productos de condensación de naftalinas sulfonadas con formaldehído o con formaldehído y fenol y opcionalmente urea así como productos de condensación de ácido fenolsulfónico, formaldehído y urea, lejías de lignina-sulfito y sulfonatos de lignina, policarboxilatos como, por ejemplo, poliacrilatos, copolímeros de anhídrido maléico / olefina (por ejemplo Sokalan® CP9, BASF), incluso las sales de metal alcalino, alcalino térreo, de amonio y de amina de las sustancias previamente mencionadas.

Aditivos modificadores de la viscosidad adecuados para los SC de la invención (espesantes) son principalmente compuestos que confieren a la formulación una conducta de flujo pseudoplástica, es decir, alta viscosidad en estado de reposo y baja viscosidad en estado de movimiento. Fundamentalmente son adecuados todos los compuestos empleados para este propósito en concentrados de suspensión. Han de mencionarse, por ejemplo, sustancias inorgánicas como bentonita o atapulgita (por ejemplo, Attaclay® de la empresa Engelhardt), y sustancias orgánicas como polisacáridos y heteropolisacáridos como goma xantano Xanthan Gum® (Kelzan® de la empresa Kelco), Rhodopol® 23 (Rhone Poulenc) o Vee-gum® (empresa R.T. Vanderbilt), en cuyo caso se usa preferiblemente Xanthan-Gum®. La cantidad de aditivos que modifican la viscosidad es con frecuencia de 0,1 a 5 % en peso, respecto del peso total del SC.

Como agentes antiespumantes adecuados para los SCs de la invención se consideran, por ejemplo, emulsiones de silicona conocidas para este propósito (Siliikon® SRE, empresa Wacker o Rhodorsil® de la empresa Rhodia), alcoholes de cadena larga, ácidos grasos, antiespumantes del tipo de dispersiones acuosas de cera, antiespumantes sólidos (llamados compounds), compuestos fluoroorgánicos y sus mezclas. La cantidad de antiespumante típicamente es de 0,1 a 1 % en peso, respecto del peso total del SC.

A los concentrados de suspensión también pueden adicionarse agentes conservantes para la estabilización. Agentes conservantes son aquellos a base de isotiazolonas, por ejemplo Proxel® de la empresa ICI o Acticide® RS de la empresa Thor Chemie o Kathon® MK de la empresa Rohm & Haas. La cantidad de agente conservante típicamente de 0,05 a 0,5 % en peso, respecto del peso total del SC.

Agentes anticongelantes adecuadas son polioles líquidos, por ejemplo etilenglicol, propilenglicol o glicerina. La cantidad de agentes anticongelantes es por lo regular de 1 a 20 % en peso, principalmente 5 a 10 % en peso, respecto del peso total del concentrado de suspensión.

Opcionalmente, los SCs de la invención pueden contener búferes para la regulación del valor de pH. Ejemplos de búferes son sales de metal alcalino de ácidos inorgánicos u orgánicos, como por ejemplo ácido fosfórico, ácido bórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido oxálico y ácido succínico.

Siempre que se empleen las formulaciones de las modificaciones cristalinas de la piraclostrobina para tratar semillas pueden contener otros componentes usuales tal como se emplean en el caso de tratamiento de semillas, por ejemplo al desinfectar o recubrir. Además de los componentes previamente mencionados estos incluyen principalmente colorantes, pegamentos, materiales de carga y plastificantes.

Como colorantes se consideran todos los colorantes y pigmentos usuales para propósitos de este tipo. En tal caso pueden usarse tanto pigmentos poco solubles en agua como también colorantes solubles en agua. Como ejemplos pueden mencionarse los colorantes y pigmentos conocidos bajo las denominaciones rodamina B, C.I. pigment red 112 y C. I. solvent red 1, pigment blue 15:4, pigment blue 15:3, pigment blue 15:2, pigment blue 15:1, pigment blue 80, pigment yellow 1, pigment yellow 13, pigment red 48:2, pigment red 48:1, pigment red 57:1, pigment red 53:1, pigment orange 43, pigment orange 34, pigment orange 5, pigment green 36, pigment green 7, pigment white 6, pigment brown 25, basic violet 10, basic violet 49, acid red 51, acid red 52, acid red 14, acid blue 9, acid yellow 23, basic red 10, basic red 108. La cantidad de colorante usualmente no constituye más de 20 % en peso de la formulación y se encuentra preferentemente en el rango de 0,1 a 15 % en peso, respecto del peso total de la formulación.

Como pegamentos se consideran todos los aglutinantes que pueden emplearse en agentes desinfectantes. Ejemplos de aglutinantes adecuados comprenden polímeros termoplásticos como polivinilpirrolidona, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico y tilosa, además poliacrilatos, polimetacrilatos, polibutenos, poliisobutenos, poliestireno, polietilenaminas, polietilenamidas, los coloides de protección previamente mencionados, poliésteres, ésteres de poliéteres, polianhídridos, poliéster-uretanos, poliesteramidas, polisacáridos termoplásticos, por ejemplo derivados de celulosa como ésteres de celulosa, éteres de celulosa, ésteres éteres de celulosa, incluso metilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y derivados de almidón y almidones

5 modificados, dextrina, maltodextrina, alginatos y quitosanos, además grasas, aceites, proteínas, incluso caseína, gelatina y zeína, goma arábiga, laca goma. Los pegamentos son preferentemente compatibles con los vegetales, es decir no tienen efectos fitotóxicos, o ninguno significativo. Los pegamentos son preferentemente biodegradables. El pegamento se selecciona preferentemente de tal manera que actúa como matriz para los componentes activos de la formulación. La cantidad de pegamento no constituye usualmente más de 40 % en peso de la formulación y se encuentra preferentemente en el rango de 1 a 40 % en peso y principalmente en el rango de 5 a 30 % en peso, respecto del peso total de la formulación.

10 Además del pegamento, la formulación también puede contener materiales inertes de carga. Ejemplos de estos son los materiales de vehículos sólidos previamente mencionados, principalmente materiales inorgánicos de partículas finas como arcillas, creta, bentonita, caolín, talco, perlita, mica, gel de sílice, tierras diatomáceas, polvo de cuarzo, montmorillonita, pero también materiales orgánicos de partículas finas como harina de madera, harina de cereal, carbón activo y similares. La cantidad de material de carga se selecciona preferentemente de tal manera que la cantidad total de material de carga no sobrepasa 75 % en peso, respecto del peso total de todos los componentes no volátiles de la formulación. Con frecuencia la cantidad de material de carga se encuentra en el rango de 1 a 50 % en peso, respecto del peso total de todos los componentes no volátiles de la formulación.

15 Además, la formulación puede contener un plastificante que eleva la flexibilidad del recubrimiento. Ejemplos de plastificantes son glicoles de polialquileno oligoméricos, glicerina, ftalatos de dialquilo, ftalatos de alquilbenzilo, benzoatos de glicol y compuestos comparables. La cantidad de plastificante en el recubrimiento se encuentra con frecuencia en el rango de 0,1 a 20 % en peso, respecto del peso total de todos los componentes no volátiles de la formulación.

20 La piraclostrobina en forma de la modificación IV puede emplearse de manera conocida para combatir hongos fitopatógenos. Pueden formularse principalmente conjuntamente con otros principios activos para incrementar el efecto y/o para ampliar el espectro de aplicación. Estos incluyen fundamentalmente todos los insecticidas y fungicidas que se emplean típicamente en conjunto con piraclostrobina. Las nuevas modificaciones de la piraclostrobina pueden emplearse en la protección fitosanitaria como fungicidas de hojas, desinfectantes y de suelos.

25 Tienen particular significado para combatir una gran cantidad de hongos en diferentes plantas de cultivo como trigo, centeno, cebada, tritical, avena, arroz, maíz, pasto, bananas, algodón, soya, café, caña de azúcar, vid, plantas frutales y ornamentales y plantas hortalizas como pepinillos, frijoles, tomates, patatas y calabazas, así como en las semillas de estas plantas.

30 Principalmente es adecuada la modificación IV para la formulación conjunta como concentrados de suspensión con principios activos que pueden formularse por su parte como concentrados de suspensión. Una forma preferida de realización de la invención se refiere por consiguiente a concentrados de suspensión que contienen, además de la piraclostrobina de la modificación IV, al menos otro principio activo en forma de partículas finas. Respecto del tamaño de las partículas, la cantidad de principio activo, productos adyuvantes, es válido lo dicho previamente.

Las partes típicas de mezcla de la piraclostrobina son, por ejemplo:

- Acilalaninas como benalaxil, metalaxil, ofurace, oxadixil,
- Derivados de amina como aldimorf, dodina, dodemorf, fenpropimorf, fenpropidina, guazatina, iminoctadina, espiroxamina, tridemorf,
- 40 · Anilino pirimidinas como pirimetanilo, mepanipirim o ciprodinilo,
- Antibióticos como cicloheximida, griseofulvina, kasugamicina, matamicina, polioxina o estreptomycinina,
- Azoles como bitertanol, bromoconazol, ciproconazol, difenoconazol, dinioconazol, epoxiconazol, fenbuconazol, fluquinconazol, flusilazol, hexaconazol, imazalilo, metoconazol, miclobutanilo, penconazol, propiconazol, procloroaz, protioconazol, tebuconazol, triadimefona, triadimenol, triflumizol, triticonazol,
- 45 · Dicarboximidias como iprodiona, miclozolina, procimidona, vinclozolina,
- Ditiocarbamatos como ferbam, nabam, maneb, mancozeb, metam, metiram, propineb, policarbamato, tiram, ziram, zineb,
- Compuestos heterocíclicos como anilazina, benomil, boscalida, carbendazim, carboxina, oxicarboxina, ciazofamida, dazomet, ditianona, famoxadona, fenamidona, fenarimol, fuberidazol, flutolanil, furametpir, isoprotioloano, mepronil,

nuarimol, probenazol, proquinazida, pirifenox, piroquilona, quinoxifeno, siltiofam, tiabendazol, tifulzamida, tiofanato-metilo, tiofanato-etilo, tiadinil, triciclazol, triforina,

· Derivados de nitrofenilo como binapacril, dinocap, dinobutona, nitroftal-isopropilo,

· Fenilpirroles como fenciclonil o fludioxonil,

5 · Azufre,

· Otros fungicidas como acibenzolar-S-metilo, bentiavalicarb, carpropamida, clorotalonil, cimoxanil, diclomezina, diclocimet, dietofencarb, edifenfos, etaboxam, fenhexamida, fentin-acetato, fenoxanil, ferimzona, fluazinam, fosetil, fosetil-aluminio, iprovalicarb, hexaclorobenceno, metrafenona, pencicurona, propamocarb, ftalida, toloclofos-metilo, quintozene, zoxamida,

10 · Derivados de ácido sulfénico como captafol, captano, diclofluanida, folpet, toliifluanida

· Derivados de ácido cinámico y análogos como dimetomorf, flumetover o flumorf,

· 6-Aril-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinas tal como se describen, por ejemplo, en WO 98/46608, WO 99/41255 o WO 03/004465 respectivamente mediante la fórmula general I,

15 · Fungicidas de amida como ciflufenamida y (Z)-N-[α -(ciclopropilmetoxiimino)-2,3-difluoro-6-(difluorometoxi)benzil]-2-fenilacetamida.

Partes de mezcla preferidas de la piraclostrobina son: metalaxil, dodemorf, fenpropimorf, fenpropidina, guazatina, espiroxamina, tridemorf, pirimetanilo, cirodinilo, bitertanol, bromoconazol, ciproconazol, difenoconazol, dinitroconazol, epoxiconazol, fenbuconazol, fluquinconazol, flusilazol, hexaconazol, imazalilo, metoconazol, miclobutanilo, penconazol, propiconazol, procloroaz, protioconazol, tebuconazol, triadimefona, triadimenol, 20 triflumizol, triticonazol, iprodiona, vinclozolina, maneb, mancozeb, metiram, tiram, boscalida, carbendazim, carboxina, oxicarboxina, ciazofamida, ditianona, famoxadona, fenamidona, fenarimol, flutolanil, quinoxifeno, tiofanat-metilo, tiofanat-etilo, triforina, dinocap nitroftal-isopropilo, fenilpirroles como fenciclonil o fludioxonil, acibencenoar-S-metilo, bentiavalicarb, carpropamida, clorotalonil, ciflufenamida, cimoxanil, fenhexamida, fentin-acetato, fenoxanil, fluazinam, fosetil, fosetil-aluminio, iprovalicarb, metrafenona, zoxamida, captano, folpet, dimetomorf, azoxistrobina, 25 dimoxistrobina, fluoxastrobina, cresoxim-metilo, metominostrobina, orisastrobina, picoxistrobina o trifloxistrobina.

Partes particularmente preferidas de la mezcla son metalaxil, fenpropimorf, fenpropidina, guazatina, espiroxamina, pirimetanil, cirodinil, ciproconazol, difenoconazol, epoxiconazol, fenbuconazol, fluquinconazol, flusilazol, hexaconazol, metconazol, miclobutanilo, propiconazol, procloroaz, protioconazol, tebuconazol, triticonazol, iprodiona, 30 vinclozolina, boscalida, carbendazim, carboxina, oxicarboxina, ciazofamida, ditianona, quinoxifeno, tiofanat-metilo, tiofanat-etilo, dinocap, nitroftal-isopropilo, fenciclonil o fludioxonil, bentiavalicarb, carpropamida, fenhexamida, fenoxanil, fluazinam, iprovalicarb, metrafenona, zoxamida, dimetomorf, azoxistrobina, dimoxistrobina, fluoxastrobina, cresoxim-metilo, metominostrobina, orisastrobina, picoxistrobina o trifloxistrobina.

Muy particularmente se prefieren como partes de mezcla fenpropimorf, ciproconazol, difenoconazol, epoxiconazol, fenbuconazol, fluquinconazol, flusilazol, hexaconazol, metconazol, miclobutanil, propiconazol, procloroaz, 35 protioconazol, tebuconazol, triticonazol, boscalida, ditianona, quinoxifeno, tiofanato-metilo, tiofanato-etilo, dinocap, fenciclonilo o fludioxonilo, bentiavalicarb, carpropamida, fenhexamida, fenoxanilo, fluazinam, iprovalicarb, metrafenona, zoxamida, dimetomorf, azoxistrobina, dimoxistrobina, fluoxastrobina, kresoxim-metilo, metominostrobina, orysastrobina, picoxistrobina o trifloxistrobina.

40 Mediante las formulaciones de la invención de las modificaciones cristalinas de la piraclostrobina pueden combatirse fundamentalmente todas las patologías provocadas por hongos, las cuales también pueden combatirse con las formulaciones conocidas de la piraclostrobina. Dependiendo de la contraparte de mezcla respectiva se trata, por ejemplo, de las siguientes patologías vegetales:

- Especies de alternaria en hortalizas, colza, remolacha de azúcar, soya, cereales, algodón, frutas y arroz (por ejemplo A. solani o A. alternata en patata y otros vegetales),

45 - Especies de afanomices en remolacha de azúcar y hortalizas,

- Ascochita sp. en algodón y arroz,

ES 2 371 270 T3

- Especies de *bipolaris* y *drechslera* en maíz, cereales, arroz y gramas (por ejemplo *D. teres* en cebada, *D. tritici-repentis* en trigo),
- *Blumeria graminis* (mal blanco) en cereales,
- *Botrytis cinerea* (moho gris) en fresas, hortalizas, flores y viñas,
- 5 - *Botryodiplodia* sp. en algodón
- *Bremia lactucae* en lechuga,
- Especies de *cerospora* en maíz, granos de soya, arroz y remolacha azucarera (por ejemplo *C. beticola* en remolacha azucarera),
- 10 - Especies de *cochliobolus* en maíz, cereales, arroz (por ejemplo, *cochliobolus sativus* en cereales, *cochliobolus miyabeanus* en arroz),
- *Corynespora* sp. en granos de soya, algodón y otras plantas
- Especies de *colletotrichum* en granos de soya, algodón y otras plantas (por ejemplo *C. acutatum* en diversas plantas),
- *Curvularia* sp. en cereales y arroz,
- 15 - *Diplodia* sp. en cereales y arroz,
- Especies de *exserohilum* en maíz,
- *Erysiphe cichoracearum* y *Sphaerotheca fuliginea* en plantas de pepinillos,
- Especies de *fusarium* y *verticillium* (por ejemplo *V. dahliae*) en diversas plantas (por ejemplo *F. graminearum* en trigo),
- 20 - *Gaeumanomices graminis* en cereales,
- Especies de *gibberella* en cereales y arroz (por ejemplo *gibberella fujikuroi* en arroz),
- Grainstaining complex (complejo de manchas en granos) en arroz,
- Especies de *helminthosporium* (por ejemplo, *H. graminicola*) en maíz y arroz,
- *Macrofomina* sp. en soya y algodón,
- 25 - *Microdochium* sp. por ejemplo *M. nivale*, en cereales,
- Especies de *microsaferella* en cereales, bananas y cacahuets en (*M. graminicola* en trigo, *M. fijiesis* en bananas),
- *Phaeoisariopsis* sp. en granos de soya,
- *Phakopsara* sp. por ejemplo *P. pachyrhizi* y *phakopsara meibomiaae* en granos de soya,
- *Phoma* sp. en soya,
- 30 - Especies de *phomopsis* en granos de soya, girasoles y viñas (*P. viticola* en viñas, *P. heliantii* en girasoles),
- *Phitophthora infestans* en patatas y tomates,
- *Plasmopara viticola* en viñas,
- *Penecilium* sp. en soya y algodón,

ES 2 371 270 T3

- Podosphaera leucotricha en manzanas,
- Pseudocercospora herpotrichoides en cereales,
- Especies de pseudoperonospora en lúpulo y plantas de pepinillo (por ejemplo P. cubensis en pepinos),
- 5 - Especies de puccinia en cereales, maíz y espárragos (P. triticina y P. striiformis en trigo, P. asparagi en espárragos),
- Especies de pirenofora en cereales,
- Piricularia oryzae, corticium sasakii, sarocladium oryzae, S. attenuatum, entiloma oryzae en arroz,
- Piricularia grisea en gramas y cereales,
- Pytium spp. en gramas, arroz, maíz, algodón, Colza, girasoles, remolacha azucarera, hortalizas y otras plantas,
- 10 - Especies de rhizoctonia (por ejemplo, R. solani) en algodón, arroz, patatas, gramas, maíz, colza, patatas, remolacha azucarera, hortalizas y otras plantas,
- Rynchosporium sp. (por ejemplo, R. secalis) en arroz y cereales,
- Especies de sclerotinia (por ejemplo S. sclerotiorum) en colza, girasoles y otras plantas,
- Septoria tritici y Stagonospora nodorum en trigo,
- 15 - Erysife (syn. Uncinulanecator) en viña,
- Especies de setospaeria en maíz y gramas,
- Sfacelotheca reilinia en maíz,
- Especies de tievaliopsis en granos de soya y algodón,
- Especies de tilletia en cereales,
- 20 - Especies de ustilago en cereales, maíz y remolacha azucarera y
- Especies de venturia (roña) en manzana y pera (por ejemplo V. inaequalis en manzana).

La modificación IV de la piraclostrobina según la invención también puede formularse de manera conocida con compuestos de acción insecticida, acaricida o nematicida. Principalmente ha demostrado ser ventajoso emplear la modificación IV de la piraclostrobina junto con al menos un principio activo que es efectivo contra insectos picadores, masticadores, mordedores o chupadores y otros artrópodos, por ejemplo del orden de los

- 25 · Coleópteros, principalmente phyllofaga sp. como phyllofaga cuyabana, sternechus sp. como sternechus pingusi, sternechus subsignatus, promecops sp. como promecops carinicollis, aracanthus sp. como aracanthus morei, y diabrotica sp. como diabrotica speciosa, diabrotica longicornis, diabrotica 12-punctata, diabrotica virgifera, oryzofagus sp.,
- 30 · Lepidópteros principalmente elasmopalpus sp. como elasmopalpus lignosellus, dilobous sp.
- Isópteros, principalmente rhinotermitida,
- Homópteros, principalmente dalbulus maidis,

o contra nematodos, incluso nematodos de nodos de raíces, por ejemplo meloidogyne spp. como meloidogyne hapla, meloidogyne incognita, meloidogyne javanica, y otras especies de meloidogyne; nemátodos que forman quistes como globoa rostochiensis y otras especies de globoa; heteroa avenae, heteroa glicines, heteroa schachtii, heteroa trifolii, y otras especies de heteroa; nematodos biliares, por ejemplo especies de Anguina; nematodos de tallo y de hoja como especies de afelenchoides.

ES 2 371 270 T3

Por ejemplo, puede emplearse una formulación que contiene una modificación IV de la piraclostrobina de acuerdo con la invención y tiofanato-metilo o etilo para combatir los siguientes hongos dañinos:

- *Alternaria* sp. en cereales, algodón y arroz
- *Ascochita* sp. en algodón y arroz,
- 5 - *Botryodiplodia* sp. en algodón,
- Especies de *Cercospora* en maíz, granos de soya, arroz y otras plantas,
- *Corynespora* sp. en granos de soya, algodón y otras plantas,
- Especies de *Colletotrichum* en granos de soya, algodón y otras plantas,
- *Curvularia* sp. en cereales y arroz,
- 10 - *Diplodia* sp. en cereales y arroz,
- *Drechslera* sp. en cereales y arroz,
- *Fusarium* sp. en cereales, granos de soya y algodón,
- *Giberella* sp. en cereales y arroz,
- *Macrofomia* sp. en granos de soya y algodón,
- 15 - *Penicillium* sp. en granos de soya y algodón
- *Phaeoisariopsis* sp. en granos de soya,
- *Phoma* sp. en granos de soya,
- *Phomopsis* sp. en granos de soya,
- *Pytium* sp. en granos de soya y algodón,
- 20 - *Pyrenofora* sp.
- *Pyricularia* sp. en arroz,
- *Rhizoctonia* sp. en soya, arroz y algodón,
- *Rhichosporium* sp. en arroz,
- *Septoria* sp. en soya,
- 25 - *Tilletia* sp. en cereales y arroz,
- *Ustilago* sp. en cereales.

Por ejemplo, puede emplearse una formulación que contiene una modificación IV de la piraclostrobina de acuerdo con la invención, tiofanato-metilo o etilo y fipronil u otro antagonista de GABA-como acetoprol, endosulfan, etiprol, vaniliprol, pirafuprol o piriprol para combatir los hongos dañinos previamente nombrados y combatir simultáneamente insectos, por ejemplo

- 30 - Coleópteros, principalmente *Phillophaga* sp. como *Phillophaga cuyabana*, *Sternechus* sp. como *Sternechus pingusi*, *Sternechus subsignatus*, *Promecops* sp. como *Promecops carinicollis*, *Aracanthus* sp. como *Aracanthus morei*, y *Diabrotica* sp. como *Diabrotica speciosa*, *Diabrotica longicornis*, *Diabrotica 12-punctata*, *Diabrotica virgifera*, *Oryzofagus* sp., y

· Lepidópteros, principalmente elasmopalpus sp. como elasmopalpus lignosellus, dilobous sp.

Por ejemplo, puede emplearse una formulación que contiene una modificación IV de la piraclostrobina según la invención y epoxiconazol, para combatir los siguientes hongos dañinos:

- Microdochium sp. en cereales.

5 - Tilletia sp. en cereales y arroz,

- Ustilago sp. en cereales.

Por ejemplo, puede emplearse una formulación que contiene una modificación IV de la piraclostrobina de acuerdo con la invención, triticonazol y procloroaz o procloroaz-CuCl, para combatir los siguientes hongos dañinos:

- Microdochium sp. en cereales.

10 - Tilletia sp. en cereales y arroz,

- Ustilago sp. en cereales.

La nueva modificación IV de la piraclostrobina permite la preparación de concentrados acuosos de suspensión pobres en solventes o libres de solventes, tanto de la piraclostrobina sola como también de la piraclostrobina con otros principios activos de protección fitosanitaria, principalmente las contrapartes de mezcla previamente indicadas. El contenido de solvente, principalmente el contenido de hidrocarburos aromáticos, descontando los agentes anticongelantes que pudieren estar presentes, por lo regular es no mayor al 2 % en peso del concentrado de suspensión y se encuentra con frecuencia por debajo de 2 % en peso. Los concentrados de suspensión según la invención se distinguen principalmente por una estabilidad mejorada durante el almacenamiento en comparación con los concentrados de suspensión, concentrados de suspoemulsión conocidos que contienen piraclostrobinas.

20 Las siguientes figuras y ejemplos sirven para ilustrar la invención y han de entenderse como no limitantes.

Figura 1: Difractograma de polvo por rayos X de la modificación IV

Figura 2: Difractograma de polvos por rayos X de la modificación II

Figura 3: Difractograma de polvos por rayos X de la modificación I

Figura 4: Difractograma de polvos por rayos X de la modificación III

25 Figura 5: Registro microscópico óptico de la formulación del ejemplos de formulación 1 después de 26 semanas de almacenamiento a 40°C.

Figura 6: Registro microscópico óptico de la formulación del ejemplo de formulación de comparación después de 26 semanas de almacenamiento a 40°C.

Análisis:

30 Los registros del difractograma de polvos por rayos X se realizaron en un difractómetro D-5000 de la empresa Siemens en geometría de reflexión en el rango de $2\theta = 4^\circ - 35^\circ$ con una amplitud de paso de 0,02 usando radiación de Cu-K a 25°C. De los valores 2θ determinados se calcularon las distancias de los planos de red d.

La determinación de los datos cristalográficos de las modificaciones II y IV (tablas 1 y 2) se efectuó en un difractómetro de monocristal de la empresa Siemens usando radiación de Cu-K α .

35 La determinación del punto de fusión y de los calores de fusión se efectuó mediante DSC con un Simultaneous Thermal Analyzer STA 449 C Jupiter de la empresa NETZSCH con una rata de calentamiento de 5 K/min en el rango de -5° a +80°C. La cantidad de muestra fue de 5 a 10 mg.

La determinación de los tamaños de partícula en los concentrados de suspensión se efectuó con un Mastersizer 2000 de la empresa Malvern Instruments GmbH.

40 **Ejemplos de preparación**

Ejemplo 1: Preparación de modificación IV de piraclostrobina por cristalización desde isopropanol con cristales simientes de la modificación IV

Realización

5 600 g de isopropanol se calientan a 70°C. 300 g de piraclostrobina amorfa se transfieren por separado a 80°C a una fusión muy fluida. Esta fusión se adiciona al isopropanol revolviendo vigorosamente. La mezcla se mantiene a 70°C hasta que el material se presenta completamente disuelto (aproximadamente 30 minutos). A continuación, la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente. Revolviendo se adiciona 1 g de piraclostrobina cristalina de la modificación IV. Después de aproximadamente 1 hora comienza la cristalización. La mezcla se revuelve por 18 horas más, se separan los cristales mediante filtración y se seca al vacío a 25°C. Rendimiento: 290 g de piraclostrobina. La modificación IV se identificó por medio de sus reflejos en el difractograma de polvos por rayos X (Figura 1).

Ejemplo 2: Preparación de piraclostrobina modificación IV por cristalización desde etanol con cristales simientes de la modificación IV

15 1500 g de etanol se cargan en un recipiente de 2,5 l con doble camisa y agitador de turbina (turbina PBT) y se calienta a 50°C. 1000 g de piraclostrobina se calientan a 70°C y se adicionan al recipiente de reacción. Después de revolver por 10 minutos a 60°C se deja enfriar la solución lentamente transparente obtenida. A 34°C se adiciona 1 g de cristales simientes de la modificación IV. Luego, en el transcurso de 114 - 116 horas se deja enfriar a temperatura ambiente. A continuación se enfría a 10°C. Se aísla el sólido, se lava con 400 ml de etanol frío y se seca al vacío (40 mbar) a temperatura ambiente durante un lapso de tiempo de cerca de 16 horas. Rendimiento: 870 g (Punto de fusión 67°C). La modificación IV se identificó por medio de sus reflejos en el difractograma de polvos por rayos X (véase Figura 1).

Ejemplo 3: Preparación de piraclostrobina modificación IV por cristalización desde isopropanol sin cristales simientes

25 100 g de isopropanol se calientan a 60°C. Luego se adicionan 15 g de piraclostrobina y se revuelve hasta que todo se haya disuelto. A continuación se deja enfriar a temperatura ambiente y se sigue revolviendo por 2 semanas más. Los cristales se filtran y se secan al vacío a temperatura ambiente por 16 horas. Rendimiento: 12 g.

El material obtenido mostró en una difracción de polvos de rayos X el diagrama representado en la figura 1.

Ejemplo 4 Comparación: Preparación de piraclostrobina modificación II por cristalización desde isopropanol sin cristales simientes.

30 100 g de isopropanol se calienta a 60°C. Luego se adicionan 15 g de piraclostrobina revolviendo y se revuelve hasta que todo esté disuelto. A continuación se deja enfriar a 20°C y se sigue revolviendo por 4 horas. Luego se enfría a 10°C y se sigue revolviendo por una hora. Los cristales se aíslan inmediatamente y se secan al vacío a temperatura ambiente por 16 h. Rendimiento: 12 g. El material obtenido mostró en una difracción de polvos de rayos X el diagrama representado en la Figura 2.

Ejemplo 5 de comparación: preparación de piraclostrobina modificación I por cristalización a partir de la fusión

Piraclostrobina amorfa se funde y se enfría lentamente. La modificación I se cristaliza primero desde la piraclostrobina fundida. La cristalización se acelera acondicionando la temperatura a aproximadamente 40 a 45°C. El material obtenido presenta el difractograma de polvos de rayos X representado en la figura 3.

Ejemplo 6 de comparación: Preparación de piraclostrobina modificación III por cristalización desde la fusión

40 Esta modificación se cristaliza desde una fusión de piraclostrobina después de algunas semanas si se deja la fusión a una temperatura en el rango de 18 a 25°C. El material obtenido mostró en una difracción de polvo de rayos X el diagrama representado en la figura 4.

Ejemplo 7: Preparación de Piraclostrobina de la modificación IV por cristalización desde etanol en presencia de cristales simientes

45 358 g de la piraclostrobina con una pureza de 99 % se licuaron a 80°C y se revolviaron con 525 g de etanol (al 96%) hasta que la piraclostrobina se presentó totalmente disuelta. Después se enfrió durante 5 h a 35°C y a esta temperatura se adicionó cerca de 1 g de cristales simientes de la modificación IV. Después se enfrió durante 3 h a

20°C y a continuación se adicionaron durante 2 h 483 g de agua. Después de finalizar la adición de agua se siguió revolviendo por una hora más a 20°C y se filtró mediante un filtro de poros gruesos tipo Nutsche (porosidad 4). Después de lavar con 350 g de agua el sólido cristalino obtenido se secó al vacío a 40°C. Se obtuvieron 353 g de un producto cristalino que fue identificado como modificación IV. Rendimiento: 98,6 %, Contenido: 99,5 %, punto de fusión: 63,0°C

Ejemplo 8: Preparación de piraclostrobina de la modificación IV por cristalización desde metanol en presencia de cristales simientes

179,4 g del principio activo I se licuaron a 80°C y se revolviaron con 253 g de metanol (al 96%), hasta que la piraclostrobina se presentó completamente disuelta. Después se enfrió durante 4 h a 35 °C y a esta temperatura se adicionaron cerca de 0,5 g de cristales simientes de la modificación IV. Después se enfrió durante 2 h a 20°C y a continuación se adicionaron durante 1,5 h 252 g de agua. Después de finalizar la adición de agua se revolvió por una hora más a 20°C y se filtró a continuación mediante un filtro de poros gruesos tipo Nutsche (porosidad 4). Después de lavar con 90 g de agua el sólido cristalino obtenido se secó al vacío a 40°C. Se obtuvieron 177,8 g de un producto cristalino que fue identificado como modificación IV. Rendimiento: 99,1 %, contenido: 99,8 %, punto de fusión: 65,0°C

Ejemplo 9: Preparación de piraclostrobina de la modificación IV por cristalización desde metanol en presencia de cristales simientes.

179,4 g del principio activo I se licuaron a 80°C y se revolviaron con 253 g de metanol (al 96%), hasta que la piraclostrobina se presentó totalmente disuelta. Después se enfrió durante 3 h a 35°C y se a esta temperatura se adicionaron 0,5 g de cristales simientes de la modificación IV. Luego se enfrió durante 2 h a 20°C y a continuación durante 1,5 h se adicionaron 252 g de agua. Después de finalizar la adición de agua se revolvió por una hora más a 20°C y se filtró después mediante un filtro de poros gruesos tipo Nutsche (porosidad 3). Después de lavar con 90 g de agua se separó el sólido cristalino obtenido. Se obtuvieron 236,4 g de un producto cristalino, húmedo de agua que presentó un contenido de principio activo de 75,3 %. Esto corresponde a un rendimiento de 99,2 %. Una muestra del producto obtenido se secó al vacío a 40°C. De esta manera se obtuvo un producto cristalino que fue identificado como modificación IV y presentó un punto de fusión de 65,2°C.

Ejemplo de comparación 1: cristalización de manera análoga al ejemplo 1, en cuyo caso en lugar de isopropanol se empleó acetato de etilo, se produjo un aceite que se cristaliza y malos rendimientos de piraclostrobina.

Ejemplo de comparación 2: cristalización de manera análoga al ejemplo 1, en cuyo caso a diferencia del método allí descrito no se usó ningún cristal simiente, se produjo un aceite que se cristaliza y malos rendimientos de piraclostrobina.

Ejemplos de formulación

Ejemplo comparativo de formulación: preparación de un concentrado de suspensión de piraclostrobina adsorbida en ácido silícico

Premezcla de piraclostrobina

Agua (cerca de 60 % en peso de la formulación total) se carga en un recipiente adecuado. Luego se incorporan revolviendo el humectante y a continuación el ácido silícico y se calienta la mezcla a 80°C. A continuación se adicionan revolviendo 20 partes en peso de una fusión de piraclostrobina calentada a 80°C y se revuelve después de finalizada la adición todavía por 30 minutos más a 80°C. Después la suspensión se enfría revolviendo a temperatura ambiente. La premezcla presentó la siguiente composición:

Agua 60 partes en peso

Humectante 5 partes en peso (producto de condensación de ácido nafatalinsulfónico-formaldehído)

Ácido silícico 15 partes en peso (ácido silícico de precipitación)

Piraclostrobina 20 partes en peso

Formulación final:

5 Se carga agua en un recipiente adecuado. Después se adiciona revolviendo humectante, agente dispersante, agente anticongelante, estabilizante y cantidades parciales del antiespumante. A esto se adiciona el segundo principio activo y la premezcla de piraclostrobina. A continuación enfriando efectivamente se muele la dispersión en un molino de esferas a la finura deseada. Luego, la formulación se acaba adicionando los adyuvantes de formulación restantes (bactericida, espesante, antiespumante restante). La formulación final presentó la siguiente composición:

Agua 42,3 partes en peso

Humectante 4 partes en peso (producto de condensación de ácido nafatalinsulfónico-formaldehído)

Ácido silícico 7,5 partes en peso (ácido silícico de precipitación)

10 Piraclostrobina 10 partes en peso

Agente dispersante 3 partes en peso (copolímero en bloque EO-PO)

Agente anticongelante 2 partes en peso (propilenglicol)

Antiespumante 0,5 partes en peso (antiespumante usual en el comercio, por ejemplo Silfoam de la empresa Wacker)

15 Estabilizante 0,2 partes en peso (sistema amortiguador o búfer)

Principio activo 30 partes en peso (folpet)

Bactericida 0,2 partes en peso (isotiazolin-3-ona sustituida)

Espesante 0,3 partes en peso (goma xantano)

Ejemplo de formulación 1

20 Preparación de un concentrado de suspensión de piraclostrobina en la modificación IV

La cantidad residual de agua se carga en un recipiente adecuado. Luego se incorporan revolviendo los otros componentes de formulación:

25 Humectante, dispersante, agente anticongelante, estabilizante y cantidades parciales del antiespumante. A esto se adiciona piraclostrobina cristalina y el segundo principio activo sólido. A continuación enfriando efectivamente se muele la dispersión en un molino de esferas a la finura deseada. Luego la formulación se acaba adicionando los adyuvantes de formulación restantes.

Agua 46,9 partes en peso

Humectante 3 partes en peso (producto de condensación de ácido nafatalinsulfónico-formaldehído)

Piraclostrobina 10 partes en peso

30 Agente dispersante 2 partes en peso (copolímero en bloque de poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno) (copolímero en bloque de EO-PO))

Agente anticongelante 7 partes en peso (propilenglicol)

Antiespumante 0,5 partes en peso (antiespumante de silicona usual en el comercio, por ejemplo tipos de Silfoam de la empresa Wacker)

35 Estabilizante 0,1 partes en peso (sistema amortiguador)

Principio activo 30 partes en peso (folpet)

Bactericida 0,2 partes en peso (isotiazolin-3-ona sustituida)

Espesante 0,3 partes en peso (goma xantano)

Para determinar la estabilidad se almacenaron las formulaciones a 40°C por el lapso de tiempo indicado en la Tabla 3. Para determinar el tamaño de partícula mediante dispersión de luz se diluyó una muestra en agua y se dispersó y luego se determinó la distribución de tamaños de partículas con el Mastersizer 2000.

- 5 Las imágenes de microscopía óptica mostradas en las figuras 5 y 6 de una dilución al 5 % se hicieron en un microscopio con un módulo de 3 CCD Color Vision Camera.

Para determinar la estabilidad de dispersión se preparó una dilución al 2% en un cilindro acabado en punta de 100 ml. El volumen del sedimento que se forma se leyó después de un tiempo de reposo de 2 horas.

Tabla 3: Estabilidad durante el almacenamiento

	Ejemplo de comparación	Ejemplo de formulación 1
Estabilidad de dispersión 2 %, 2h		
después de 4 semanas de almacenamiento, 40°C		
después de 26 semanas de almacenamiento, 40°C	0,4 ml sedimento 0,5 ml sedimento	0,15 ml sedimento 0,3 ml sedimento
Distribución de tamaños de granos		
después de 4 semanas de almacenamiento, 40°C		
<2 µm ¹⁾	56%	65%
100%< ²⁾	95 µm	24 µm
después de 26 semanas de almacenamiento, 40°C		
<2 µm	42%	57%
100%<	172 µm	21 µm
1) % en peso de partículas por debajo de 2 µm		
2) Tamaño máximo de partículas		

10

De una manera análoga al ejemplo 1 se prepararon los siguientes concentrados acuosos de suspensión:

Ejemplo 3:

Agua 42 partes en peso

Humectante 2,6 partes en peso (producto de condensación de ácido nafatalinsulfónico-formaldehído)

- 15 Piraclostrobina 4 partes en peso

Agente dispersante 2,7 partes en peso (copolímero en bloque de EO-PO)

Agente anticongelante 6,3 partes en peso (propilenglicol)

Antiespumante 0,5 partes en peso (antiespumante de silicona usual en el comercio, por ejemplo tipos de Silfoam de la empresa Wacker)

- 20 Estabilizante 1,4 partes en peso (sistema amortiguador)

ES 2 371 270 T3

Principio activo 40 partes en peso (Folpet)

Bactericida 0,2 partes en peso (isotiazolin-3-ona sustituida)

Espesante 0,3 partes en peso (goma xantano)

Ejemplo 4:

5 Agua 47 partes en peso

Humectante 2 partes en peso (producto de condensación de ácido nafatalinsulfónico-formaldehído)

Piraclostrobina 40 partes en peso

Agente dispersante 3 partes en peso (copolímero en bloque de EO-PO)

Agente anticongelante 7 partes en peso (propilenglicol)

10 Antiespumante 0,5 partes en peso (antiespumante de silicona usual en el comercio, por ejemplo tipos de Silfoam de la empresa Wacker)

Bactericida 0,2 partes en peso (isotiazolin-3-ona sustituida)

Espesante 0,3 partes en peso (goma xantano)

Ejemplo 5

15 Agua 47,1 partes en peso

Humectante 2 partes en peso (producto de condensación de ácido nafatalinsulfónico-formaldehído)

Piraclostrobina 10 partes en peso

Agente dispersante 3 partes en peso (copolímero en bloque de EO-PO)

Agente anticongelante 7 partes en peso (propilenglicol)

20 Antiespumante 0,5 partes en peso (antiespumante de silicona usual en el comercio, por ejemplo tipos de Silfoam de la empresa Wacker)

Principio activo 20 partes en peso (boscalida)

Bactericida 0,2 partes en peso (isotiazolin-3-ona sustituida)

Espesante 0,2 partes en peso (goma xantano)

25 Los resultados de las investigaciones de estabilidad se recopilan en la tabla 4.

Tabla 4: Estabilidad al almacenamiento

	Ejemplo 3	Ejemplo 5
Estabilidad de dispersión 2 %, 1 h		
Directamente después de la preparación		
Después de 4 semanas de almacenamiento,		
20°C	Traza de sedimento	Traza de sedimento
40°C	Traza de sedimento	Traza de sedimento
Después de 26 semanas de almacenamiento,		
20°C	0,05 ml sedimento	Traza de sedimento
40°C	Traza de sedimento	Traza de sedimento
	0,05 ml sedimento	Traza de sedimento
Distribución de tamaño de granos		
Directamente después de la preparación		
$<2 \mu\text{m}^1 / 100\% <^2$	76%/11 μm	72 %/11 μm
Después de 4 semanas de almacenamiento		
a 20°C		
$<2 \mu\text{m}^1 / 100\% <^2$	68%/21 μm	63%/15 μm
a 40°C		
$<2 \mu\text{m}^1 / 100\% <^2$	66%/21 μm	40%/21 μm
Después de 26 semanas de almacenamiento,		
a 20°C		
$<2 \mu\text{m}^1 / 100\% <^2$	67 %/24 μm	56 %/21 μm
a 40°C		
$<2 \mu\text{m}^1 / 100\% <^2$	44 %/33 μm	33 %/28 μm

ES 2 371 270 T3

(continuación)

	Ejemplo 3	Ejemplo 5
1) En peso de partículas por debajo de 2 μm		
2) Tamaño máximo de partículas		

REIVINDICACIONES

1. Modificación cristalina IV de la piraclastrobina que muestra en un difractograma de polvos por rayos X a 25°C al menos tres de los siguientes reflejos:
- d = 6,02 ± 0,01 Å
- 5 d = 4,78 ± 0,01 Å
- d = 4,01 ± 0,01 Å
- d = 3,55 ± 0,01 Å
- d = 3,01 ± 0,01 Å.
2. Modificación cristalina IV según la reivindicación 1 con un punto de fusión en el rango de 62 a 72°C.
- 10 3. Modificación cristalina IV según la reivindicación 1 con un contenido de piraclastrobina de al menos 98 % en peso.
4. Método para la preparación de una modificación cristalina IV de la piraclastrobina según una de las reivindicaciones precedentes, el cual comprende:
- 15 i) disolver de una forma de la piraclastrobina diferente de la modificación IV en un solvente orgánico o mezcla de solventes, en cuyo caso el solvente orgánico o mezcla de solventes contiene al menos 70 % en volumen de al menos un solvente orgánico L1 miscible completamente con agua y opcionalmente hasta un 30 % en volumen de agua; y ii) producir una cristalización de piraclastrobina por un lapso de tiempo de al menos 10 h y/o en presencia de cristales simientes de la modificación IV.
5. Método según la reivindicación 4, en cuyo caso la disolución de la piraclastrobina se efectúa a una temperatura por encima de 50°C.
- 20 6. Método según la reivindicación 5, en cuyo caso para la cristalización de la piraclastrobina se enfría la solución.
7. Método según una de las reivindicaciones 4 a 6, en cuyo caso la cristalización de la piraclastrobina se produce por adición de agua a la solución de la piraclastrobina.
8. Método según una de las reivindicaciones 4 a 7, en cuyo caso durante o antes de la cristalización de la piraclastrobina se adicionan cristales simientes de la modificación IV.
- 25 9. Método según una de las reivindicaciones 4 a 8, en cuyo caso el solvente orgánico L1 miscible completamente con agua se selecciona de alcanoles de C₁-C₄, acetona y butanona.
10. Método según la reivindicación 9, en cuyo caso en el paso i) para disolver la piraclastrobina se emplea metanol, etanol o una mezcla de solventes que contiene al menos 70 % en volumen de metanol y/o etanol.
- 30 11. Método según una de las reivindicaciones 4 a 10, en cuyo caso después de la cristalización de una cantidad parcial de la piraclastrobina contenida en la solución, para completar la cristalización de la piraclastrobina se adiciona agua.
12. Método para la preparación de una modificación cristalina IV de la piraclastrobina según una de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende:
- 35 i) preparar una suspensión de una forma de la piraclastrobina diferente de la modificación IV en un solvente orgánico;
- ii) opcionalmente adicionar cristales simientes de la modificación IV a la suspensión;
- iii) mover la suspensión hasta que la piraclastrobina allí contenida se presente en al menos un 90 % en forma de la modificación IV.
- 40 13. Método según la reivindicación 12, en cuyo caso del solvente orgánico empleado en el paso i) para suspender la piraclastrobina contiene al menos 50 % en volumen de al menos un alcohol de C₁-C₄.

14. Método según la reivindicación 13, en cuyo caso el solvente orgánico empleado en el paso i) para suspender la piraclostrobina contiene al menos un 70 % en volumen de metanol, isopropanol y/o etanol.
 15. Producto para la protección fitosanitaria que contiene piraclostrobina en forma de la modificación IV según una de las reivindicaciones 1 a 3 así como vehículos y/o adyuvantes usuales.
- 5
16. Producto según la reivindicación 15 en forma de un concentrado acuoso de suspensión.
 17. Utilización de piraclostrobina en forma de la modificación IV según una de las reivindicaciones 1 a 3 para combatir hongos fitopatógenos.

Figura 1: Difractograma de polvo de Piraclostrobina modificación IV

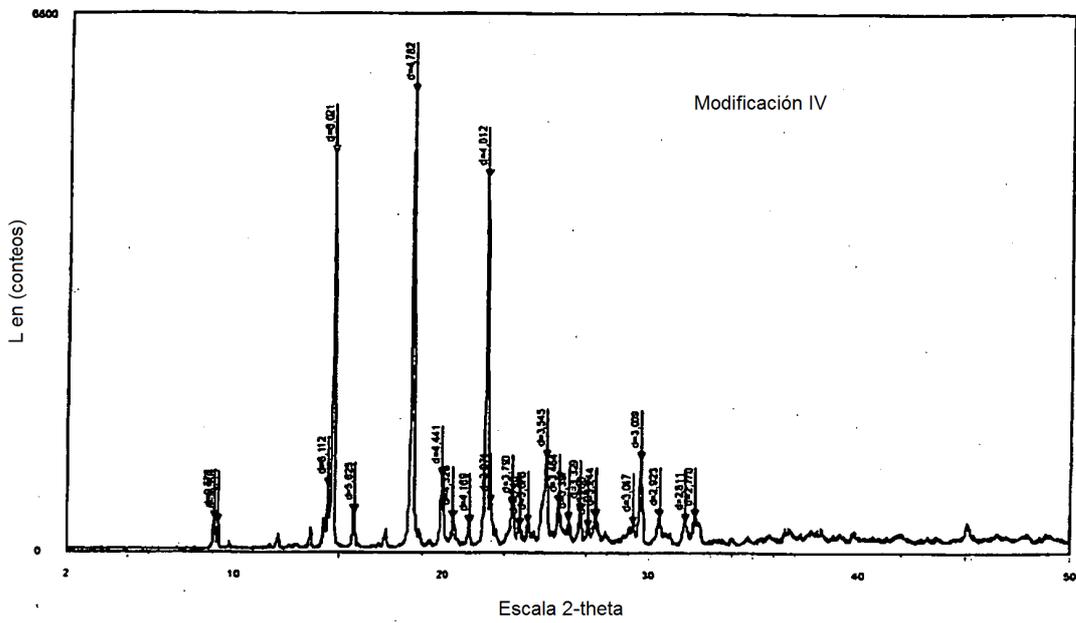


Figura 2: Difractograma de polvo de Piraclostrobina modificación II

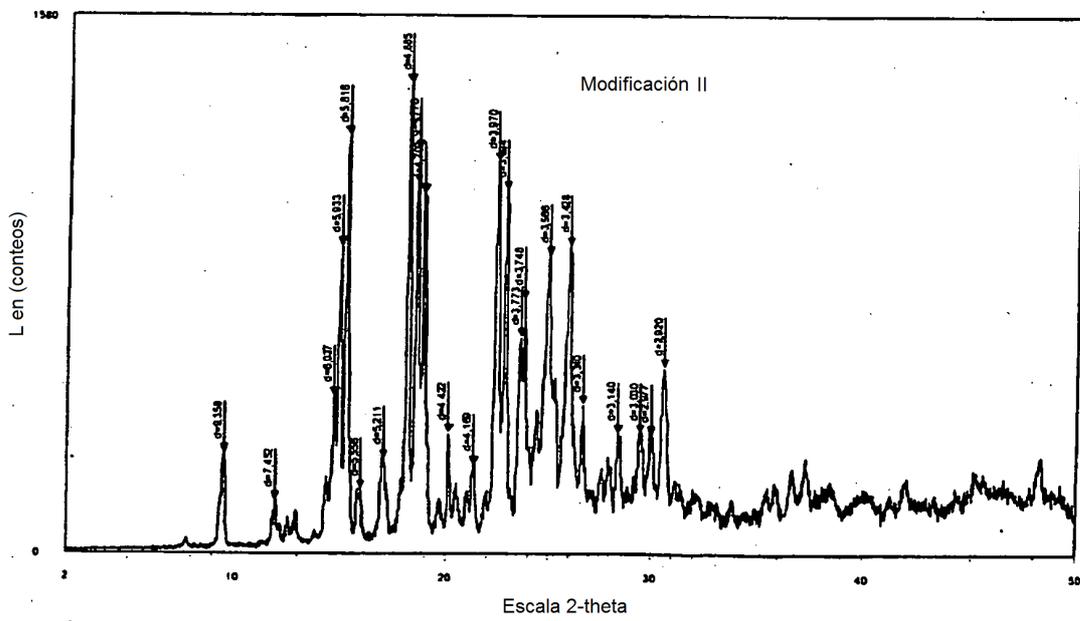


Figura 3: Difractograma de piraclostrobina modificación I

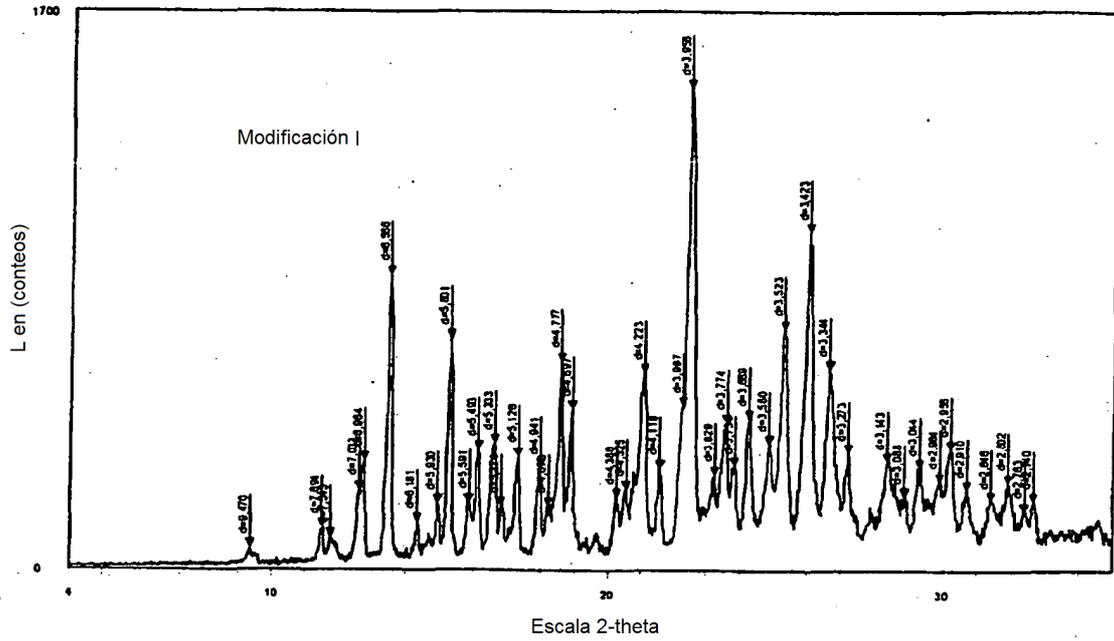


Figura 4: Difractograma de piraclostrobina modificación III

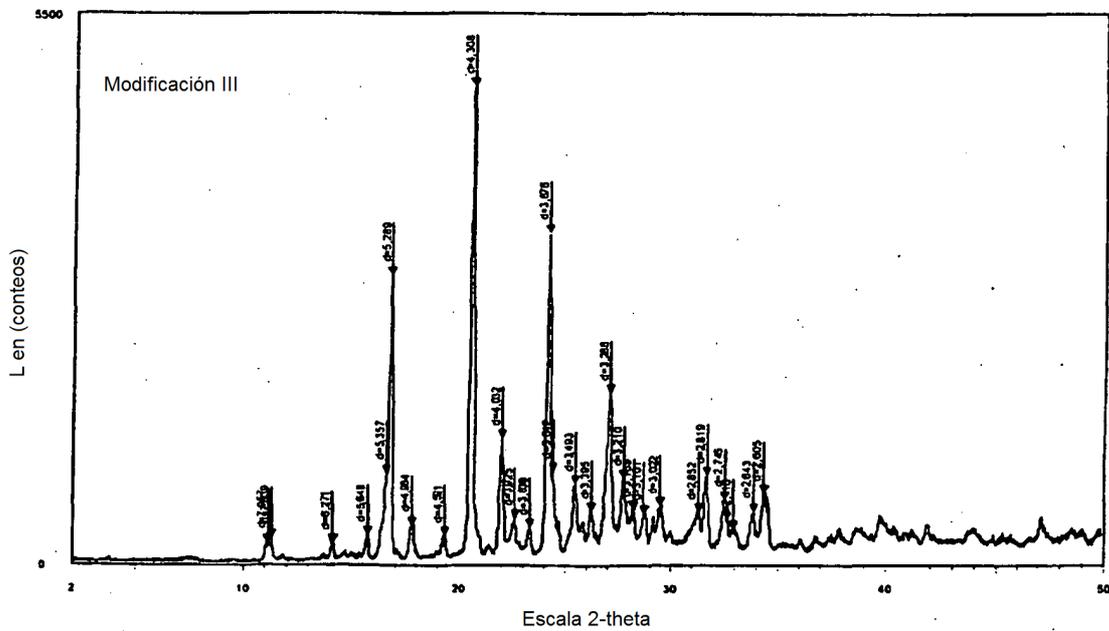


Figura 5:

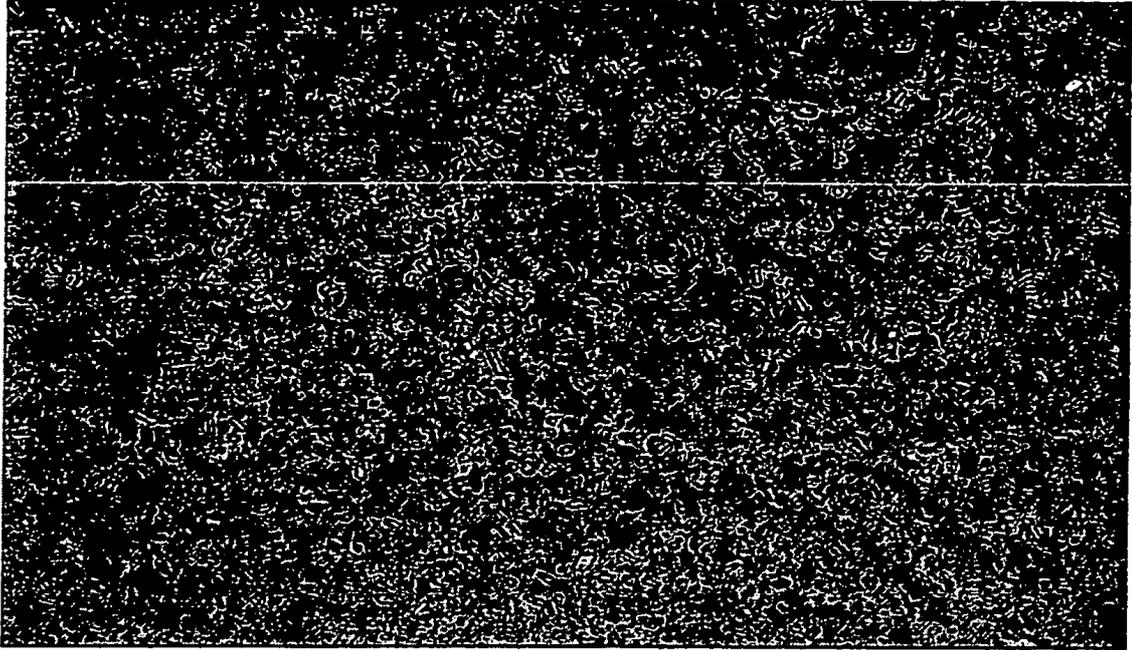


Figura 6:

