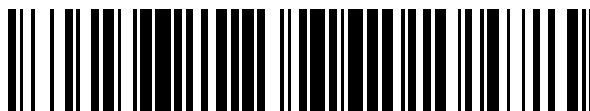


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 909**

51 Int. Cl.:
A01N 25/00 (2006.01)
A01N 43/653 (2006.01)
A01N 47/34 (2006.01)
A01N 47/24 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08708832 .4**
96 Fecha de presentación: **08.02.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2117297**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.11.2009**

54 Título: **Complejos cristalinos de compuestos orgánicos con actividad en aplicaciones agrícolas**

30 Prioridad:
09.02.2007 EP 07102083

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.04.2012

73 Titular/es:
BASF SE
67056 Ludwigshafen , DE

72 Inventor/es:
ISRAELS, Rafel;
SAXELL, Heidi, Emilia;
BRATZ, Matthias;
KUHNS, Marco y
ERK, Peter

74 Agente/Representante:
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 2 378 909 T3

DESCRIPCIÓN

Complejos cristalinos de compuestos orgánicos con actividad en aplicaciones agrícolas.

La presente invención se relaciona con complejos cristalinos de al menos un compuesto A orgánico con actividad en agricultura seleccionado de piraclostrobina, epoxiconazol y metconazol, y tiofanato de metilo.

- 5 Los compuestos orgánicos con actividad en agricultura tales como fungicidas, herbicidas e insecticidas o acaricidas se comercializan usualmente como formulaciones líquidas o sólidas que comprenden uno o más compuestos orgánicos con actividad agrícola y aditivos de formulación adecuados. Por diversas razones, se prefieren tipos de formulación, donde el compuesto (A) orgánico con actividad en agricultura está presente en el estado sólido, incluyendo ejemplos de formulaciones sólidas tales como polvos, pulverizaciones o gránulos y formulaciones líquidas tales como concentrados en suspensión, esto es, formulaciones líquidas que contienen partículas sólidas del compuesto orgánicos activo suspendidas en un medio de suspensión líquido.

- 15 Para propósitos de formulación los compuestos orgánicos con actividad en agricultura deberían ser un material cristalino que tenga un punto de fusión suficientemente alto. Infortunadamente, un gran número de tales compuestos orgánicos son materiales amorfos y/o que tienen bajos puntos de fusión. Tales compuestos son difíciles de formular como concentrados en suspensión (SC) de una forma convencional, puesto que los aparatos de trituración se atascarán durante la molienda como resultado de la aglomeración del compuesto activo. Las formulaciones de los compuestos orgánicos sólidos amorfos son frecuentemente inestables con respecto a la separación de fases. Por ejemplo, los concentrados en suspensión de sustancias activas sólidas amorfas tienden a hacerse no homogéneas por segregación del compuesto orgánico activo como resultado de la agregación de partículas o crecimiento de partículas.

- 20 Los complejos cristalinos de compuestos orgánicos, también denominados cocrystalos son cristales de componentes múltiples o materiales cristalinos que consisten de al menos dos diferentes compuestos orgánicos que son sólidos usualmente a 25 °C o al menos un aceite no volátil (presión de vapor no menos de 1 mbar a 25 °C). En los complejos cristalinos (o cocrystalos) dos compuestos orgánicos diferentes forman un material cristalino que tiene una estructura cristalina definida, esto es, los al menos dos compuesto orgánicos que tienen una disposición espacial relativa definida dentro de la estructura cristalina, formando por lo tanto una estructura supramolecular.

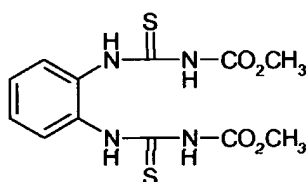
- 25 En los cocrystalos los al menos dos compuestos diferentes interactúan por enlaces no covalentes tales como puentes de hidrógeno y, posiblemente, otras fuerzas intermoleculares no covalentes, incluyendo aglomeración π e interacción de van der Waals. Los puentes de hidrógeno constituyen una interacción direccional y relativamente fuerte y debido a estas dos propiedades frecuentemente es la fuerza dominante también en el reconocimiento molecular a lo largo de la naturaleza, por ejemplo, en la formación de ADN, plegamiento de proteínas en general, receptores etc. Así, los puentes de hidrógeno constituyen la fuerza considerada en metodologías donde se están diseñando materiales novedosos con componentes múltiples o cocrystalos y se describen en la literatura (véase por ejemplo, D. Braga et al., Chem. Commun. 2005, pp. 3635-3645 y Ö. Almarsson et al., Chem. Commun., 2004, pp. 1889-1896. Sin embargo, otras fuerzas intermoleculares también pueden ser responsables del reconocimiento molecular.

- 35 Aunque el empaquetamiento en la red cristalina no puede diseñarse o predecirse, varios sintones supramoleculares podrían ser reconocidos exitosamente en los cocrystalos. El término "sintón supramolecular" tiene que entenderse como una entidad de usualmente dos compuestos que están enlazados entre sí por hidrógeno. En los cocrystalos estos sintones se empaquetan adicionalmente en la red cristalina para formar un cristal molecular. El reconocimiento molecular es una condición de la formación del sintón. Sin embargo, el cocrystal también debe ser energéticamente favorable, esto es, también se requiere una ganancia de energía en la formación del cocrystal, puesto que las moléculas típicamente se pueden empaquetar muy eficientemente como cristales de componentes puros impidiendo por lo tanto la formación de los cocrystalos.

- 45 En los cocrystalos, usualmente uno de los compuesto orgánicos sirven como formador del cocrystal, esto es, un compuesto que por sí mismo forma de manera fácil un material cristalino y que es capaz de formar cocrystalos con varios otros compuestos orgánicos que por sí mismos pueden no necesariamente formar una fase cristalina.

Los complejos cristalinos de compuestos farmacéuticos activos han sido descritos en la técnica en diversas ocasiones, por ejemplo, en US2003/224006, WO03/074474, WO2005/089511, EP 1608339, EP 1631260 y WO2006/007448.

El tiofanato de metilo es un compuesto fungicida cristalino bien conocido de la fórmula



que funde alrededor de 172 °C bajo descomposición. El tiofanato de metilo tiene acción protectora y curativa contra un amplio rango de patógenos fúngicos. La molécula de tiofanato se degrada en la planta a carbendazim y por lo tanto pertenece al grupo de los fungicidas del bencimidazol.

- 5 Los inventores de la presente invención han encontrado sorprendentemente que el tiofanato de metilo es un formador de cocristales que forma complejos cristalinos con al menos un compuesto A orgánico con actividad en la agricultura, seleccionado de piraclostrobin, epoxiconazol y metconazol.

- 10 Los complejos cristalinos de acuerdo con la presente invención tienen una estructura cristalina definida y tienen un punto de fusión razonablemente alto lo que facilita la incorporación de tales complejos en formulaciones sólidas o líquidas mientras que el material activo está presente en el estado sólido. Además, las formulaciones de tales complejos cristalinos muestran estabilidad incrementada, en particular en comparación con formulaciones que contienen una mezcla de tiofanato de metilo y compuestos A como compuestos sólidos individuales.

- 15 Se presume que la formación de los complejos cristalinos de acuerdo con la presente invención resulta de la incapacidad del tiofanato de metilo de alcanzar puentes de hidrógeno efectivos para todos los donantes de hidrógeno y empaquetamiento efectivo de las moléculas en el estado cristalino al mismo tiempo. Por lo tanto al menos uno de los átomos de hidrógeno enlazados a N de la unidad tiourea en la molécula de tiofanato forma un puente de hidrógeno con la al menos una unidad estructural aceptadora de hidrógeno en el compuesto A activo en agricultura y/o las moléculas de tiofanato forman una estructura similar a una rejilla con cavidades, donde están incluidas las moléculas del compuesto A.

- 20 Los grupos funcionales o unidades estructurales que son capaces de ser un aceptador de hidrógeno en un puente de hidrógeno incluyen átomos de oxígeno, tales como átomos de oxígeno en una unidad estructural éter, en particular un grupo oxirano, en un grupo hidroxilo, en un grupo carbonilo, en un grupo carboxilo, en un grupo carboxiamido, y átomos de nitrógeno, en particular en la forma de grupos amino primarios, secundarios o terciarios o como átomos de nitrógeno imino, esto es, =N-.

Los compuestos A se seleccionan de epoxiconazol, corazol, metconazol cloro y piraquilastrobina.

- 25 Una realización de la invención se relaciona con un complejo cristalino, donde el compuesto A es epoxiconazol (IUPAC: (2RS,3SR)-1-[3-(2clorofenilr2,3-epoxi-2-(4-fluorofenil)propil]-1H-1,2,4-triazol).

Otra realización de la invención se relaciona con un complejo cristalino, donde el compuesto A es piraclostrobina (IUPAC: metil{2-[1-(4clorofenil)-pirazol-3-iloximetil]fenil}(metoxi)carbamato).

- 30 Otra realización de la invención se relaciona con un complejo cristalino, donde el compuesto A es metconazol (IUPAC: (1RS,5RS,1RS,5SR)-5-(4-clorobencil)-2,2-dimetil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentanol).

En los complejos cristalinos de acuerdo con la presente invención, la relación molar de tiofanato de metilo y el compuesto A es al menos 0.5:1 y puede variar desde 0.5:1 hasta 3:1 y es preferiblemente desde 0.8:1 hasta 2.5:1 o 0.9:1 hasta 2.1:1. En particular, la relación molar es de 1:1 a 2:1, siendo posibles desviaciones, sin embargo, aunque generalmente no excederán 20% molar y preferiblemente 10%.

- 35 Los complejos cristalinos pueden distinguirse de las mezclas simples de tiofanato de metilo cristalino y el compuesto cristalino A por medios analíticos estándar utilizados para el análisis de material cristalino, incluyendo difracción de rayos X (PXRD), espectrometría IR, en particular la carencia de bandas de absorción estrechas a 3350 cm⁻¹ y 3305 cm⁻¹, características del tiofanato de metilo, ¹³C-RMN en estado sólido (¹³C-CP/MAS: polarización cruzada-rotación en ángulo mágico) y análisis termoquímico tal como termogravimetría (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC).
- 40 Las cantidades relativas de tiofanato de metilo y compuesto A pueden determinarse, por ejemplo, por HPLC o por espectroscopia ¹H-RMN.

Por ejemplo, el complejo cristalino de tiofanato de metilo y epoxiconazol muestra un difractograma en polvo de rayos X a 25 °C (radiación Cu-Kα, 1.54178 Å) donde los reflejos característicos de los compuestos puros faltan. En particular, el complejo cristalino del tiofanato de metilo y el epoxiconazol muestran al menos 4, preferiblemente al menos 6, en particular al menos 8 y más preferiblemente todos los reflejos siguientes, dados en la siguiente tabla 1 como valores 2θ o como espaciamentos de red d:

Tabla 1: PXRD del complejo cristalino de tiofanato de metilo y epoxiconazol (25 °C, radiación Cu-Kα, 1,54178 Å)

Valores 2θ	d [nm]
6.2 ± 0.2	14.31 ± 0.1
9.0 ± 0.2	9.85 ± 0.1

9.8 ± 0.2	8.98 ± 0.07
12.4 ± 0.2	7.13 ± 0.07
15.1 ± 0.2	5.88 ± 0.05
18.0 ± 0.2	4.92 ± 0.05
21.9 ± 0.2	4.05 ± 0.03
23.5 ± 0.2	3.78 ± 0.03
24.7 ± 0.2	3.61 ± 0.02
30.9 ± 0.2	2.89 ± 0.02

En el complejo cristalino de acuerdo con dicha realización de la presente invención, la relación molar de tiofanato de metilo y epoxiconazol es de 0.9:1 a 1.1:1 y en particular aproximadamente 1:1.

- 5 Los estudios de cristales individuales del complejo cristalino de tiofanato de metilo y epoxiconazol muestran que la estructura cristalina básica es triclinica y tiene el grupo espacial P-c. El análisis de estructura revela que el complejo cristalino es una mezcla 1:1 de tiofanato de metilo y epoxiconazol, conteniendo la celda asimétrica una molécula de tiofanato de metilo y epoxiconazol, cada una. En un cristal, dos moléculas de tiofanato de metilo forman un dímero a través de puentes de hidrógeno intermoleculares entre los grupos N-H y C=O de las dos moléculas adyacentes de tiofanato de metilo. El dímero parece formar dos bolsillos que actúan como receptores para dos moléculas de epoxiconazol. Parece que hay puentes de hidrógeno entre los átomos de nitrógeno del anillo triazol de la molécula de epoxiconazol y los grupos NH de las moléculas de tiofanato de metilo. Además, parece haber una interacción pi del anillo fenilo de la molécula de tiofanato de metilo y el anillo fenilo fluorado de la molécula de epoxiconazol. Este complejo de dos moléculas de tiofanato de metilo y dos moléculas de epoxiconazol forma un sintón supramolecular que se empaca entonces en la red cristalina para formar el cocrystal. Los datos característicos de la estructura cristalina del complejo se muestran en la tabla 2:

Tabla 2: Datos cristalográficos del complejo cristalino de tiofanato de metilo y epoxiconazol

Parámetro	
Clase	Triclinico
Grupo espacial	P-1
a	982.7(3) pm
b	1203.8(2) pm
c	153.0(3) pm
α	94.66(2)°
β	108.57(2)°
γ	111.00(2)°
Volumen	1.5618(5) nm ³
Z	2
Densidad (calculada)	1.429 g/cm ³
R1, wR2	0.0436, 0.1233
a,b,c = Longitud de los bordes de la celda unitaria	
α,β,γ = Ángulos de la celda unitaria	
Z = Número de moléculas en la celda unitaria.	

El análisis termogravimétrico muestra que la fusión del complejo cristalino de epoxiconazol y tiofanato de metilo comienza a 148 °C seguida por descomposición del tiofanato de metilo.

Por ejemplo, el complejo cristalino de tiofanato de metilo y piraclostrobina muestra un difractograma en polvo de rayos X a 25 °C (radiación Cu-K α , 1.54178 Å) donde faltan los reflejos característicos de los compuestos puros. En particular, el complejo cristalino de tiofanato de metilo y piraclostrobina muestra un difractograma en polvo de rayos X a 25 °C (radiación Cu-K α , 1.54178 Å) al menos de 4, preferiblemente al menos 6, en particular al menos 8 y más preferiblemente de todos los reflejos siguientes, dados en la siguiente tabla 3 como valores 2 θ o como espaciamentos de red d.

Tabla 3: PXRD del complejo cristalino de tiofanato de metilo y piraclostrobina (25 °C, radiación Cu-K α , 1.54178 Å)

Valores 2 θ	d [nm]
4.9 $\pm$ 0.2	18.00 $\pm$ 0.1
6.8 $\pm$ 0.2	13.03 $\pm$ 0.1
8.5 $\pm$ 0.2	10.47 $\pm$ 0.1
12.0 $\pm$ 0.2	7.36 $\pm$ 0.07
14.5 $\pm$ 0.2	6.10 $\pm$ 0.05
16.9 $\pm$ 0.2	5.24 $\pm$ 0.05
20.4 $\pm$ 0.2	4.36 $\pm$ 0.03
22.9 $\pm$ 0.2	3.89 $\pm$ 0.03
25.5 $\pm$ 0.2	3.50 $\pm$ 0.02
29.3 $\pm$ 0.2	3.05 $\pm$ 0.02

10

La ^{13}C -CP/MAS confirma la presencia de un complejo cristalino más que la presencia de una mezcla simple de tiofanato de metilo sólido y piraclostrobina sólida. En particular, la ^{13}C -CP/MAS de los complejos cristalinos (CP = 3 ms, D1 = 30 s, 25 °C, RO 5700 Hz), muestra desplazamientos químicos en δ 182.0, 180.8, 178.7, 177.7, 164.3, 158.8, 154.9, 154.0, 152.1, 139.4, 137.9, 134.3, 131.2, 130.2, 127.6, 125.9, 123.8, 117.7, 115.6, 94.3, 65.7, 63.0, 58.8, 54.3, 53.6 y 52.6. Los desplazamientos 164.3, 158.8 ppm son los más característicos y faltan en la ^{13}C -CP/MAS del tiofanato de metilo y piraclostrobina. Los experimentos de transferencia de polarización de los protones a ^{13}C confirman que el tiofanato de metilo y la piraclostrobina están presentes como un cocrystal y no como una mezcla de materiales cristalinos de los compuestos puros.

15

En el complejo cristalino de acuerdo con dicha realización de la presente invención, la relación molar de tiofanato de metilo y piraclostrobina puede variar desde 1.1:1 hasta 2.5:1, y es en particular desde 1.9:1 a 2.1:1, de manera especial aproximadamente 2:1.

20

El análisis termogravimétrico muestra que el punto de fusión del complejo cristalino de la piraclostrobina y el tiofanato de metilo es aproximadamente 150°C.

Por ejemplo, el complejo cristalino de tiofanato de metilo y metconazol muestra un difractograma en polvo de rayos X a 25°C (radiación Cu-K α , 1.54178 Å) donde faltan los reflejos característicos de los compuestos puros. En particular, el complejo cristalino de tiofanato de metilo y epoxiconazol muestran al menos 4, preferiblemente al menos 6, en particular al menos 8 y más preferiblemente todos los reflejos siguientes, dados en la siguiente tabla 4 como valores 2 θ o como espaciamentos de red d:

25

Tabla 4: PXRD del complejo cristalino de tiofanato de metilo y metconazol (radiación Cu-K α , 1.54178 Å)

Valores 2 θ	d [nm]
5.0 $\pm$ 0.2	17.96 $\pm$ 0.1
9.9 $\pm$ 0.2	8.94 $\pm$ 0.08
11.3 $\pm$ 0.2	7.83 $\pm$ 0.03

12.0 ± 0.2	7.39 ± 0.02
15.0 ± 0.2	5.92 ± 0.01
16.7 ± 0.2	5.32 ± 0.01
18.1 ± 0.2	4.91 ± 0.01
21.6 ± 0.2	4.10 ± 0.01
27.8 ± 0.2	3.21 ± 0.01

En el complejo cristalino de acuerdo con dicha realización de la presente invención, la relación molar de tiofanato de metilo y metconazol va de 0.9:1 a 1.1:1 y en particular aproximadamente 1:1.

- 5 Estudios de cristales individuales del complejo cristalino de tiofanato de metilo y metconazol muestran que la estructura cristalina básica es monoclínica y tiene el grupo espacial P2(1)/c. El análisis de la estructura revela que el complejo cristalino es una mezcla 1:1 de tiofanato de metilo y metconazol, conteniendo la celda asimétrica una molécula de tiofanato de metilo y metconazol cada una. Parece que hay puentes de hidrógeno entre los átomos de nitrógeno del anillo triazol de la molécula de metconazol y los grupos NH de las moléculas de tiofanato de metilo. Los datos característicos de la estructura cristalina del complejo se muestran en la tabla 5:

- 10 Tabla 5: Datos cristalográficos del complejo cristalino de tiofanato de metilo y metconazol (-170° C)

Parámetro	
Clase	Monoclínico
Grupo espacial	P2(1)/c
a	178.97(3) pm
b	105.88(2) pm
c	168.77(3) pm
α	90°
β	94.363(5)°
γ	90°
Volumen	3.1889(5) nm ³
Z	4
Densidad (calculada)	1.379 g/cm ³
R1, wR2	0.049, 0.153
a,b,c = Longitud de los bordes de la celda unitaria	
α,β,γ = Ángulos de la celda unitaria	
Z = Número de moléculas en la celda unitaria.	

- 15 La medición por DSC del complejo cristalino de metconazol y tiofanato de metilo muestra un pico de fusión endotérmico con inicio en 155 a 158 °C y un pico máximo a 160 – 168 °C. Esto es aproximadamente 60 grados más altos que el metconazol cristalino puro (100 °C, según se reporta en Pesticide Manual) y aproximadamente 10 a 20 °C más bajo que el punto de fusión del tiofanato de metilo.

Los complejos cristalinos de la presente invención pueden prepararse por cocrystalización de tiofanato de metilo y al menos un compuesto A a partir de una solución o pasta o a partir de una fusión que contenga tiofanato de metilo y al menos un compuesto A. De la misma forma, es posible preparar los complejos cristalinos de la presente invención triturando una mezcla del compuesto A y tiofanato de metilo a temperatura elevada, por ejemplo por encima de 30 °C,

preferiblemente a una temperatura de al menos 40 °C, en particular de al menos 50 °C, más preferiblemente de al menos 55 °C, por ejemplo, desde > 30 °C hasta 100 °C, preferiblemente desde 40 °C hasta 100 °C, en particular desde 50 °C hasta 90 °C o desde 55 °C hasta 90 °C. El compuesto A puede ser sólido a la temperatura de trituración. Sin embargo, esto no es necesario y puede ser ventajoso si la temperatura es cercana o está por encima del punto de fusión del compuesto A.

En una realización preferida, el complejo cristalino es tiofanato de metilo y al menos un compuesto A se obtiene a partir de una pasta de tiofanato de metilo y el al menos un compuesto A en un solvente inorgánico o en una mezcla de agua y un solvente orgánico. Consecuentemente, este método comprende suspender el tiofanato de metilo y el compuesto activo A en un solvente orgánico o en una mezcla de agua y un solvente orgánico (proceso de pasta).

Solventes orgánicos preferidos para el proceso de pastas son aquellos que son al menos parcialmente miscibles con el agua, esto es, que tienen miscibilidad con agua de al menos 10% v/v, más preferiblemente al menos 20% v/v a temperatura ambiente, mezclas de los mismos y mezclas de dichos solventes miscibles con el agua con solventes orgánicos que tengan miscibilidad con el agua de menos de 10% v/v a temperatura ambiente. Preferiblemente el solvente orgánico comprende al menos 80% v/v, con base en la cantidad total de solvente orgánico, del al menos un solvente miscible en agua.

Solventes adecuados que tengan una miscibilidad con el agua de al menos 10% a temperatura ambiente incluyen:

1. Alcanoles C₁-C₄ tales como metanol, etanol, N-propanol o isopropanol;
2. Amidas, N-metilamidas y N,N-dimetilamidas de ácidos carboxílicos C₁-C₃ tales como formamida, dimetilformamida (DMF), acetamida y N,N-dimetilacetamida;
3. Lactamas de 5 a 6 miembros con un total de 7 átomos de carbono, tales como pirrolidona, N-metilpirrolidona, N-etilpirrolidona, N-isopropilpirrolidona, N-hidroxietilpirrolidona;
4. Dimetil sulfóxido y sulfolano;
5. Cetonas con 3 a 6 átomos de carbono tales como acetona, 2-butanona, ciclopentanona y ciclohexanona;
6. Acetonitrilo;
7. Lactonas de 5 a 6 miembros tales como gama-butilolactona;
8. Polioles o polieteroles, tales como glicol, glicerina, dimetoxietano, etilendiglicol, etilenglicol monometil éter, etc.
9. Carbonatos cíclicos que tienen de 3 a 5 átomos de carbono incluyendo carbonato de propileno y carbonato de etileno; y
10. Éteres cíclicos tales como tetrahidrofurano, dioxano y trioxano, dimetil éter, polietilenglicoles de bajo peso molecular y polipropilén glicol de bajo peso molecular (MW ≤ 400MW).

Se da más preferencia a solventes orgánicos de los grupos 1, 6, 8 y 9, y a sus mezclas con agua. En las mezclas con agua la cantidad relativa de solvente orgánico y agua puede variar de 10:1 a 1:10, particular de 2:1 a 1:5.

El proceso de formación de pasta puede llevarse a cabo simplemente suspendiendo el tiofanato de metilo y el al menos un compuesto A en el solvente orgánico o mezcla solvente/agua. Las cantidades relativas de tiofanato de metilo, el al menos un compuesto A y el solvente o solvente/agua se escogerán para obtener una suspensión a temperatura dada. La disolución completa del tiofanato de metilo y el al menos un compuesto A debería evitarse. En particular el tiofanato de metilo y el al menos un compuesto base se suspenden en una cantidad de 50 a 800 mg, más preferiblemente de 100 a 600 g por litro de solvente o mezcla de solvente/agua.

La cantidad molar relativa de tiofanato de metilo y el al menos un compuesto A puede variar de 1:2 a 20:1, preferiblemente de 1:1 a 1:1 a 15:1. Si uno de los componentes está en exceso con respecto a la estequiometría del complejo cristalino, podría obtenerse una mezcla del complejo cristalino y el compuesto que está en exceso, aunque un exceso menor podría permanecer disuelto en el licor madre. Para propósitos de formulación, la presencia de un exceso de compuesto A o tiofanato de metilo podría ser aceptable. En particular la presencia de un exceso de tiofanato de metilo no causa problemas de estabilidad. Para preparar el complejo cristalino puro, se usaran tiofanato de metilo y compuesto A en una cantidad molar relativa que es cercana a la estequiometría del complejo que se va a formar y que usualmente no se desvía más de 50% molar con base en la cantidad estequiométricamente requerida.

El proceso de formación de pasta se lleva a cabo usualmente a una temperatura de al menos 10°C, preferiblemente al menos 20°C y en particular al menos 30°C, por ejemplo de 20 a 90 °C, preferiblemente de 30 a 85 °C, en particular de 40 a 70 °C.

El tiempo requerido para la formación del complejo cristalino mediante el proceso de formación de pasta depende de la temperatura, el tipo de solvente y generalmente es al menos 12 horas. En cualquier caso, se alcanza la conversión completa después de una semana, sin embargo, la conversión completa requerirá usualmente no más de 24 horas.

- 5 En otra realización preferida de la invención el complejo cristalino se prepara aplicando fuerzas de corte a un líquido que contiene partículas suspendidas del tiofanato de metilo y el compuesto activo A a una temperatura de al menos 30 °C hasta que se haya formado el complejo cristalino (proceso de corte).

En el líquido, el tiofanato de metilo y el al menos un compuesto A están presentes como partículas, las cuales están suspendidas en un medio líquido. Al aplicar fuerzas de corte al líquido a temperaturas elevadas tiene lugar la formación del complejo cristalino.

- 10 El principal constituyente del medio líquido es agua o un solvente orgánico, en el cual el tiofanato de metilo y el compuesto A son prácticamente insolubles, esto es, la solubilidad a 25° es menor de 5 g/l, en particular menor de 1 g/l. Solventes orgánicos adecuados incluyen hidrocarburos alifáticos, espíritus minerales, aceites vegetales y ésteres de aceites vegetales. En una realización preferida, el medio líquido contiene agua o una mezcla de agua con hasta 20% v/v de un solvente miscible en agua, en particular un solvente del grupo 1 o 9, como constituyente principal. A parte de eso,
- 15 el medio líquido también puede contener aditivos que están presentes usualmente en concentrados en suspensión líquida.

El medio líquido puede contener tiofanato de metilo y el compuesto cristalino A en una cantidad de 5 a 70% en peso, en particular de 10 a 60% en peso y más preferiblemente de 15 a 50% en peso, con base en el peso total del medio líquido, el compuesto A y el tiofanato de metilo.

- 20 El medio líquido puede contener tiofanato de metilo y el compuesto cristalino A en una cantidad molar relativa de tiofanato de metilo y el al menos un compuesto A que varía de 1:2 a 20:1, preferiblemente de 1:1 a 15:1. Si uno de los componentes está en exceso con respecto a la estequiometría del complejo cristalino, se obtendrá una mezcla del complejo cristalino y el compuesto que está en exceso. Para propósitos de formulación, la presencia de un exceso del compuesto A o de tiofanato de metilo podría ser aceptable. En particular la presencia de un exceso de tiofanato de
- 25 metilo no causa problemas de estabilidad. De la misma forma, la presencia de un exceso de compuesto A usualmente no causa problemas de estabilidad. Sin embargo, se prefiere que una formulación no contenga tanto tiofanato de metilo no complejo ni el compuesto A no complejo en cantidades de más de 20% en peso de cada uno, ni en particular en cantidades de más de 10% de cada uno, con base en la cantidad de compuesto A y tiofanato presentes en la forma del complejo cristalino, con el fin de evitar formación incontrolada del complejo en la formulación. Por lo tanto, la presente
- 30 invención se relaciona en particular con formulaciones que contienen el complejo cristalino de la presente invención, dado que, si ambos compuestos A y tiofanato están presentes en la formulación en forma no complejada, la cantidad del compuesto A no exceda 20% en peso, en particular 10% en peso, con base en la cantidad de complejo en la formulación, y al mismo tiempo la cantidad de tiofanato de metilo no exceda 20% en peso, en particular 10% en peso, con base en la cantidad de complejo en la formulación.

- 35 El medio líquido puede incluir aditivos que están presentes usualmente en un concentrado en suspensión líquida. A continuación se describen aditivos adecuados e incluyen surfactantes, en particular emulsificantes aniónicos o no iónicos, agentes humectantes y dispersantes empleados usualmente en las composiciones para protección de cultivos, adicionalmente agentes antiespumantes, agentes anticongelantes, agentes para ajustar el pH, estabilizadores, agentes anticompatción, colorantes y biocidas (preservantes). Preferiblemente, el medio líquido no contiene aditivos
- 40 modificadores de la viscosidad (espesante). La cantidad de surfactantes irá generalmente desde 0.5 a 20% en peso, en particular de 1 a 15% en peso y particularmente de forma preferible de 1 a 10% en peso, con base en el peso total del medio líquido, el compuesto A y el tiofanato de metilo. La cantidad de agentes anticongelantes puede ser hasta 10% en peso, en particular hasta 20% en peso, por ejemplo de 0.5 a 20% en peso, en particular de 1 a 10% en peso, con base en el peso total del medio líquido, el compuesto A y el tiofanato de metilo. Aditivos adicionales, aparte de los agentes
- 45 anticongelantes y surfactantes, pueden estar presentes en cantidades de 0 a 5% en peso, con base en el peso total del medio líquido, del compuesto A y el tiofanato de metilo.

- La temperatura requerida para la formación del complejo cristalino generalmente es al menos 30 °C, preferiblemente al menos 35 °C y en particular al menos 40 °C, más preferiblemente al menos 50 °C, especialmente al menos 55 °C, por
- 50 ejemplo de 30 a 100°C, preferiblemente de 35 a 100 °C, en particular de 40 a 100 °C, más preferiblemente de 50 a 90 °C y especialmente de 55 a 80 °C.

- El tiempo requerido para la formación del complejo cristalino depende de una manera conocida per se del tipo de proceso de corte y la temperatura puede determinarse por la persona experimentada en la técnica mediante experimentos estándar. Los tiempos de corte en el rango de por ejemplo 30 minutos a 48 horas se han encontrado como adecuados, aunque también es concebible un periodo de tiempo más largo. Se prefiere un tiempo de corte de 1 a
- 55 24 horas.

Las fuerzas de corte pueden aplicarse por técnicas adecuadas, que son capaces de proveer suficiente corte para llevar las partículas de tiofanato de metilo y en al menos un compuesto A en un contacto íntimo. Las técnicas adecuadas

- incluyen trituración, aplastamiento o molienda, en particular por trituración en húmedo o molienda en húmedo, incluyendo, molienda con bolas o mediante el uso de un molino coloidal. Los dispositivos de corte adecuados incluyen en particular molinos de bolas o molinos de perlas, molinos de bolas con agitación, molinos circulantes (molinos de bolas con agitación con sistema de trituración con aguja), molinos de disco, molinos de cámara anular, molinos de cono doble, molinos de rojillo triple, molinos por lote, molinos coloidales y molinos en medios, tales como molinos de arena. Para disipar la energía calorífica introducida durante el proceso de trituración, las cámaras de trituración están provistas de medios de enfriamiento. Particularmente adecuado es el molino de bolas Drais Superflow DCP SF 12 de DRAISWERKE INC.40. Whitney Road. Mahwah, NJ 07430 Estados Unidos, un molino Drais Perl Mill PMC de DRAISWERKE, INC, el sistema de molinos de circulación ZETA de Netzsch-Feinmahltechnik GmbH, el molino de discos de Netzsch-Feinmahltechnik GmbH, Selb, Alemania, y el molino de perlas Eiger Mini 50 de Eiger Machinery, Inc., 888 East Belvidere Rd., Grayslake, IL 60030 de Estados Unidos, y el molino de perlas DYNOMILL KDL de Bachofen AG, Suiza. Sin embargo, también pueden ser adecuados otros homogenizadores, incluyendo agitadores de alto corte, aparatos Ultra-Turrax, mezcladores estáticos, por ejemplo sistemas que tienen boquillas de mezclado y otros homogenizadores tales como molinos coloidales.
- En una realización preferida de la invención, se aplica el corte mediante molienda de perlas. En particular, el tamaño de las perlas en el rango de 0.05 a 5 mm, más particularmente de 0.2 a 2.5 mm, y lo más particularmente de 0.5 a 1.5 mm se han encontrado como adecuados. En general, pueden utilizarse cargas de perlas en el rango de 40 a 99%, particularmente de 70 a 97% y más particularmente de 65 a 95%.
- Después de haber aplicado fuerzas de corte suficientes se obtiene una suspensión del complejo cristalino, opcionalmente en mezcla con exceso de tiofanato de metilo o el compuesto activo A, donde el 90% en peso de las partículas suspendidas tienen el tamaño de partícula de no más de 30 μm , preferiblemente no más de 20 μm , en particular no más de 10 μm , especialmente no más de 5 μm , según se determine mediante dispersión dinámica de luz.
- La suspensión líquida así obtenida del complejo cristalino puede, después, o en particular antes de una formulación con aditivos, ser convertida por métodos de secado habituales, en particular por secado por aspersión o secado por congelación, en composiciones en polvo. Antes o durante el secado, puede agregarse un auxiliar para el secado o aspersión. Auxiliares adecuados para secado o aspersión para las dispersiones acuosas en secado son bien conocidos. Incluyen coloides protectores, tales como alcohol polivinílico, en particular alcohol polivinílico que tiene un grado de hidrólisis de $> 70\%$, alcohol polivinílico carboxilado, condensados de ácido fenolsulfónico/formaldehído, condensados de ácido fenil sulfónico/formaldehído, condensados de ácido naftaleno sulfónico/formaldehído, condensados de ácido naftaleno sulfónico/formaldehído/urea, polivinilpirrolidona, copolímeros de ácido maleico (o anhídrido maleico) y vinilaromáticos tales como estireno y derivados etoxilados del mismo, copolímeros de ácido maleico o anhídrido maleico con olefinas $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, tales como diisobuteno, y derivados etoxilados del mismo, polímeros catiónicos, por ejemplo homo y copolímeros de compuestos de N-alkil-N-vinil imidazolinio con N-vinil lactamas, y también agentes inorgánicos antibloqueantes (denominados a veces también como agentes anticompactantes), tales como ácido silícico, en particular sílica pirogénica, alúmina y carbonato de calcio. Los auxiliares de secado se emplean usualmente en una cantidad de 0.1 a 20% en peso, con base en el peso de las partículas de compuesto activo en la composición pesticida líquida de la presente invención.
- Como ya se mencionó anteriormente los complejos cristalinos tal como se definen aquí son adecuados para la preparación de composiciones protectoras de cultivos y en particular para la preparación de concentrados acuosos en suspensión. De acuerdo con lo anterior, la invención también proporciona una composición para la protección de cultivos, que comprende un complejo cristalino como se define aquí, si es apropiado una fase líquida y también si es apropiado, portadores y/o auxiliares habituales, generalmente sólidos.
- Vehículos adecuados son, en principio, todas las sustancias sólidas utilizadas normalmente en composiciones para protección de cultivos, en particular en fungicidas. Los vehículos sólidos son, por ejemplo, tierras minerales tales como sílica geles, silicatos, talcos, caolín, atarcilla, caliza, cal, tiza, tierra bolar, loes, arcilla, dolomita, tierra diatomáceas, sulfato de calcio y sulfato de magnesio, óxido de magnesio, materiales sintéticos triturados, fertilizantes, tales como, sulfato de amonio, fosfato de amonio, nitrato de amonio, ureas y productos de origen vegetal, tales como tortas de cereales, tortas de cortezas de árboles, tortas de madera y tortas cubiertas de nueces, polvos de celulosa y otros vehículos sólidos.
- En el caso de formulaciones líquidas de los complejos cristalinos, las composiciones tienen una fase líquida. Fases líquidas adecuadas son, en principio, agua y también solventes orgánicos en los cuales la piraclostrobina tiene poca o ninguna solubilidad, por ejemplo, aquellos en los cuales la solubilidad de la piraclostrobina a 25 °C y 10.13 mbar no es más de 1% en peso, en particular no más de 0.1% en peso y especialmente no más de 0.001% en peso.
- Auxiliares típicos comprende surfactantes, en particular los agentes humectantes y dispersantes empleados usualmente en las composiciones para protección de cultivos, aditivos modificadores de la viscosidad (espesantes), agentes antiespumantes, agentes anticongelantes, agentes para ajustar el pH, estabilizadores, agentes anticompactación y biocidas (conservantes).

- La invención se relaciona en particular con composiciones para la protección de cultivos en la forma de concentrados en suspensión, en particular un concentrado en suspensión acuosa (SC). Tales concentrados en suspensión comprenden el complejo cristalino en una forma en partículas finamente divididas, donde las partículas del complejo cristalino se suspenden en un medio líquido, preferiblemente en un medio acuoso. El tamaño de las partículas del compuesto activo, esto es, el tamaño que no es excedido en 90% en peso de las partículas de compuesto activo, es típicamente no mayor de 30 μm , preferiblemente no más de 20 μm , en particular no más de 10 μm , especialmente no más de 5 μm , según se determina por dispersión dinámica de luz. Ventajosamente, al menos 40% en peso y en particular al menos 60% en peso de las partículas en el SC de acuerdo con la invención tienen diámetros por debajo de 2 μm .
- Los concentrados en suspensión, en particular los concentrados en suspensión acuosa pueden prepararse suspendiendo el complejo cristalino en un vehículo líquido adecuado, el cual puede contener aditivos de formulación convencionales tal como se describe más adelante. Sin embargo, se prefiere preparar el concentrado en suspensión por el proceso de corte tal como se describe aquí, esto es, aplicando fuerzas de corte a un líquido que contiene partículas suspendidas de tiofanato de metilo y el compuesto activo A y opcionalmente aditivos adicionales a una temperatura de al menos 30 °C hasta que se halla formado el complejo cristalino.
- Además del compuesto activo, los concentrados en suspensión comprenden típicamente surfactantes, y también, si es apropiado, agentes antiespumantes, espesantes, agentes anticongelantes, estabilizantes (biocidas) agentes para ajustar el pH y agentes anticompatción. En tales SC, la cantidad del compuesto activo, esto es, la cantidad total del complejo cristalino, si es apropiado, compuestos activos adicionales está usualmente en el rango de 10 a 70% en peso, en particular en el rango de 15 a 50% en peso, con base en el peso total del concentrado en suspensión.
- Surfactantes preferidos son surfactantes aniónicos y no iónicos (emulsificantes). Los surfactantes adecuados también son coloides protectores. La cantidad de surfactantes será en general de 0.5 a 20% en peso, en particular de 1 a 15% en peso y de forma particular preferiblemente de 1 a 10% en peso, con base en el peso total de la SC de acuerdo con la invención. Preferiblemente, los surfactantes comprenden al menos un surfactante aniónico, y al menos un surfactante no iónico, estando la proporción de surfactante aniónico al no iónico típicamente en el rango de 10:1 a 1:10.
- Ejemplos de surfactantes aniónicos (tensores, emulsificantes y dispersantes aniónicos) incluyen sulfonatos de alquilarilo, sulfonatos de fenilo, sulfatos de alquilo, sulfonatos de alquilo, sulfatos de alquil éter, sulfatos de alquilaril éter, fosfatos de alquil poliglicol éter, fosfatos de poliaril fenil éter, sulfosuccinatos de alquilo, sulfonatos de olefinas, sulfonatos de parafina, sulfonatos de petróleo, táuridos, sarcósidos, ácidos grasos, ácidos alquil naftalenos sulfónicos, ácidos naftaleno sulfónicos, ácidos lignosulfónicos, condensados de naftaleno sulfonados con formaldehído o formaldehído y fenol y, si es apropiado, urea, y también condensados de ácido fenol sulfónico, formaldehído y urea, licores residuales de lignosulfito y lignosulfonatos, alquil fosfatos, alquilaril fosfatos, por ejemplo fosfatos de triestirilo, y las sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y amina de las sustancias mencionadas anteriormente. Los surfactantes aniónicos preferidos son aquellos que llevan al menos un grupo sulfonato, y en particular sus sales de metales alcalinos y amonio.
- Ejemplos de surfactantes no iónicos (emulsificantes y dispersantes no iónicos) comprenden alcoxilatos de alquil fenol, alcoxilatos de alcohol, alcoxilatos de aminas grasas, ésteres de polioxietilen glicerol de ácidos grasos, alcoxilados de aceite de castor, alcoxilatos de ácidos grasos, alcoxilatos de amidas grasas, polidietalonamidas grasas, etoxilados de lanolina, poliglicol ésteres de ácidos grasos, alcohol isotridecílico, amidas grasas, metilcelulosa, ésteres de ácidos grasos, alquil poliglicósidos, ésteres de glicerol de ácidos grasos, polietilen glicol, polipropilén glicol, copolímeros de bloque de polietilen glicol polipropilén glicol, ésteres de alquilo de polietilen glicol, ésteres de alquilo de polietilen glicol, copolímeros de bloque de polietilen glicol/polipropilén glicol (copolímeros de bloque de óxido de polietileno/óxido de polipropileno) y mezclas de los mismos. Surfactantes no iónicos preferidos son etoxilados de alcoholes grasos, poliglicósidos de alquilo, ésteres de glicerol de ácidos grasos, alcoxilados de aceite de castor, alcoxilados de ácidos grasos, alcoxilados de amidas grasas, etoxilados de lanolina, poliésteres de poliglicol de ácidos grasos y copolímeros de bloque y óxido de etileno/óxido de propileno y mezclas de los mismos.
- Los coloides protectores son típicamente polímeros anfifílicos, solubles en agua. Ejemplos incluyen proteínas y proteínas desnaturalizadas tales como caseína, polisacáridos tales como derivados de almidón y derivados de celulosa solubles en agua, en particular almidones y celulosas hidrófobos modificados, adicionalmente policarboxilatos tales como ácido poliacrílico (poliacrilatos), ácido acrílico o copolímeros de ácido metacrílico o copolímeros de ácido maleico tales como copolímeros ácido acrílico/olefina, ácido acrílico, copolímeros de estireno, copolímeros de anhídrido maleico/olefinas (por ejemplo Sokalan® CP9, BASF) y los productos de esterificación de dichos copolímeros con polietilen glicoles, polivinil alcohol, polivinil pirrolidona, copolímeros de vinil pirrolidona, polivinil amidas, polietilen amidas, polietilen iminas y ésteres de polialquileño.
- En particular, las SC de acuerdo con la invención comprenden al menos un surfactante que mejora la humectación de las partes de la planta mediante la forma de aplicación acuosa (agente humectante) y al menos un surfactante que estabiliza la dispersión de las partículas de compuesto activo en la SC (dispersante). La cantidad del agente humectante esta típicamente en el rango de 0.5 a 10% en peso, en particular de 0.5 a 5% en peso y especialmente de 0.5 a 3% en peso, con base en el peso total de la SC. La cantidad de dispersante va típicamente de 0.5 a 10% en peso y en particular de 0.5 a 5% en peso, con base en el peso total de la SC.

- Los agentes de humectación preferidos son de naturaleza aniónica o no iónica y se seleccionan, por ejemplo, a partir de ácidos naftalenos sulfónicos incluyendo sus sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y aminas, adicionalmente etoxilados de ácidos grasos, poliglicósidos de alquilo, ésteres de glicerol de ácidos grasos, alcoxilados de aceite de castor, alcoxilados de ácidos grasos, alcoxilados de amidas grasas, polidietalonamidas grasas, etoxilados de lanolina y ésteres de poliglicol de ácidos grasos.
- Los dispersantes preferidos son de naturaleza aniónica o no iónica y se seleccionan, por ejemplo, a partir de copolímeros de bloque de polietilen glicol/polipropilen glicol, éteres de alquilo de polietilen glicol, éteres de alquilo de polipropilen glicol, copolímeros de bloque de polietilen glicol/polipropilen glicol, fosfatos de alquil arilo, por ejemplo fosfatos de triestirilo, ácidos lignosulfónicos, condensados de naftalenos sulfonados con formaldehído o con formaldehído y fenol y, si es apropiado, urea y también condensados de ácido fenol sulfónico, formaldehído y urea, licores residuales de lignosulfito y lignosulfonatos, policarboxilatos, tales como, por ejemplo, poliácridatos, copolímeros de anhídrido maleico/olefina (Sokalan® CP9, BASF), incluyendo las sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y amina de la sustancias mencionadas anteriormente.
- Los aditivos modificadores de la viscosidad (espesantes) adecuados para las SC de acuerdo con la invención son en particular compuestos que actúan sobre las propiedades de flujos pseudoplásticas de la formulación, esto es, la alta viscosidad en estado de reposo y baja viscosidad en estado de agitación.
- Son adecuados, en principio, todos los compuestos utilizados para este propósito en concentrados en suspensión. Puede hacerse mención de, por ejemplo, sustancias inorgánicas, tales como bentonitas o atapulgitas (por ejemplo Attaclay® de Engelhardt), y sustancias orgánicas tales como polisacáridos y heteropolisacáridos tales como Xanthan Gum® (Kelzan® de Kelco), Rhodopol® 23 (Rhône Poulenc) de Veegum® (de Vanderbilt) y se da preferencia a la utilización de Xanthan-Gum®. Frecuentemente, la cantidad de aditivos modificadores de la viscosidad va de 0.1 a 5% en peso, con base en el peso total de la SC.
- Agentes antiespumantes adecuados para las SC de acuerdo con la invención son, por ejemplo, emulsiones de silicona conocidas para este propósito (Silikon® SRE, de Wacker, o Rhodorsil® de Rhodia), alcoholes de cadena larga, ácidos grasos, desespumantes del tipo de las dispersiones acuosas de cera, desespumantes sólidos (compuestos así llamados), compuestos organofluorados y mezclas de los mismos. La cantidad de agente antiespumante va típicamente de 0.1 a 1% en peso, con base en el peso total de la SC.
- Pueden agregarse preservantes para establecer los concentrados en suspensión de acuerdo con la invención. Preservantes adecuados son aquellos basados en isotiazolonas, por ejemplo Proxel® de ICI o Acticide® RS de Thor Chemie o Kathon® MK de Rohm & Hass. La cantidad de bactericidas va típicamente de 0.05 hasta 0.5% en peso, con base en el peso total de la SC.
- Los agentes anticongelantes adecuados son polioles líquidos, por ejemplo, etilen glicol, propilen glicol o glicerol. La cantidad de agentes anticongelantes va generalmente de 1 a 20% en peso, en particular de 5 a 10% en peso, con base en el peso total del concentrado en suspensión.
- Si es apropiado, las SC de acuerdo con la invención pueden comprender reguladores para regular el pH. Ejemplos de reguladores son sales de metales alcalinos de ácidos inorgánicos u orgánicos débiles, tales como, por ejemplo, ácido fosfórico, ácido bórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido oxálico y ácido succínico.
- Si las formulaciones de los complejos cristalinos se utilizan para tratamiento de semillas, pueden comprender componentes habituales adicionales como los empleados en el tratamiento de semillas, por ejemplo, en protección o recubrimiento. Ejemplos son en particular colorantes, espesantes, agentes de relleno y plastificantes además de los componentes antes mencionados. Colorantes son todos los colorantes y pigmentos que son habituales para tales propósitos. En este contexto, pueden utilizarse tanto pigmentos que son ligeramente solubles en agua, y colorantes, que son solubles en agua. Ejemplos que pueden ser empleados son los colorantes y pigmentos conocidos bajo los nombres: Rhodamina B, C. I. pigmento rojo 112 y C-I- rojo solvente 1, pigmento azul 15:4, pigmento azul 15:3, pigmento azul 15:2, pigmento azul 15:1, pigmento azul 80, pigmento amarillo 1, pigmento amarillo 13, pigmento rojo 48:2, pigmento rojo 48:1, pigmento rojo 57:1, pigmento rojo 53:1, pigmento naranja 43, pigmento naranja 34, pigmento naranja 5, pigmento verde 36, pigmento verde 7, pigmento blanco 6, pigmento pardo 25, violeta básico 10, violeta básico 49, rojo ácido 51, rojo ácido 52, rojo ácido 14, azul ácido 9, amarillo ácido 23, rojo básico 10, rojo básico 108. La cantidad de colorantes usualmente no excederá 20% en peso de la formulación y preferiblemente varía de 0.1 a 15% en peso, con base en el peso total de la formulación.
- Los adherentes son todos los aglomerantes habituales que pueden emplearse en la protección de productos. Ejemplos de aglomerantes adecuados comprenden polímeros termoplásticos tales como polivinil pirrolidona, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico y tilosa, adicionalmente poliácridatos, polimetacrilatos, polibutenos, poliisobutenos, poliestireno, polietilen aminas, polietil amidas, los coloide protectores antes mencionados, poliésteres, poliéter ésteres, polianhídridos, poliésteruretanos, poliesteramidas, polisacáridos terpormoplásticos, por ejemplo, derivados de celulosa tales como ésteres de celulosa, éteres de celulosa, éter ésteres de celulosa incluyendo metil celulosa, etil celulosa,

5 hidroximetil celulosa, carboximetil celulosa, hidroxipropil celulosa y derivados de almidón y almidones modificados, dextrinas, maltodextrinas, alginatos, y quitosanos; además de grasas, aceites, proteínas, incluyendo caseína, gelatina y zeínas, gomas arábicas, shellacs. Espesantes preferidos son biocompatibles, esto es, no tienen una actividad fitotóxica detectable. Preferiblemente los adhesivos son biodegradables. Preferiblemente el adhesivo se escoge de tal forma que actúa como una matriz para los ingredientes activos de la formulación. La cantidad de adhesivos usualmente no excederá el 40% en peso de la formulación y preferiblemente varía de 1 a 40% en peso, y en particular en el rango de 5 a 30% en peso, con base en el peso total de la formulación.

10 Además del adhesivo la formulación también puede contener agentes de relleno inertes. Ejemplo de estos incluyen los materiales portadores sólidos antes mencionados, especialmente los materiales inorgánicos en partículas finas tales como arcillas, tiza, bentonita, caolín, talco, perlita, mica, sílica, tierras de diatomáceas, polvo de cuarzo, montmorillonita, pero también materiales orgánicos en partículas finas tales como harinas de madera, harinas de cereales y carbón activado. La cantidad de agente de relleno se escoge preferiblemente de tal manera que la cantidad total de agente de relleno no exceda 75% en peso, con base en el peso total de los componentes no volátiles de la formulación. Habitualmente, la cantidad de agente de relleno varía de 1 a 50% en peso, con base en el peso total de todos los componentes no volátiles de la formulación.

15 Los complejos cristalinos de la invención pueden utilizarse de una manera conocida per se para controlar hongos fitopatogénicos o plagas de insectos, dependiendo del compuesto A. En particular, los complejos cristalinos pueden formularse junto con compuestos activos adicionales, para incrementar la actividad y/o ampliar el espectro de actividad. Incluyen, en principio, todos los insecticidas y fungicidas que se utilizan típicamente junto con piraclostrobina. Los
20 novedosos complejos cristalinos de la invención pueden utilizarse en protección solar tal como foliar, protección y fungicidas de suelo.

25 Son particularmente importantes para combatir una multitud de hongos sobre diversas plantas cultivadas, tales como trigo, centeno, cebada, tritical, avena, arroz, maíz, césped, plátanos, algodón, soja, café, caña de azúcar, vinos, frutos y plantas ornamentales y vegetales tales como cohombros, judías, tomates, patatas y cucúrbitas, y sobre la semillas de estas plantas.

30 Los complejos cristalinos de la invención son particularmente adecuados para formulación conjunta como concentrados en suspensión con compuestos activos los cuales por su parte pueden ser formulados como concentrados en suspensión. De acuerdo con lo anterior, una realización preferida de la invención se relaciona con concentrados en suspensión los cuales, además del complejo cristalino, comprenden al menos un compuesto activo adicional en forma de partículas finamente divididas. Con respecto a los tamaños de partículas, las cantidades de compuestos activos y auxiliares, se aplica lo que se ha dicho anteriormente.

Asociados de mezcla adicionales típicos de los complejos cristalinos incluyen los compuestos A antes mencionados, en particular los fungicidas e insecticidas/acaricidas antes mencionados.

35 En principio, las formulaciones de los complejos cristalinos de acuerdo con la presente invención pueden utilizarse para combatir todas las enfermedades en plantas causada por hongos nocivos u otras plagas, las cuales pueden ser combatidas con formulaciones convencionales de una combinación del tiofanato de metilo y el compuesto activo A. Dependiendo del compuesto A o del asociado de mezcla adicional, por ejemplo, es una de las siguientes enfermedades de plantas:

- 40 • Especie de alternaria sobre vegetales, semilla de colza, remolacha de azúcar, soja, cereales, algodón, frutas y arroz, (por ejemplo, *A.solani* o *A.alternata* en patatas y diversas plantas).
- Especies de *Aphanomyces* en remolacha y vegetales,
- *Ascochyta* sp. en algodón y arroz,
- Especies de *bipolaris* y *Drechslera*, en maíz, cereales, arroz y gramas (por ejemplo, *D.teres* en cebada, *D. tritci-repentis* en trigo).
- 45 • *Blumeria graminis* (moho polvoso) en cereales,
- *Botrytis cinerea* (moho gris) en fresas, vegetales, flores y espigas.
- *Botryodiplodia* sp. en algodón.
- *Bremia lactucae* en lechuga,
- Especies de *cercospora* en maíz, soja, arroz y remolacha de azúcar (por ejemplo, *C.beticula* en remolacha de azúcar,
- 50 • Especies de *cochliobolus* en maíz, cereales, arroz (por ejemplo, *Cochliobolus sativus* en cereales, *Cochliobolus miyabeanus* en arroz),

- *Corynespora* sp. en soja, algodón y diversas plantas,
- Especies de *Colletotrichum* en soja, algodón y diversas plantas, (por ejemplo, *C. acutatum* en diversas plantas)
- *Curvularia* sp. en cereales y arroz,
- *Diplodia* sp. en cereales y arroz,
- 5 • Especies de *Exserohilum* en maíz,
- *Erysiphe cichoracearum* y *Sphaerotheca fuliginea* en cucúrbitas,
- Especies de *Fusarium* y *Verticillium* (por ejemplo, *V. dahliae*) en plantas diversas, (por ejemplo, *F. graminearum* en trigo).
- *Gaeumanomyces graminis* en cereales,
- 10 • Especies de *Gibberella* en arroz cereales y arroz (e.g., *Gibberella fujikuroi* en arroz),
- Complejo de manchado de granos en arroz,
- Especies de *Helminthosporium* (e.g. *H. graminicola*) en maíz y arroz,
- *Macrophomina* sp. en soja y algodón,
- *Microdochium* sp, e. g. *M. Nivalee* en cereales,
- 15 • Especies de *Mycosphaerella* en cereales, plátanos y cacahuetes, (*M. graminicola* en trigo, *M. fijiesis* en plátanos),
- *Phaeoisariopsis* sp. en soja
- *Phakopsara* sp, e.g. *P. pachyrhizi* y *Phakopsara meibomia* en soja,
- *Phoma* sp. en soja
- Especies de *Phomopsis* en soja, girasoles y vides, (*P. viticola* en vides, *P. helianthii* en girasoles),
- 20 • Infestaciones de *Phytophthora* en patatas y tomates,
- *Plasmopara viticola* en vides,
- *Penicillium* sp. en sojas y algodón,
- *Podosphaera leucotricha* en manzanas,
- *Pseudocercospora herpotrichoides* en cereales,
- 25 • Especies de *Pseudoperonospora* en lúpulos y cucúrbitas, (e.g. *P. cubensis* en coco),
- Especies de *Puccinia* en cereales, maíz y espárragos (*P. tritici* y *P. striiformis* en trigo, *P. asparagi* en espárragos),
- Especies de *Pyrenophora* en cereales,
- *Pyricularia oryzae*, *Corticium sasakii*, *Sarocladium oryzae*, *S. attenuatum*, *Entyloma oryzae* en arroz,
- *Pyricularia grisea* en pastos y cereales,
- 30 • *Pythium* spp. En pastos, arroz, maíz, algodón, colza, girasoles, remolacha de azúcar, vegetales y plantas diversas,
- Especies de *Rhizoctonia* (e.g. *R. solani*) en algodón, arroz, patatas, pastos, maíz, colza, patatas, remolacha de azúcar, vegetales y plantas diversas,
- *Rhynchosporium* sp. (e.g. *R. secalis*) en arroz y cereales,
- Especies de *Sclerotinia* en colza, girasoles y plantas diversas,
- 35 • *Septoria tritici* y *Stagonospora nodorum* en trigo,
- *Erysiphe* (syn. *Uncinula*) *necator* en vides,

- Especies de *Setosphaeria* en maíz y pastos,
- *Sphacelotheca reilina* en maíz,
- Especies de *Thievaliopsis* en soja y algodón,
- *Tilletia* species en cereales,
- 5 • Especies de *Ustilago* en cereales, maíz y remolacha de azúcar, y
- Especies de *Venturia* (encostramiento) en manzanas y peras (e.g. (z.B. *V. inaequalis* en manzanas).

Los complejos de acuerdo con la presente invención pueden formularse con componentes adicionales que muestren una actividad contra insectos, ácaros o nemátodos en una manera conocida per se. Adicionalmente, se ha probado que es particularmente ventajoso proveer un complejo cristalino de tiofanato de metilo con un compuesto A el cual es un agente contra insectos perforadores, masticadores, mordedores o chupadores y otros artrópodos, o formular un complejo cristalino junto con al menos tal ingrediente activo el cual es activo contra insectos perforadores, masticadores, mordedores o chupadores y otros artrópodos. Insectos y otros artrópodos perforadores, masticadores, mordedores o chupadores incluyen por ejemplo insectos del orden de los:

- Coleóptera en particular *Phyllophaga* sp. tales como *Phyllophaga cuyabana*, *Sternechus* sp. tales como *Sternechus pingusi*, *Sternechus subsignatus*, *Promecops* sp. tales como *Promecops carinicolis*, *Aracanthus* sp. tales como *Aracanthus morei*, y *Diabrotica* sp. tales como *Diabrotica speciosa*, *Diabrotica longicornis*, *Diabrotica 12-punctata*, *Diabrotica virgifera*,
- Lepidoptera, en particular *Elasmopalpus* sp. tales como *Elasmopalpus lignosellus*, *Diloboderus* sp.,
- Isoptera, en particular *Rhinotermitida*,
- 20 • Homoptera, en particular *Dalbulus maidis*,

y nemátodos, incluyendo nemátodos de las raíces nudosas, por ejemplo *Meloidogyne* spp. tales como *Meloidogyne hapla*, *Meloidogyne incognita*, *Meloidogyne javanica* y otras especies de *Meloidogyne*; nemátodos formadores de quistes tales como *Globodera rostochiensis* y otras especies de *Globodera*; *Heterodera avenae*, *Heterodera glycines*, *Heterodera schachtii*, *Heterodera trifolii* y otras especies de *Heterodera*; nemátodos de agalla, por ejemplo, especies de *Anguina*; gusanos de tallo y nemátodos foliares tales como *Aphelenchoides* species.

Por ejemplo, una formulación que comprende un complejo cristalino de piraclostrobina y tiofanato de metilo puede ser utilizada para combatir los siguientes hongos nocivos:

- *Alternaria* sp. cereales, algodón y arroz,
- *Ascochyta* sp. en algodón y arroz,
- 30 • *Botryodiplodia* sp. en algodón,
- *Cercospora* species en maíz, soja, arroz y plantas diversas,
- *Corynespora* sp. en soja, algodón y plantas diversas,
- *Colletotrichum* species en soja, algodón y plantas diversas,
- *Curvularia* sp. en cereales y arroz,
- 35 • *Diplodia* sp. en cereales y arroz,
- *Drechslera* sp. en cereales y arroz,
- *Fusarium* sp. en cereales, soja y algodón,
- *Giberella* sp. en cereales y arroz,
- *Macrophomia* sp. soja y algodón
- 40 • *Penecilium* sp. en soja y algodón
- *Phaeoisaripsis* sp. en soja,

- *Phoma* sp. en soja,
 - *Phomopsis* sp. en soja,
 - *Pythium* sp. en soja y algodón,
 - *Pyrenophora* sp.
- 5
- *Pyricularia* sp. en arroz,
 - *Rhizoctonia* sp. en soja, arroz y algodón,
 - *Rhychosporium* sp. en arroz,
 - *Septoria* sp. En soja,
 - *Tilletia* sp. en cereales y arroz,
- 10
- *Ustilago* sp. en cereales.

Por ejemplo, una formulación que comprende el complejo cristalino de piraclostrobina y tiofanato de metilo junto con fipronil u otros antagonistas de GABA tales como acetoprol, endosulfan, etiprol, vaniliprole, pirafluprole y piriprole como ingredientes adicionales pueden utilizarse para combatir uno de los siguientes hongos nocivos mencionados anteriormente y al mismo tiempo combatir insectos, por ejemplo,

- 15
- Coleóptera, en particular *Phyllophaga* sp. tales como *Phyllophaga cuyabana*, *Sternechus* sp. tales como *Sternechus pinguis*, *Sternechus subsignatus*, *Promecops* sp. tales como *Promecops carinicolis*, *Aracanthus* sp. tales como *Aracanthus morei*, y *Diabrotica* sp. tales como *Diabrotica speciosa*, *Diabrotica longicornis*, *Diabrotica 12-punctata*, *Diabrotica virgifera*, *Oryzophagus* sp., y
 - Lepidoptera, en particular *Elasmopalpus* sp. tales como *Elasmopalpus lignosellus*, *Diloboderus*
- 20
- Una formulación, que comprende tiofanato de metilo y epoxiconazol, puede ser utilizada, por ejemplo, para combatir los siguientes hongos nocivos:
- *Microdochium* sp. en cereales.
 - *Tilletia* sp. en cereales y arroz.
 - *Ustilago* sp. en cereales.
- 25
- Una formulación, que comprende tiofanato de metilo y metconazol, puede utilizarse especialmente, por ejemplo para combatir los siguientes hongos nocivos:
- *Rhynchosporium* sp. en cereales.
 - *Sphacelotheca* sp. en maíz,
 - *Septoria* sp en soja.

- 30
- Los complejos cristalinos novedosos permiten la preparación de concentrados en suspensión bajos en solventes o libres de solventes acuosos tanto del complejo cristalino por sí mismo y de los complejos cristalinos y de agentes adicionales para protección de cultivos, en particular los asociados de mezcla indicados anteriormente. El contenido de solvente, en particular el contenido de hidrocarburos aromáticos, menos cualquier agente anticongelante, generalmente no es más de 2% en peso del concentrado en suspensión y frecuentemente está por debajo de 2% en peso. Los concentrados en suspensión de acuerdo con la invención se distinguen en particular por mejor estabilidad al almacenamiento en comparación con los concentrados en suspensión conocidos y los concentrados en suspoemulsión que contienen un compuesto A o una mezcla de compuesto A con tiofanato de metilo.
- 35

Las figuras y ejemplos más abajo sirven para ilustrar la invención y no se deben entender como limitantes de la misma.

Figura 1: Difractograma en polvo de rayos X de tiofanato de metilo.

- 40
- Figura 2: Difractograma en polvo de rayos X de epoxiconazol.

Figura 3: Difractograma en polvo de rayos X de piraclostrobina.

Figura 4: Difractograma en polvo de rayos X del complejo cristalino de tiofanato de metilo y epoxiconazol.

Figura 5a: Estructura del complejo cristalino del tiofanato de metilo y epoxiconazol de acuerdo con el análisis por rayos X de los cristales individuales, con indicación de los puentes de hidrógeno potenciales.

Figura 5b: Disposición espacial de las moléculas de tiofanato de metilo en el complejo cristalino de tiofanato de metilo y epoxiconazol de acuerdo con el análisis por rayos X de cristales individuales, con indicación de los puentes de hidrógeno potenciales.

Figura 6: Difractograma en polvo de rayos X del complejo cristalino de tiofanato de metilo y piraclostrobina.

Figura 7: Espectros ^{13}C -CP/MAS de piraclostrobina (arriba), tiofanato de metilo (medios) y el complejo cristalino de tiofanato de metilo y piraclostrobina (abajo).

Figura 8: Difractograma en polvo de rayos X del complejo cristalino de tiofanato de metilo y metconazol.

Figura 9: Espectro IR del complejo cristalino de piraclostrobina y tiofanato de metilo.

Figura 10: Espectro IR del complejo cristalino de metconazol y tiofanato de metilo.

Análisis:

Las imágenes de los difractogramas en polvo de rayos X (PXRD) fueron tomadas utilizando un difractómetro D-5000 de Siemens en geometría de reflexión en el rango de $2\theta = 4^\circ - 35^\circ$ con incrementos de 0.02° utilizando radiación Cu-K α a 25°C . Los valores 2θ encontrados fueron utilizados para calcular el espaciado interplanar establecido d.

Difracción de rayos X en cristales individuales. Los datos fueron recolectados a 103 (2) K sobre un detector Bruker AXS CCD, utilizando radiación Cu-K α monocromada por grafito ($\lambda = 1.54178\text{\AA}$). La estructura fue resuelta con métodos directos, refinada y expandida utilizando técnicas de Fourier con el paquete de software SHELX-97.

Los análisis térmicos termogravimétricos/diferenciales fueron llevados a cabo utilizando un Mettler Toledo TGA/SDTA 851 utilizando Al_2O_3 como referencia. Las muestras (8-22 mg) fueron colocadas en copas para muestras de platino para tratamiento. Se utilizó un programa de temperatura de 30 a 605°C a $10^\circ\text{C}/\text{minuto}$ y flujo de gas N_2 .

Las determinaciones de barrido calorimétrico diferencial (DSC) fueron hechas con un Mettler Toledo DSC 823e con un TS0801RO Sample Robot y un TS08006C1 Gas Control. Las mediciones se hicieron con velocidades de calentamiento de $5^\circ\text{C}/\text{minuto}$ de 30 a 185°C , utilizando crisoles de aluminio con agujeros.

Las mediciones ^{13}C -CP/MAS se realizaron en un instrumento BRUKER Avance 300 conectado con un magneto 7T de diámetro amplio, la frecuencia de resonancia ^{13}C fue de 75.47 MHz. Se utilizó una sonda Bruker MAS con diámetro externo de 7 mm con rotores de ZrO_2 , girando a 5700 Hz (esto produce bandas laterales de giro espaciadas a 75.5 ppm de la señal isotrópica). Los espectros de ^{13}C fueron generados por polarización cruzada (Hartmann-Hanh contacto 3ms, $B_1=45\text{ kHz}$), tiempo de adquisición de 35 ms, desacoplamiento modulado TPPM ($B_1 = 45\text{ kHz}$) durante la adquisición, tiempo de espera 2s hasta 120s dependiendo del tiempo de relajación longitudinal sospechado (o medido) T_1 (H) de los protones; número de barridos 500 a 10000, dependiendo del tiempo de espera utilizado. La escala de ppm fue calibrada externamente, definiendo la señal de campo bajo del adamantano en 38.066 ppm. Una medición típica, sobre el "cristal mixto" por ejemplo, involucro 500 barridos con un tiempo de espera de 120 s entre los barridos, utilizando así un tiempo total de medición de 17 horas.

Los espectros IR de las muestras fueron medidos a partir de tabletas de KBr sobre un espectrómetro Thermo Nicolet Nexus 470 IR con un detector DTGS KBr.

Los tamaños de partículas en los concentrados en suspensión se determinaron utilizando un Mastersizer 2000 de Malvern Instruments GmbH.

Se utilizó epoxiconazol como mezcla racémica. Se sabe que existe una forma cristalina monoclinica I que es termodinámicamente estable a 22°C . Se determinó una estructura cristalina sencilla de forma I (monoclinica grupo de espacio P21/n, $a = 5.396\text{ \AA}$, $b = 17.304\text{ \AA}$, $c = 16.568\text{ \AA}$, $\beta = 91.742^\circ$). Los datos de PXRD experimentales se dan en la figura 2. La forma I tiene un rango de fusión de 130 a 140°C .

Se sabe que el tiofanato de metilo existe en forma cristalina monoclinica que es termodinámicamente estable a 22°C . El análisis por rayos X de los cristales sencillos revelan una celda de unidad monoclinica (grupo espacial P21/n) con dimensiones $a = 10.715\text{ \AA}$, $b = 11.548\text{ \AA}$, $c = 11.548\text{ \AA}$, $\beta = 90.49^\circ$. El tiofanato -M se descompone directamente después de la fusión (p.f. 180°C para la forma I).

Se sabe que la piraclostrobina existe en diferentes polimorfos según se describe en WO2006/136357. Para los siguientes experimentos, se utilizó el polimorfo IV (véase PXRD en la figura 3).

Ejemplos de preparación

I Método de formación de pasta:

Ejemplo 1: Se colocaron 1 g de tiofanato de metilo y 1.13 g de epoxiconazol (relación molar 1:1) en un matraz de fondo redondo junto con 20 ml de mezcla de propanodiol y agua (1:3 v/v). La pasta obtenida fue agitada durante una semana a 50°C, después de lo cual la mezcla se enfrió a 22°C, se filtró y secó a 22°C sobre una placa de arcilla. Un PXRD reveló que el material cristalino obtenido era un cocrystal de tiofanato de metilo y epoxiconazol (figura 4). La fusión del complejo cristalino comienza a 148°C.

Ejemplos 2 a 6: El proceso del ejemplo 1 fue repetido utilizando diferentes solventes o mezclas de solventes con agua y aplicando diferentes temperaturas como se da a continuación:

Ejemplo 2: glicerina:agua 1:3 (50 °C).

Ejemplo 3: carbonato de propileno:agua 1:3 (50°C)

Ejemplo 4: carbonato de propileno:agua 1:3 (22°C)

Ejemplo 5: isopropanol:agua 1:3 (50 °C)

Ejemplo 6: etanol (22°C)

En cualquiera de los ejemplos 2 a 6 se obtuvo material cristalino, el cual fue identificado por PXRD como complejo cristalino de tiofanato de metilo y epoxiconazol.

Ejemplo 7: 2 g de tiofanato de metilo y 0.96 g de piraclostrobina (relación molar 2:1) se colocaron en un matraz de fondo redondo junto con 20 ml de mezcla propanodiol y agua (1:3 v/v). La pasta obtenida fue agitada durante una semana a 50°C, después de lo cual la mezcla fue enfriada a 22°C, filtrada y secada a 22°C sobre una placa de arcilla. Un PXRD reveló que el material cristalino obtenido era un cocrystal de tiofanato de metilo y piraclostrobina (figura 5). El material obtenido fue identificado por PXRD como el complejo cristalino de tiofanato de metilo y piraclostrobina.

Ejemplos 8 a 10: El proceso del ejemplo 7 fue repetido utilizando solventes diferentes o mezclas de solventes con agua y aplicando diferentes temperaturas como se da a continuación:

Ejemplo 8: glicerina:agua 1:3 (50 °C)

Ejemplo 9: carbonato de propileno:agua 1:3 (50°C)

Ejemplo 10: carbonato de propileno:agua 1:3 (22°C)

En cualquiera de los ejemplos 8 a 10 se obtuvo un material cristalino, el cual fue identificado por PXRD como el complejo cristalino de tiofanato de metilo y piraclostrobina.

La ^{13}C -CP/MAS del material obtenido de los ejemplos 7 a 10 confirmó la presencia de un cocrystal en vez de una mezcla de los materiales cristalinos individuales. En particular, la piraclostrobina y el metil tiofanato se relajan con la misma $T_1(\text{H})$: A presaturación del ^1H seguido por un retraso de espera variable lo que permite una relajación parcial de los protones. Esta polarización fue transferida desde ^1H a ^{13}C a través de polarización cruzada. Las amplitudes de las señales de ^{13}C de la piraclostrobina y del metil tiofanato reflejan entonces la polarización creciente del reservorio de ^1H vista por cada uno de los dos tipos de moléculas. La piraclostrobina y el metil tiofanato mostraron idéntica relajación de ^1H indicación de que ambos estaban acoplados a los mismos reservorios de ^1H y así deben ser vecinos. Las señales de ambos componentes se relajaron de forma idéntica, esto es, las escalas de espectro total a medida que el reservorio ^1H se relaja. Los espectros tomados en diferentes retardamientos (20 segundos y 120 segundos respectivamente) fueron diferentes por un factor de dos en intensidad absoluta pero coincidieron completamente uno con otro después del escalamiento. La relajación T_1 de los protones fue 34.4 segundos (tiofanato de metilo puro 28.6 segundos, piraclostrobina pura 7.00 segundos).

Método de corte:

Se utilizaron los siguientes aditivos de formulación

Dispersante 1: Copolímero de bloque de óxido de etileno/óxido de propileno (Pluronic PE 10500 de BASF Aktiengesellschaft).

Dispersante 2: Copolímero de injerto acrílico (Atlox 4913 de Uniquema).

Dispersante 3: Sulfato de amonio de tristiril fenol etoxilado que tiene 16 unidades de oxietileno: Soprophor 4D384 de Rodhia.

Dispersante 4: Sal de sodio del producto de condensación del ácido fenol sulfónico y formaldehído.

Desespumante: Desespumante de silicio comercial (emulsión acuosa, 20% en peso de activos-Silfoam SRE obtenido de Wacker Química AG.

Formulación de colorante: Verde disperso.

- 5 **Ejemplo 11 (comparativo):** Una muestra de 5 kg fue preparada de acuerdo con la receta dada en la siguiente tabla (todas las cantidades se dan en g/kg). Todos los componentes excepto la solución acuosa de goma de xantano y el verde disperso fueron mezclados en un recipiente y luego molido por dos pasos consecutivos a 8 kg/hora a través de un molino de perlas de 600 ml funcionando a una velocidad de punta de 6.7 m/segundo, mientras se mantiene la mezcla a 20°C. A la mezcla obtenida se agregaron con mezcla la solución al 2% de goma de xantano y la formulación del colorante. Se obtuvo un líquido homogéneo ligeramente viscoso verde opaco. El tamaño de partícula de esta dispersión se determinó por difracción de láser en una dilución 100 veces en agua para mostrar que el 90% de las partículas tiene un tamaño por debajo de 3.9 µm (valor D₉₀)

	Piraclostrobina	42
	Tiofanato de metilo	378
15	Glicerol	70
	Dispersante 1	30
	Dispersante 2	19
	Dispersante 3	6
	Desespumante	5
20	Goma de Xantano (solución al 2% en agua)	55
	Formulación de colorante	100
	Agua	295

- 25 **Ejemplo 12:** Una muestra de 5 kg fue preparada de acuerdo con la receta dada en el ejemplo 11. Todos los componentes excepto la solución de goma de xantano y el verde disperso fueron mezclados en un recipiente. Esta mezcla se circuló a 20 kg/h durante 8 horas a través de un molino de perlas de 600 ml funcionando a 6.8 m/s, mientras se mantenía la mezcla a 40 °C. A la mezcla obtenida se agregó la mezcla de solución de goma de xantano al 2% y la formulación de colorante con agitación. Se obtuvo un líquido homogéneo ligeramente viscoso verde opaco. El tamaño de partícula de la dispersión se determinó de acuerdo con el ejemplo 11 para mostrar un valor D₉₀ de 1.3 µm.

- 30 Se evaporó una muestra hasta sequedad. Un PXRD del material obtenido reveló la presencia del complejo cristalino de piraclostrobina y tiofanato de metilo además de un exceso de tiofanato de metilo.

- 35 **Ejemplo 13 (comparativo):** Se preparó una muestra de 2 kg de acuerdo con la receta dada en la siguiente tabla (todas las cantidades se dan en g/kg). Todos los componentes excepto la solución acuosa de goma de xantano se mezclaron en un recipiente. Esta mezcla se hace circular a 8 kg/h durante 4 horas a través de un molino de perlas de 600 ml funcionando a 6.8 m/s, mientras se mantiene la mezcla a 20°C. A la mezcla obtenida se agregó la solución al 2% de goma de xantano con agitación. Se obtuvo un líquido homogéneo, ligeramente viscoso opaco incoloro. El tamaño de partícula de esta dispersión se determinó de acuerdo con el ejemplo 11 para mostrar un valor de D₉₀ de 1.4 µm

	Piraclostrobina	42
40	Tiofanato de metilo	378
	Glicerol	70
	Dispersante 1	30
	Dispersante 2	19
	Dispersante 3	6
45	Desespumante	5

Goma de Xantano (solución en agua al 2%)	55
Agua	395

Ejemplo 14: Se preparó una muestra de 2 kg de acuerdo con la misma receta y el mismo procedimiento que en el ejemplo 3, excepto que la mezcla fue calentada a 45°C antes de iniciar la molienda y se mantuvo esta temperatura durante la molienda durante 4 horas. Se obtuvo un líquido homogéneo, ligeramente viscoso incoloro opaco. El tamaño de partícula de esta dispersión se determinó de acuerdo con el ejemplo 11 para mostrar un valor de D_{90} de 1.5 μm .

Estabilidad al almacenamiento:

La estabilidad de las mezclas producidas en los ejemplos 1, 2, 3 y 4 se determinó almacenando una submuestra de 100 ml en una botella HDPE durante un periodo definido a temperatura definida. La prueba de almacenamiento típica sería durante 8 semanas a 40°C. Después del almacenamiento, se determinó el tamaño de partícula tanto por difracción de láser sobre una dilución de aproximadamente 100 veces y determinando el residuo sobre un tamiz húmedo de 150 μm .

Típicamente una buena calidad de suspensión está caracterizada por un $D_{90} < 10 \mu\text{m}$ y un residuo en tamiz húmedo que es $< 0.5\%$.

	D_{90}	Residuo en tamiz húmedo(Tamiz 150 μm)
Ejemplo 11 (comparativo)		
Fresco	3,9 μm	0,0%
Después de 8 semanas a 40°C	75 μm	6,3%
Ejemplo 12		
Fresco	1,3 μm	0,0 %
Después de 8 semanas a 40°C	6,0 μm	0,0 %
Ejemplo 13 (comparativo)		
Fresco	1,4 μm	0,0 %
Después de 8 semanas a 40°C	14 μm	1,1 %
Ejemplo 14		
Fresco	1,5 μm	0,0 %
Después de 8 semanas a 40°C	1,8 μm	0,2%

Ejemplo 15 (comparativo): Se colocaron aproximadamente 350 g de agua desmineralizada en un recipiente. Se agregó a lo anterior 100 g de propilen glicol, 20 g de un dispersante 1, 30 g de dispersante 4, 2 g de una auxiliar de molienda (sílica amorfa) y 2 g de un desespumante (emulsión acuosa de un aceite de silicona). La mezcla se enfrió a 25 °C durante 15 minutos, con una velocidad de agitación de 1000 rpm. Luego, se agregaron 200 g de epoxiconazol y 300 g de tiofanato de metilo con agitación a 1000 rpm. La mezcla fue molida entonces en un molino de perlas como se describió en el ejemplo 11 hasta que al menos 80% del peso de las partículas tenía un diámetro por debajo de 2 μm , mientras se mantenía la temperatura a 10°C. A la mezcla obtenida se agregó una solución acuosa al 2% de goma de xantano y 2 g de una formulación de biocida. Se obtuvo un líquido homogéneo ligeramente viscoso. El tamaño de partícula de esta dispersión se determinó por difracción de láser de una dilución de 100 veces en agua para mostrar que el 80% de las partículas tienen un tamaño por debajo de 2 μm (valor D_{90}). Un PXRD del sólido mostró una mezcla física de epoxiconazol y tiofanato de metilo.

Después de una semana de almacenamiento a 60°C, la mezcla se hizo altamente viscosa y la difracción de láser de una dilución de 100 veces del líquido espesado en agua mostró que menos del 25% de las partículas tenía un tamaño de partícula por debajo de 2 μm (valor D_{90}).

Ejemplo 16: Se preparó una formulación de epoxiconazol y tiofanato de metilo de acuerdo con la receta general y de forma similar al procedimiento descrito en el ejemplo 15, pero ejecutando la molienda a 50°C en vez de 10°C. El tamaño de partícula de esta dispersión se determinó por difracción de láser de una dilución de 100 veces en agua

para mostrar 90% de las partículas para tener un tamaño por debajo de 2 μm (valor D_{90}). Un PXRD de los sólidos mostró que el material era el complejo cristalino de epoxiconazol y tiofanato de metilo.

Después de una semana de almacenamiento a 60°C, la viscosidad de la muestra era similar a la viscosidad del líquido recién preparado y la difracción de láser de una dilución de 100 veces del líquido espesado en agua mostró que el 90% de las partículas tenía un tamaño de partícula por debajo de 2 μm (valor D_{90}).

Ejemplo 17: 1 g de una mezcla de metconazol y tiofanato de metilo (relación molar 1:1) fue colocada en un matraz de fondo redondo y convertida en una pasta en 20 ml de glicerina a 50°C durante 2 días. La mezcla fue enfriada lentamente hasta temperatura ambiente, filtrada y se dejó secar sobre una placa de arcilla durante algunas horas. El sólido fue analizado por PXRD (véase figura 8) mostrando ser > 95% de cocristales puros de metconazol y tiofanato de metilo. La medición de DSC del material mostró un pico de fusión endotérmico con inicio en 155 – 158 °C y un pico máximo a 160 – 168 °C. El espectro IR se muestra en la figura 10.

Ejemplo 18: 2 g de una mezcla de metconazol y tiofanato de metilo (relación molar 1:1) fue disuelto en 50 ml de acetonitrilo por calentamiento y agitación suave. La solución fue filtrada y el filtrado se dejó en evaporación en un matraz abierto. Después de un día se formaron cristales cuadrados lo suficientemente grandes para lograr el análisis de cristalografía de rayos X sencilla. La solución de la estructura reveló un cocrystal 1:1 de metconazol y tiofanato de metilo. El experimento fue repetido en acetato de etilo y nitrometano con resultados similares.

Ejemplo 19: 32 partes en peso de tiofanato de metilo y 6 partes en peso de metconazol fueron conformados en forma de pasta en una mezcla de 50 partes en peso en agua, 8 partes en peso de glicerina, 2 partes en peso de dispersante 1 y 2 partes en peso de dispersante 2. Esta mezcla fue molida mecánicamente en un molino coloidal durante 4 horas a 65°C. Se dejó enfriar la pasta y después de la sedimentación del material sólido se decantó el sobrenadante. El sedimento fue secado y analizado por IR para mostrar la presencia del cocrystal de tiofanato de metilo y metconazol.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un complejo cristalino que comprende al menos un compuesto A orgánico con actividad agrícola seleccionado de piraclostrobina, epoxiconazol y metconazol, y tiofanato de metilo.
2. Complejo cristalino de acuerdo con la reivindicación 1, donde la relación molar de tiofanato de metilo y compuesto activo A es al menos 0.5:1, en particular de 0.9:1 a 2.1:1.
3. El complejo cristalino de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el compuesto activo A es piraclostrobina.
- 10 4. El complejo cristalino de acuerdo con la reivindicación 3, el cual, en un difractograma en polvo de rayos X a 25 °C y radiación Cu-Kα, muestra al menos cuatro de los siguientes reflejos, dados como valores 2θ: 4.9 ± 0.2°, 6.8 ± 0.2°, 8.5 ± 0.2°, 12.0 ± 0.2°, 14.5 ± 0.2°, 16.9 ± 0.2°, 20.4 ± 0.2°, 22.9 ± 0.2°, 25.5 ± 0.2°, 29.3 ± 0.2°.
5. El complejo cristalino de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el compuesto activo A es epoxiconazol.
- 15 6. El complejo cristalino de acuerdo con la reivindicación 5, en el cual, un difractograma en polvo de rayos X a 25°C y radiación Cu-Kα, muestra al menos cuatro de los siguientes reflejos, dados como valores 2θ: 6.2 ± 0.2°, 9.0 ± 0.2°, 9.8 ± 0.2°, 12.4 ± 0.2°, 15.1 ± 0.2°, 18.0 ± 0.2°, 21.9 ± 0.2°, 23.5 ± 0.2°, 24.7 ± 0.2°, 30.9 ± 0.2°.
7. El complejo cristalino de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el compuesto activo A es metconazol.
- 20 8. El complejo cristalino de acuerdo con la reivindicación 7, el cual, en un difractograma en polvo de rayos X a 25°C y radiación Cu-Kα, muestra al menos cuatro de los siguientes reflejos, dados como valores 2θ: 5.0 ± 0.2°, 9.9 ± 0.2°, 11.3 ± 0.2°, 12.0 ± 0.2°, 15.0 ± 0.2°, 16.7 ± 0.2°, 18.1 ± 0.2°, 21.6 ± 0.2°, 27.8 ± 0.2°.
9. Un proceso para preparar el complejo cristalino tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, el cual comprende suspender tiofanato de metilo y el compuesto activo A en un solvente orgánico o en una mezcla de agua y un solvente orgánico.
- 25 10. Un proceso para preparar el complejo cristalino como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, el cual comprende aplicar fuerzas de corte al líquido, el cual contiene tiofanato de metilo y un compuesto activo A en la forma de partículas suspendidas en el líquido, a una temperatura por encima de 30°C hasta que se haya formado el complejo cristalino.
11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, donde las fuerzas de corte se aplican a una suspensión acuosa que contiene tiofanato de metilo y un compuesto activo A en la forma de partículas suspendidas en un líquido acuoso.
- 30 12. Una composición con actividad agrícola que comprende un complejo cristalino de tiofanato de metilo y al menos un compuesto con actividad agrícola A tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

Fig. 1:

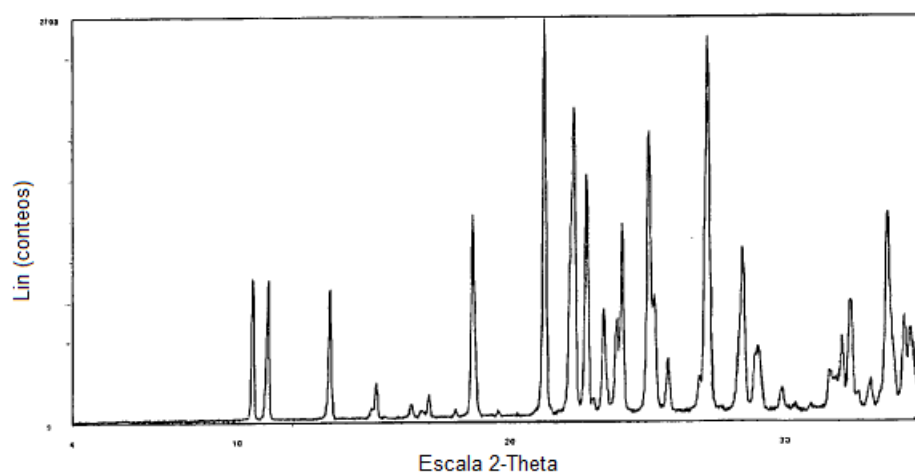


Fig. 2:

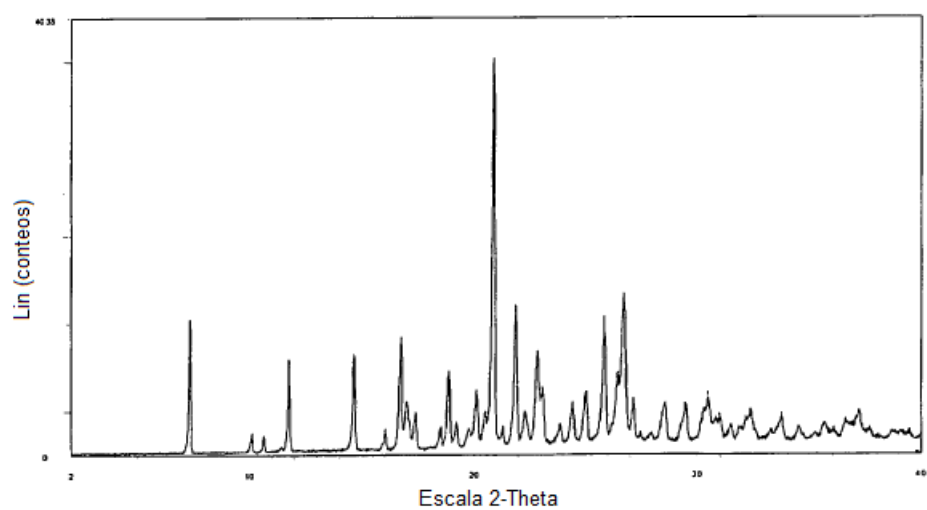


Fig. 3:

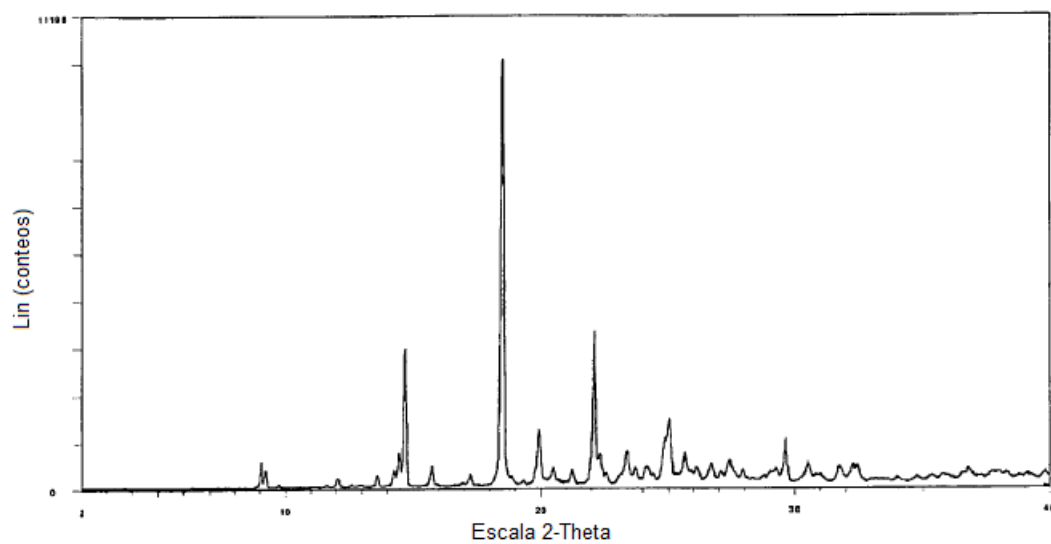


Fig. 4:

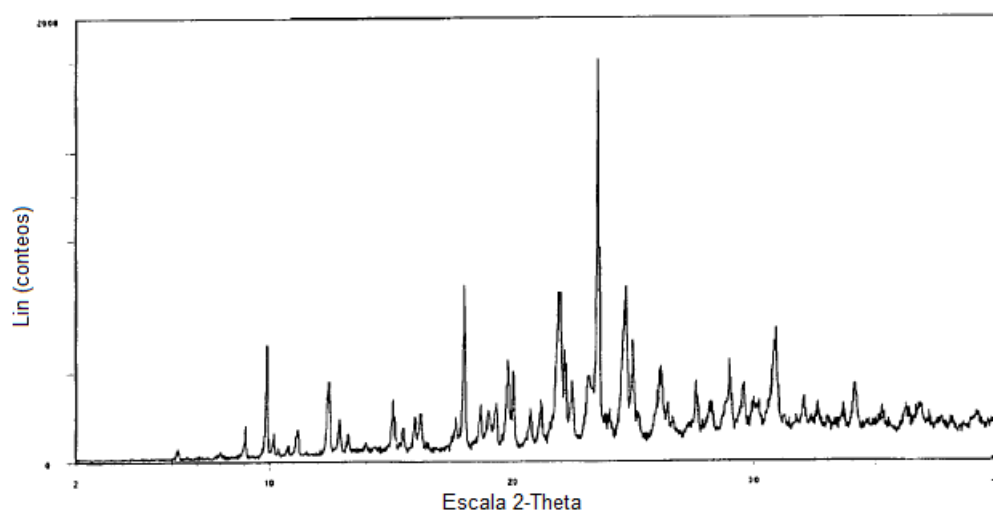


Fig. 5a

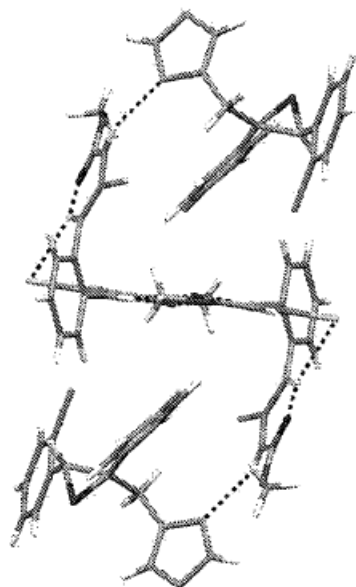


Fig. 5b

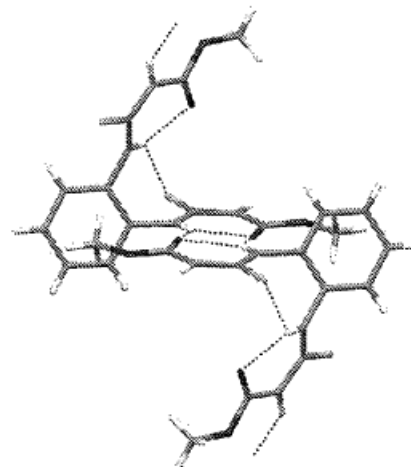


Fig. 6:

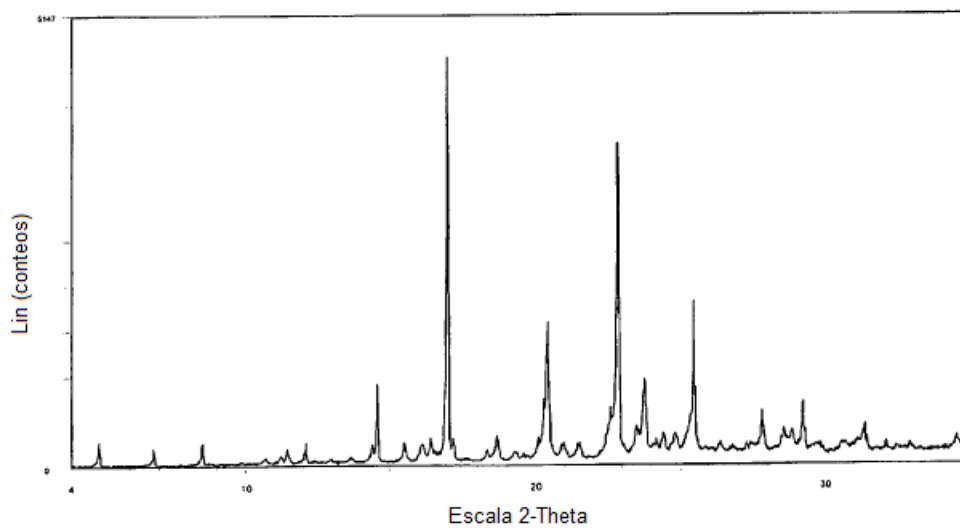


Fig. 7:

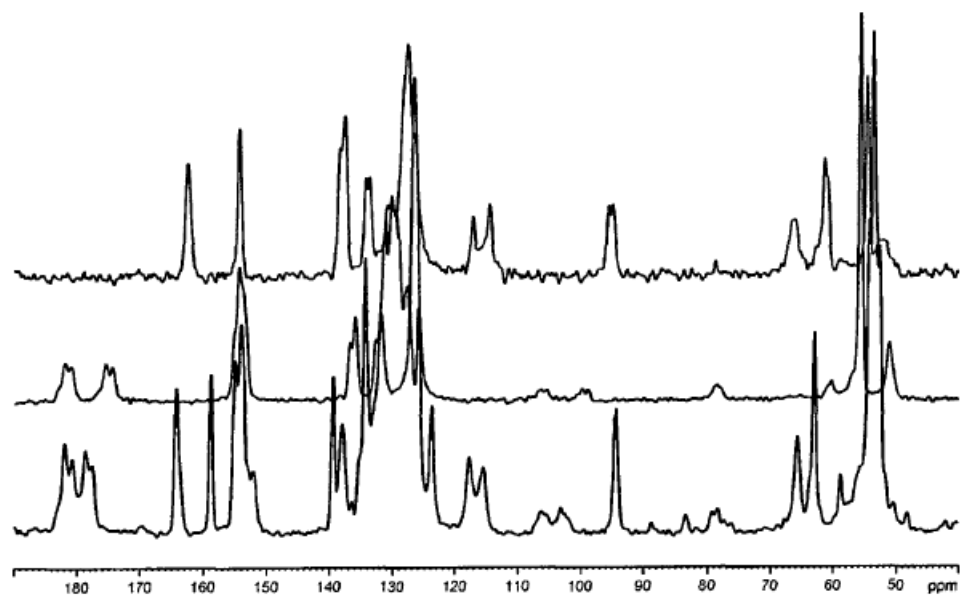


Fig. 8:

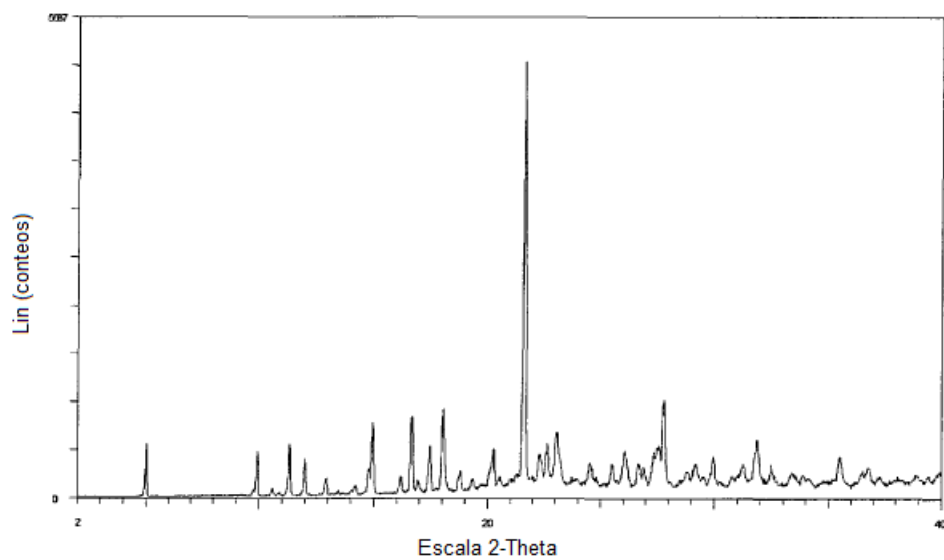


Fig. 9:

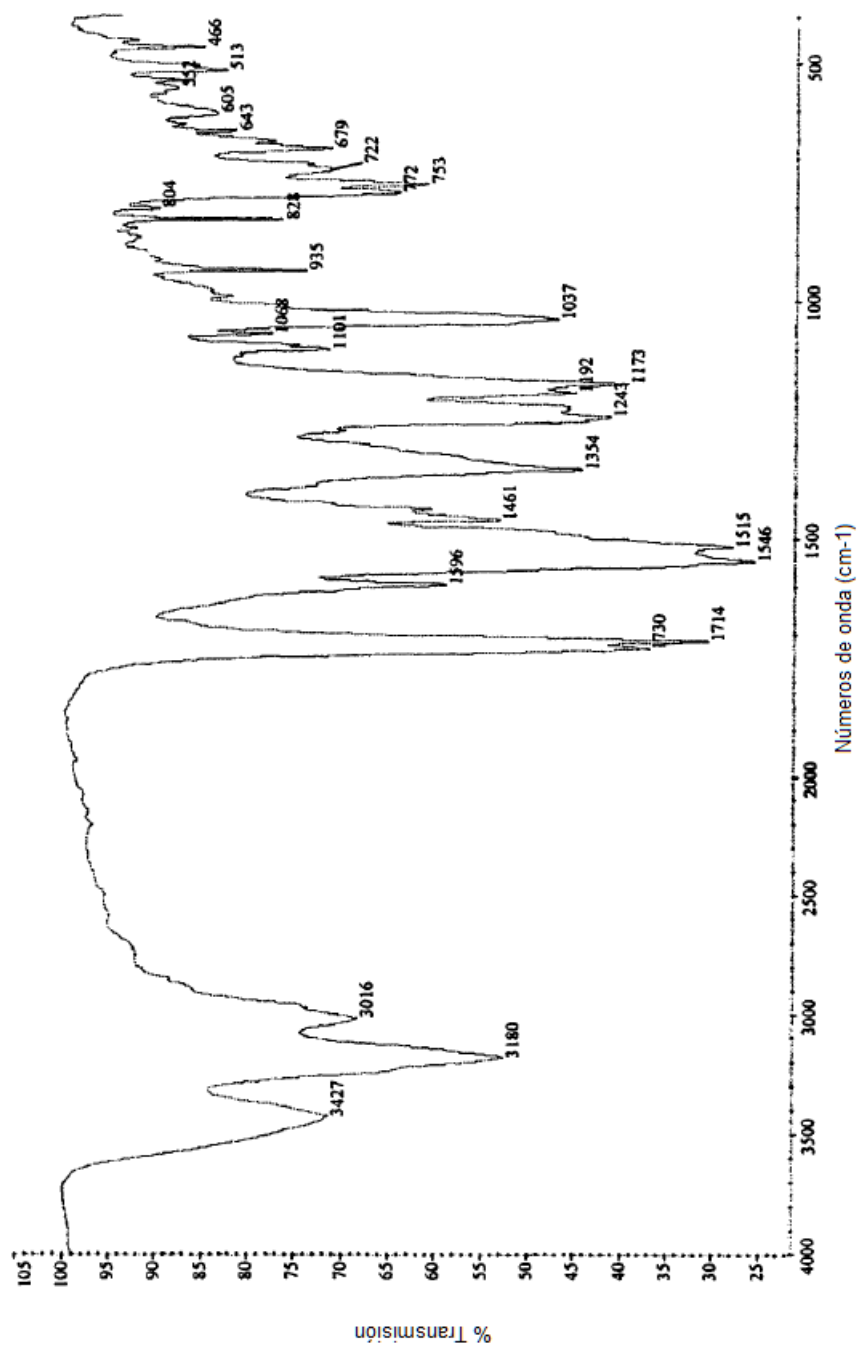


Fig. 10:

