

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 113**

51 Int. Cl.:

**C07D 417/14** (2006.01)

**A01N 43/80** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2010 E 10719453 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2013 EP 2421861**

54 Título: **Formas sólidas de una amida azocíclica**

30 Prioridad:

**22.04.2009 US 171573 P**  
**08.03.2010 US 311512 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.04.2013**

73 Titular/es:

**E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY**  
**(100.0%)**  
**1007 Market Street**  
**Wilmington, DE 19898, US**

72 Inventor/es:

**HANAGAN, MARY ANN;**  
**OBERHOLZER, MATTHEW RICHARD;**  
**PASTERIS, ROBERT JAMES y**  
**SHAPIRO, RAFAEL**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 402 113 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Formas sólidas de una amida azocíclica.

**Campo de la invención**

5 La presente descripción se refiere a formas sólidas de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-etanona y a sus composiciones, y a los métodos de su utilización como fungicidas.

**Antecedentes de la invención**

10 El estado sólido de compuestos químicos puede ser amorfo (es decir, sin orden de largo alcance en las posiciones de átomos) o cristalino (es decir, átomos dispuestos en un patrón que se repite ordenadamente). El término "polimorfo" se refiere a una forma cristalina concreta (es decir, estructura de red cristalina) de un compuesto químico que puede existir en más de una forma cristalina en estado sólido. Los polimorfos pueden diferir en las propiedades químicas y físicas (es decir fisicoquímicas) tales como la forma del cristal, densidad, dureza, color, estabilidad química, punto de fusión, hidroscopticidad, suspensibilidad y velocidad de disolución, y propiedades biológicas tales como la disponibilidad biológica.

15 Sigue siendo imposible predecir propiedades fisicoquímicas tales como el punto de fusión de una forma cristalina o formas cristalinas en las que puede existir el estado sólido de un compuesto químico. Además, no es posible incluso predecir si el estado sólido de un compuesto puede estar presente en más de una forma cristalina.

20 La publicación de Patente PCT WO 08/013925 describe la amida azocíclica fungicida 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-etanona y métodos para su preparación, así como la utilidad de este compuesto como fungicida. Se han descubierto nuevas formas sólidas de este compuesto, sus composiciones y métodos de su preparación y utilización.

**Compendio de la invención**

25 Esta descripción se refiere a formas sólidas de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-etanona (compuesto 1). Más concretamente, esta invención se refiere a un polimorfo cristalino del compuesto 1 denominado Forma B caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene al menos las posiciones de reflexión  $2\theta$  14,902, 18,123, 18,87, 20,204, 20,883, 21,79, 24,186 y 26,947.

30 Esta invención también se refiere a un método para la preparación directa de varias formas sólidas del compuesto 1 (es decir, no a partir de otras formas sólidas del compuesto 1). Más concretamente, esta invención se refiere a un método para la preparación de un polimorfo cristalino del compuesto 1 que comprende: formar una mezcla de reacción poniendo en contacto 2-bromo-1-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil]etanona y 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidincarbotoamida en presencia de un disolvente alcohólico; neutralizar la mezcla de reacción con una base; y añadir agua y cristales de siembra del polimorfo cristalino deseado a la mezcla de reacción. La presente invención también se refiere a métodos para la conversión de una forma sólida del compuesto 1 en otra. Más concretamente, la presente invención se refiere a un método para la preparación de un polimorfo cristalino del compuesto 1 denominado Forma B, método que comprende: mezclar un polimorfo cristalino del compuesto 1 denominado Forma A caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene al menos las posiciones de reflexión  $2\theta$  13,321, 17,353, 17,563, 19,329, 22,93, 24,326, 25,852 y 26,792 con un disolvente que comprende un alcohol para formar una suspensión; añadir cristales de siembra de la forma B del polimorfo a la suspensión; y mantener la suspensión mientras que la forma polimórfica A se convierte en la forma B del polimorfo.

35 Esta descripción también se refiere a una composición fungicida que comprende (a) al menos una forma sólida del compuesto 1; y (b) al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos, diluyentes sólidos y excipientes líquidos.

45 Esta descripción también se refiere a una composición fungicida que comprende (a) al menos una forma sólida del compuesto 1; y (b) al menos otro fungicida (p. ej., al menos otro fungicida que presente un sitio de acción diferente) y/o insecticida.

50 Esta descripción se refiere además a un método para controlar enfermedades de las plantas causadas por patógenos fúngicos de plantas que comprende aplicar a una planta o parte de la misma, o a una semilla de la planta, una cantidad eficaz como fungicida de al menos una forma sólida del compuesto 1 (p. ej., como una composición descrita en la presente memoria).

**Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 es un patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma A cristalina del polimorfo del compuesto 1 que muestra el recuento de intensidad absoluta representada en el gráfico frente a las posiciones de reflexión  $2\theta$ .

La Figura 2 es un patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma B cristalina del polimorfo del compuesto 1 que muestra el recuento de intensidad absoluta graficada frente a las posiciones de reflexión  $2\theta$ .

### Descripción detallada de la invención

5 Como se usa en la presente memoria, los términos "comprende", "que comprende", "incluye", "incluyendo", "tiene", "tener", "contiene" o "que contiene" o cualquier otra variación de los mismos, están destinados a cubrir una inclusión no exclusiva. Por ejemplo, una composición, procedimiento, método, artículo o aparato que comprende una lista de elementos no está necesariamente limitada a solo aquellos elementos sino que puede incluir otros elementos no enumerados expresamente o inherentes a dicha composición, procedimiento, método, artículo o aparato. Además, a menos que se establezca expresamente lo contrario, "o" se refiere a uno inclusive o y no a uno exclusivo. Por ejemplo, una condición A o B es satisfecha por cualquiera de los siguientes: A es verdadero (o presente) y B es falso (o no presente), A es falso (o no presente) y B es verdadero (o presente), y tanto A como B son verdaderos (o presentes).

10 Además, los artículos indefinidos "un" y "una" que preceden a un elemento o componente de la invención están destinados a ser no restrictiva con respecto al número de casos (es decir, sucesos) del elemento o componente. Por lo tanto, "un" o "una" se debe leer para que incluya uno o al menos uno, y la forma de la palabra en singular del elemento o componente también incluye el plural a menos que el número obviamente quiera decir que es singular.

15 Tal como se contempla en la presente descripción y en las reivindicaciones, "planta" incluye a los miembros de plantas del Reino Unido, particularmente las plantas con semillas (Spermatopsida), en todas las etapas de la vida, incluyendo las plantas jóvenes (p. ej., desarrollo de semillas en germinación en plantones) y etapas reproductivas maduras (p. ej., plantas productoras de flores y semillas). Partes de las plantas incluyen miembros geotrópicos que crecen por lo general debajo de la superficie del medio de cultivo (p. ej., el suelo), tales como raíces, tubérculos, bulbos y cormos, y también miembros que crecen sobre el medio de cultivo, tales como follaje (incluyendo tallos y hojas), flores, frutos y semillas.

20 Tal como se contempla en la presente memoria, el término "plantón", usado solo o en una combinación de palabras significa una planta joven en desarrollo a partir del embrión de una semilla.

El término "miscible en agua" en el contexto de "disolvente miscible en agua" significa un disolvente líquido (incluidas las mezclas de compuestos disolventes) que es completamente soluble en agua (agua y soluble en el disolvente) en todas las proporciones a la temperatura (p. ej., reacción) del medio que comprende el disolvente miscible en agua. Metanol, etanol, acetona y acetonitrilo son ejemplos de disolventes miscibles en agua.

25 Por el contrario, el término "inmiscible en agua" en el contexto de una sustancia que es un "compuesto orgánico inmiscible en agua", "componente líquido inmiscible en agua" o "excipiente líquido inmiscible en agua" indica que la sustancia no es soluble en agua (y soluble en agua en la sustancia) en todas las proporciones a temperaturas pertinentes (para composiciones formuladas alrededor de temperatura ambiente, p. ej. aproximadamente 20°C). Por lo general las sustancias inmiscibles en agua utilizadas como excipientes líquidos u otros componentes líquidos en composiciones formuladas tienen poca solubilidad en agua y el agua tiene poca solubilidad en las sustancias inmiscibles en agua. A menudo las sustancias inmiscibles en agua utilizadas en la formulación son solubles en agua en una magnitud inferior a aproximadamente 1%, o inferior a aproximadamente 0,1%, o incluso inferior a aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 20°C.

30 La expresión "fase líquida continua" en el contexto de composiciones líquidas formuladas se refiere a la fase líquida formada por el excipiente líquido. La fase líquida continua proporciona la mayor parte del medio líquido en el que se disuelven, se dispersan (en forma de partículas sólidas) o se emulsion (en forma de gotitas de líquido) otros componentes de la formulación. Cuando el excipiente líquido es acuoso (agua que contiene opcionalmente disueltos compuestos solubles en agua), un líquido emulsionado en el excipiente líquido acuoso está formado por un componente líquido inmiscible en agua.

35 Las formas de realización de la presente descripción incluyen:

Realización 1. El polimorfo cristalino de la 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona (compuesto 1) denominado Forma A en el Compendio de la invención y caracterizado por el patrón de difracción rayos X de polvo que tiene por lo menos las posiciones de reflexión  $2\theta$

50

2θ
13,321
17,353
17,563
19,329
22,93
24,326
25,852
26,792

Realización 2. El polimorfo cristalino de la 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona (compuesto 1) denominada Forma B en el Compendio de la invención y caracterizada por el patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene al menos las posiciones de reflexión

5

2θ
14,902
18,123
18,87
20,204
20,883
21,79
24,186
26,947

Realización 3. El método descrito en el Compendio de la invención para la preparación de un polimorfo cristalino deseado del compuesto 1, que comprende formar una mezcla de reacción preparada poniendo en contacto 2-bromo-1-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil]etanona y 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidincarbotoamida en presencia de un disolvente alcohólico; neutralizando la mezcla de reacción con una base; y la añadiendo a la mezcla de reacción agua y cristales de siembra del polimorfo cristalino deseado.

10

Realización 4. El método de la realización 3 en el que la mezcla de reacción se forma al poner en contacto con 2-bromo-1-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil]etanona y 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidincarbotoamida en una relación molar que varía desde aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 1:1,2.

Realización 5. El método de la realización 4 en el que la relación molar es aproximadamente 1:1.

15

Realización 6. El método de una cualquiera de las Realizaciones 3 a 5 en el que el disolvente alcohólico se selecciona de alcoholes inferiores (p. ej. alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (incluyendo sus mezclas).

Realización 7. El método de la realización 6 en el que el disolvente alcohólico se selecciona de metanol y etanol (incluyendo sus mezclas).

20

Realización 8. El método de una cualquiera de las realizaciones 3 a 7 en el que el 2-bromo-1-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil]etanona y 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidincarbotoamida se

## ES 2 402 113 T3

ponen en contacto en presencia del disolvente alcohólico a una temperatura de reacción de al menos aproximadamente 20°C.

Realización 9. El método de la realización 8 en el que la temperatura de reacción es al menos aproximadamente 45°C.

5 Realización 10. El método de una cualquiera de las realizaciones 3 a 9 en el que el 2-bromo-1-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil]etanona y 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidincarbotoamida se ponen en contacto en presencia del disolvente alcohólico a una temperatura de reacción no superior a aproximadamente 60°C.

10 Realización 11. El método de la realización 10 en el que la temperatura de reacción no superior a aproximadamente 55°C.

Realización 12. El método de una cualquiera de las realizaciones 3 a 11 en el que la base comprende una sal de metal alcalino de ácido carbónico o un ácido carboxílico.

Realización 13. El método de la realización 12 en el que la base comprende acetato de sodio o bicarbonato de sodio.

15 Realización 14. El método de la realización 13 en el que la base comprende acetato de sodio.

Realización 15. El método de una cualquiera de las realizaciones 3 a 14 en las que al menos aproximadamente 1 equivalente de la base (en relación con el reactivo seleccionado de 2-bromo-1-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil]etanona y 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-*H*-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidincarbotoamida que está en menor cantidad molar) se añade para neutralizar la mezcla de reacción.

20 Realización 16. El método de una cualquiera de las realizaciones 3 a 15 en la que no más de aproximadamente 1,5 equivalentes de la base se añaden para neutralizar la mezcla de reacción.

25 Realización 17. El método de una cualquiera de las realizaciones 3 a 16 que comprenden una etapa adicional en la que un segundo disolvente alcohólico se añade a la mezcla de reacción después de la etapa de puesta en contacto de 2-bromo-1-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil]etanona y 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidincarbotoamida en presencia del (primer) disolvente alcohólico antes de la etapa de neutralización de la mezcla de reacción con una base.

Realización 18. El método de una cualquiera de las realizaciones 3 a 17 en el que el agua se añade en una cantidad de al menos aproximadamente 5% del volumen del disolvente o disolventes alcohólicos que forman la mezcla de reacción.

30 Realización 19. El método de la realización 18 en el que el agua se añade en una cantidad de al menos aproximadamente 10% del volumen del disolvente o disolventes alcohólicos que forman la mezcla de reacción.

Realización 20. El método de una cualquiera de las realizaciones 3 a 19 en el que el agua se añade en una cantidad de hasta aproximadamente 50% del volumen del disolvente o disolventes alcohólicos que forman la mezcla de reacción.

35 Realización 21. El método de la realización 20 en el que el agua se añade en una cantidad de hasta aproximadamente 40% del volumen del disolvente o disolventes alcohólicos que forman la mezcla de reacción.

Realización 22. El método de la realización 21 en el que el agua se añade en una cantidad de hasta aproximadamente 30% del volumen del disolvente o disolventes alcohólicos que forman la mezcla de reacción.

40 Realización 23. El método de la realización 22 en el que el agua se añade en una cantidad de hasta aproximadamente 25% del volumen del disolvente o disolventes alcohólicos que forman la mezcla de reacción.

Realización 24. El método de una cualquiera de las realizaciones 3 a 23, que comprende después de añadir el agua y los cristales de siembra a la mezcla de reacción de la etapa adicional de enfriar la mezcla de reacción a una temperatura inferior a aproximadamente 40°C.

45 Realización 25. El método de la realización 24 en el que después de añadir el agua y los cristales de siembra a la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se enfría a una temperatura inferior a aproximadamente 30°C.

Realización 26. El método de una cualquiera de las realizaciones 3 a 25 en el que los cristales de siembra son la Forma A polimórfica de la realización 1.

Realización 27. El método de una cualquiera de las realizaciones 3 a 25 en la que los cristales de siembra son la Forma B polimórfica de la realización 2.

Realización 27a. El método de una cualquiera de las realizaciones 3 a 27a en el que la mezcla de reacción se agita después de añadir los cristales de siembra.

Realización 27b. El método de la realización 27a en la que la mezcla de reacción se agita removiendo después de añadir los cristales de siembra.

5 Realización 28. El método descrito en el Compendio de la invención para preparar la Forma polimórfica B de la realización 2 que comprende mezclar la forma polimórfica A de la realización 1 con un disolvente que comprende un alcohol para formar una suspensión; añadir cristales de siembra de la forma polimórfica B de la suspensión; y mantener la suspensión mientras que la Forma polimórfica A se convierte en forma polimórfica B.

10 Realización 29. El método de la realización 28, en el que al menos aproximadamente el 5% en volumen (en relación con el volumen de los componentes distintos del agua en el disolvente que comprende un alcohol) de agua se añade al disolvente que comprende un alcohol.

Realización 30. El método de la realización 29 en el que al menos aproximadamente el 10% en volumen de agua se añade al disolvente que comprende un alcohol.

15 Realización 31. El método de la realización 30 en el que al menos aproximadamente el 20% en volumen de agua se añade al disolvente que comprende un alcohol.

Realización 32. El método de una cualquiera de las realizaciones 28 a 31 en el que no más de aproximadamente el 50% en volumen (en relación con el volumen de los componentes distintos del agua en el disolvente que comprende un alcohol) de agua se añade al disolvente que comprende un alcohol.

20 Realización 33. El método de la realización 32 en el que no más de aproximadamente el 40% en volumen de agua se añade al disolvente que comprende un alcohol.

Realización 34. El método de la realización 33, en el que no más de aproximadamente 30% en volumen de agua se añade al disolvente que comprende un alcohol.

Realización 35. El método de una cualquiera de las realizaciones 29 a 34 en el que el disolvente que comprende un alcohol contiene no más de aproximadamente el 5% en volumen de agua antes de añadir el agua.

25 Realización 36. El método de una cualquiera de las realizaciones 29 a 35 en el que el disolvente que comprende un alcohol que se mezcla con la forma polimórfica A se compone esencialmente de uno o más alcoholes y opcionalmente agua (y que contiene opcionalmente el compuesto 1 disuelto).

Realización 36a. El método de las realizaciones 28 a 36 en el que la suspensión consiste esencialmente en el compuesto 1 (en una o más formas sólidas o disuelto) y uno o más alcoholes, y opcionalmente agua.

30 Realización 36b. El método de una cualquiera de las realizaciones 28 a 36a en el que el alcohol se selecciona de alcoholes inferiores (p. ej. alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (incluyendo sus mezclas).

Realización 36c. El método de la realización 36b en la que el alcohol se selecciona de metanol y etanol (incluyendo sus mezclas).

Realización 36d. El método de la realización 36c en la que el alcohol es metanol. 36e realización.

35 Realización 36e. El método de una cualquiera de las realizaciones 28 a 36a en el que la suspensión consiste esencialmente en el compuesto 1 con metanol o con metanol y agua, o consiste esencialmente en una mezcla del compuesto 1 con etanol o con etanol y agua.

40 Realización 37. El método de una cualquiera de las realizaciones 28 a 36e en el que la suspensión se mantiene a una temperatura de al menos aproximadamente 20°C antes de la etapa de adición de los cristales de siembra de la forma polimórfica B y luego continuando durante la etapa de mantenimiento de la suspensión mientras la forma polimórfica A se convierte en la forma polimórfica B.

45 Realización 38. El método de la realización 37 en el que la suspensión se mantiene a una temperatura de al menos aproximadamente 30°C antes de la etapa de adición de los cristales de siembra de la forma polimórfica B y continuando después durante la etapa de mantenimiento de la suspensión mientras la Forma polimórfica A se convierte en la forma polimórfica B.

Realización 39. El método de la realización 38 en el que la suspensión se mantiene a una temperatura de al menos aproximadamente 40°C antes de la etapa de adición de los cristales de siembra de la forma polimórfica B y continuando después durante la etapa de mantenimiento de la suspensión mientras la Forma polimórfica A se convierte en la forma polimórfica B.

Realización 40. El método de la realización 39 en el que la suspensión se mantiene a una temperatura de al menos aproximadamente 50°C antes de la etapa de adición de los cristales de siembra de la Forma polimórfica B y continuando después durante la etapa de mantenimiento de la suspensión mientras la Forma polimórfica A se convierte en la forma polimórfica B.

5 Realización 41. El método de una cualquiera de las realizaciones 28 a 40 en el que la suspensión se mantiene a una temperatura de no más de aproximadamente 100°C antes de la etapa de adición de los cristales de siembra de la forma polimórfica B y continuando después durante la etapa de mantenimiento de la suspensión mientras la forma polimórfica A se convierte en la forma polimórfica B.

10 Realización 42. El método de la realización 41 en el que la suspensión se mantiene a una temperatura de no más de aproximadamente 80°C antes de la etapa de adición de los cristales de siembra de la forma polimórfica B y continuando después durante la etapa de mantenimiento de la suspensión mientras la Forma polimórfica A se convierte en la forma polimórfica B.

15 Realización 43. El método de la realización 42 en el que la suspensión se mantiene a una temperatura de no más de aproximadamente 60°C antes de la etapa de adición de los cristales de siembra de la forma polimórfica B y continuando después durante la etapa de mantenimiento de la suspensión mientras la Forma polimórfica A se convierte en la forma polimórfica B.

Realización 44. El método de una cualquiera de las realizaciones 28 a 43 en el que la suspensión se agita durante la etapa de mantenimiento de la suspensión mientras la Forma polimórfica A se convierte en la forma polimórfica B.

Realización 45. El método de la realización 44 en el que la suspensión se remueve para agitar la suspensión.

20 Realización 46. El método de una cualquiera de las realizaciones 28 a 45, que comprende además la etapa adicional de recoger la forma polimórfica B (después del mantenimiento de la suspensión mientras la Forma polimórfica A se convierte en la Forma polimórfica B).

Realización 47. Un método según cualquiera de las realizaciones 28 a 46 en el que la forma polimórfica A mezclada con el disolvente alcohólico se mezcla con la forma polimórfica B.

25 Realización 48. Una composición fungicida que comprende (a) al menos una forma sólida de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona; y (b) al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos, diluyentes sólidos y excipientes líquidos.

30 Realización 49. La composición de la realización 48 en la que el componente(a) comprende la forma polimórfica A de la realización 1.

Realización 50. La composición de la realización 48 en la que el componente (a) comprende la forma polimórfica B de la realización 2.

Realización 51. La composición de la realización 50 que comprende un excipiente líquido que forma una fase líquida continua en la que se dispersa el componente (a).

35 Realización 52. La composición de la realización 51 en el que el excipiente líquido que forma la fase líquida continua comprende agua (es decir, el excipiente líquido es un excipiente líquido acuoso).

Realización 53. La composición de la realización 52 en la que el agua es al menos aproximadamente el 50% en peso del excipiente líquido que forma la fase líquida continua.

40 Realización 54. La composición de la realización 53 en la que el agua es al menos aproximadamente el 60% en peso del excipiente líquido que forma la fase líquida continua.

Realización 55. La composición de la realización 54 en la que el agua es al menos aproximadamente el 70% en peso del excipiente líquido que forma la fase líquida continua.

Realización 56. La composición de la realización 55 en la que el agua es al menos aproximadamente el 80% en peso del excipiente líquido que forma la fase líquida continua.

45 Realización 57. La composición de la realización 56 en la que el agua es al menos aproximadamente el 90% en peso del excipiente líquido que forma la fase líquida continua.

Realización 58. La composición de una cualquiera de las realizaciones 50 a 57, que comprende:

(a) de un 1 a un 25% de la forma polimórfica B de la realización 2;

(b1) de un 50 a un 70% de agua;

## ES 2 402 113 T3

(b2) de un 0,5 a un 10% de un componente tensioactivo que tiene una propiedad dispersante; y

(c) de un 0,1 a un 5% de un componente del agente de suspensión;

en peso referido al peso total de la composición.

5 Realización 59. La composición de la realización 58 en la que el componente (b2) (es decir, el componente tensioactivo con propiedades dispersantes) comprende al menos un agente dispersante seleccionado entre el grupo que consiste en alcoholes alcoxilados, copolímeros de injerto de metacrilato de metilo, copolímeros de bloque a base de ácido poli-2-hidroxiesteárico y de polietilenglicol y copolímeros de bloque óxido de polietileno-óxido de polipropileno.

10 Realización 60. La composición de una cualquiera de las realizaciones 51 a 59 que contiene menos de un 5% en peso de compuestos orgánicos inmiscibles en agua en una fase líquida.

Realización 61. La composición de la realización 60 que contiene menos de un 1% en peso de compuestos químicos orgánicos inmiscibles en agua en una fase líquida.

Realización 62. La composición de una cualquiera de las realizaciones 51 a 61 en el que la fase líquida continua es la única fase líquida en la composición (es decir, la composición es una composición monofásica líquida).

15 Realización 63. La composición de una cualquiera de las realizaciones 52 a 57, que comprende además un componente líquido inmiscible en agua.

Realización 64. La composición de la realización 63 en la que el componente líquido inmiscible en agua está emulsionado en la fase líquida continua.

Realización 65. La composición de la realización 63 o 64, que comprende:

20 (a) de un 10 a un 25% de la forma polimórfica B de la realización 2;

(b1) de un 30 a un 50% de agua;

(b2) de un 5 a un 20% de un componente tensioactivo que tiene una propiedad dispersante, y

(c) de un 0,1 a un 5% de un componente de agente de suspensión; y

25 (d) de un 5 a un 40% del componente líquido inmiscible en agua; en peso referido al peso total de la composición.

Realización 66. La composición de la realización 65 en la que el componente(b2) (es decir, el componente tensioactivo con una propiedad dispersante) también tiene una propiedad emulsionante.

30 Realización 67. La composición de una cualquiera de las realizaciones 63 a 66 en el que el componente líquido inmiscible en agua (es decir, el componente (d)) comprende al menos una sustancia seleccionada de ésteres de glicerol de ácidos grasos, ésteres de alquilo inferior de ácidos grasos y aceites minerales.

Realización 68. La composición de la realización 67 en la que el componente (d) comprende al menos una sustancia seleccionada de ésteres metílicos de ácidos grasos y ésteres de glicerol de cadena media (C7 a C9) de ácidos grasos.

35 Realización 69. La composición de una cualquiera de las realizaciones 65 a 68 en la que el componente (b2) comprende al menos una sustancia seleccionada del grupo que consiste en dodecilbenceno sulfonatos de calcio, sulfatos amina de sebo etoxilados, tensioactivos no iónicos etoxilados (p. ej., aceite de ricino etoxilado y tristirilfenoles etoxilados), hexaésteres de ácidos grasos de sorbitol etoxilado, poliglucósidos de alquilo, copolímeros de bloque a base de ácido poli-12-hidroxiesteárico y polietilenglicol, alcoholes alcoxilados y copolímeros del bloque óxido de polietileno-óxido de polipropileno.

40 Realización 69a. La composición de una cualquiera de las realizaciones 65 a 68 en la que el componente (b2) comprende al menos una sustancia seleccionada del grupo que consiste en dodecilbenceno sulfonatos de calcio, sulfatos amina de sebo etoxilados, tensioactivos no iónicos etoxilados (p. ej., aceite de ricino etoxilado y tristirilfenoles etoxilados), copolímeros de bloque a base de ácido poli-12-hidroxiesteárico y polietilenglicol, alcoholes alcoxilados y copolímeros del bloque óxido de polietileno-óxido de polipropileno.

45 Realización 70. La composición de una cualquiera de las realizaciones 63 a 69, que comprende además un componente antiespumante en una cantidad de un 0,01% a un 5% en peso de la composición.

Realización 71. La composición de una cualquiera de las realizaciones 63 a 70 que comprende además un componente biocida en una cantidad de un 0,001% a un 1% en peso de la composición.

Realización 72. La composición de una cualquiera de las realizaciones 63 a 71, que comprende además un componente anticongelante en una cantidad de un 1% a un 10% en peso de la composición.

Realización 73. La composición de una cualquiera de las realizaciones 63 a 62, que comprende además un componente de tampón de pH en una cantidad de un 0,1% a un 10% de la composición en peso.

5 Realización 74. La composición de la realización 51 en la que el excipiente líquido que forma la fase líquida continua es inmisible en agua.

Realización 75. La composición de la realización 74 en la que la composición contiene no más de aproximadamente 10% de agua en peso.

10 Realización 76. La composición de la realización 75 en la que la composición contiene no más de aproximadamente el 5% de agua en peso.

Realización 77. La composición de una cualquiera de las realizaciones 74 a 76, que comprende:

(a) de un 1 a un 20% de la forma polimórfica B de realización 2;

(b1) de un 10 a un 60% del componente líquido inmisible en agua;

(b2) de un 2 a un 15% de un componente tensioactivo que tiene una propiedad dispersante; y

15 (c) de un 0,1 a un 10% de un componente de agente de suspensión; en peso referido al peso total de la composición.

Realización 78. La composición de la realización 77 en la que el componente (b2) (es decir, el componente tensioactivo que tiene una propiedad dispersante) también tiene una propiedad emulsionante.

20 Realización 79. La composición de la realización 77 o 78, que comprende además agua en una cantidad de desde un 0,1 a un 5% en peso.

Realización 80. La composición de una cualquiera de las realizaciones 77 a 79 en la que el componente (b1) comprende al menos una sustancia seleccionada del grupo que consiste en ésteres de glicerol de cadena media (C<sub>7</sub> a C<sub>9</sub>) de ácidos grasos, ésteres de alquilo inferior de ácidos grasos y aceites minerales.

25 Realización 81. La composición de una cualquiera de las realizaciones 77 a 80 en la que el componente (b2) comprende al menos una sustancia seleccionada del grupo que consiste en dodecilbenceno sulfonatos de calcio, sulfatos etoxilados de amina de sebo, tensioactivos no iónicos etoxilados (p. ej., aceite de ricino etoxilado y tristirilfenoles etoxilados), poliglucósidos de alquilo, hexaésteres de ácidos grasos de sorbitol etoxilado, triésteres de ácidos grasos de sorbitán y resinas alquídicas de polietilenglicol.

30 Realización 81a. La composición de una cualquiera de las realizaciones 77 a 80 en la que el componente (b2) comprende al menos una sustancia seleccionada del grupo que consiste de sulfonatos de dodecilbenceno de calcio, sulfatos amina de sebo etoxilados, tensioactivos no iónicos etoxilados (p. ej., aceite de ricino etoxilado y tristirilfenoles etoxilados) y resinas alquídicas de polietilenglicol .

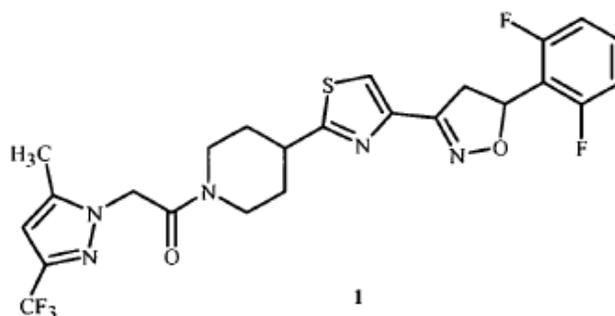
35 Realización 82. La composición de una cualquiera de las realizaciones 77 a 81 en la que el componente (c) comprende al menos una sustancia seleccionada del grupo que consiste en sílice calcinada, sílices orgánicamente modificadas y arcillas de bentonita orgánicamente modificadas.

Realización 83. La composición de una cualquiera de las realizaciones 48 a 82 en la que la composición comprende además uno o más principios activos adicionales seleccionados de fungicidas e insecticidas.

Realización 84. La composición de la realización 83 en la que uno o más principios activos adicionales están en una cantidad de 0,1 a aproximadamente 40% en peso de la composición.

40 Las realizaciones de esta invención, incluyendo las realizaciones 1 a 84 anteriores, así como cualesquiera otras formas de realización descritas en la presente memoria, se pueden combinar de cualquier manera.

compuesto **1** es 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona y tiene la siguiente estructura molecular:



La estructura molecular del compuesto **1** puede existir en forma de dos estereoisómeros distintos (es decir, enantiómeros). Sin embargo, la presente invención se refiere a una mezcla racémica del compuesto **1** que comprende cantidades iguales de los dos enantiómeros posibles.

5 Se ha descubierto ahora que el estado sólido del compuesto **1** puede prepararse en más de una forma sólida. Estas formas sólidas incluyen una forma sólida amorfa, en la que no hay ninguna orden de largo alcance en las posiciones de las moléculas (p. ej. , espumas y vidrios). Estas formas sólidas incluyen además formas cristalinas, en las que las moléculas constituyentes están dispuestas en un modelo que se repite de forma ordenada que se extiende en las tres dimensiones espaciales. El término "polimorfo" se refiere a una forma cristalina determinada de un compuesto químico que puede existir en más de una estructura cristalina (p. ej. tipo de red) en estado sólido. La expresión "polimorfos de empaquetamiento" se refiere a determinadas formas cristalinas de un compuesto que tiene diferentes empaquetamientos cristalinos. Las formas cristalinas del compuesto **1** en esta invención se refieren a realizaciones que incluyen un único polimorfo (es decir, una única forma cristalina) y a las realizaciones que incluyen una mezcla de polimorfos (es decir, diferentes formas cristalinas). Los polimorfos pueden diferir en propiedades químicas, físicas y biológicas tales como la forma cristalina, la densidad, la dureza, el color, la estabilidad química, el punto de fusión, la higroscopicidad, la capacidad de suspensión, la velocidad de disolución y la disponibilidad biológica. Un experto en la técnica apreciará que un polimorfo de compuesto **1** puede presentar efectos beneficiosos (p. ej., la idoneidad para la preparación de formulaciones útiles, mejor rendimiento biológico) en relación con otro polimorfo o una mezcla de polimorfos del compuesto **1**. Las diferencias con respecto a la estabilidad química, la capacidad de filtración, la solubilidad, la higroscopicidad, el punto de fusión, la densidad del sólido y la fluidez pueden tener un efecto significativo en el desarrollo de los métodos de producción y las formulaciones, y en la calidad y la eficacia de los agentes de tratamiento de plantas. La preparación y aislamiento de determinados polimorfos del compuesto **1** se ha logrado ahora.

25 Una forma polimorfa cristalina del compuesto **1** se denomina Forma A. Esta forma sólida no está solvatada y es racémica. La Forma A puede caracterizarse por difracción de rayos X de polvo (XRPD), análisis de la estructura por rayos X de un único cristal y calorimetría diferencial de barrido (por sus siglas en inglés, DSC).

El patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma polimórfica A de compuesto **1** se muestra en la figura 1. Los valores  $2\theta$  correspondientes están tabulados en la Tabla 1 del Ejemplo 1 de caracterización. La forma polimórfica A de compuesto **1** puede identificarse por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene al menos las posiciones de reflexión  $2\theta$

$2\theta$
13,321
17,353
17,563
19,329
22,93
24,326
25,852
26,792

La difracción de rayos X de cristal único también se puede utilizar para caracterizar la forma polimórfica A. Una descripción completa de difracción de rayos X de cristal único de la forma polimórfica A se proporciona en el Ejemplo 2 de caracterización. Los cristales de la forma polimórfica A tienen una celdilla unitaria triclinica y por lo general presentan una morfología acicular.

5 La forma polimórfica A de compuesto **1** se puede caracterizar además por Calorimetría diferencial de barrido. DSC indica que el punto de fusión de la forma polimórfica A es aproximadamente 127°C. Los detalles de un experimento de DSC se proporcionan en el Ejemplo 3 de caracterización. La forma polimórfica A es físicamente estable y no hidratada en su forma sólida pura (mostrada en el Ejemplo 4 de caracterización).

10 La forma polimórfica A de compuesto **1** se puede preparar por disolución de la forma amorfa sólida del compuesto **1** en un disolvente a temperatura ambiente (ilustrado en el ejemplo de preparación **1**) o cerca del punto de ebullición del disolvente y después se vuelve a enfriar a temperatura ambiente o inferior. Metanol, etanol o mezclas de metanol y agua son disolventes particularmente útiles para este método. La forma polimórfica A también se puede preparar directamente durante la preparación del compuesto **1** (ver ejemplos de preparación **1** y **2**).

15 Una segunda forma polimorfa cristalina del compuesto **1**, denominada Forma B, se aisló al principio en un experimento de determinación de solubilidad/MSZW (anchura de la zona metaestable) para la Forma cristalina A. (véase el Ejemplo de Preparación **3**) Esta forma sólida no está solvatada y es racémica. La forma polimórfica B puede caracterizarse por difracción de rayos X de polvo, análisis de la estructura por rayos X de cristal único y calorimetría diferencial de barrido.

20 El patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma polimórfica B de compuesto **1** se muestra en la Figura 2. Los valores  $2\theta$  correspondientes están tabulados en la Tabla 2 del Ejemplo 1 de caracterización. La forma polimórfica B del compuesto **1** puede identificarse por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene al menos las posiciones de reflexión  $2\theta$

$2\theta$
14,902
18,123
18,87
20,204
20,883
21,79
24,186
26,947

25 La difracción de rayos X de cristal único también se puede utilizar para caracterizar la forma polimórfica B. Una descripción completa de difracción de rayos X de cristal único de la forma polimórfica B se proporciona en el Ejemplo 5 de caracterización. Los cristales de la forma polimórfica B tienen una celda unidad ortorrómbica y por lo general presentan una morfología de tipo cuchilla.

30 La difracción de rayos X de cristal único muestra Formas polimórficas A y B que son polimorfos de empaquetamiento que contienen principalmente configuraciones moleculares diferentes del compuesto **1**. La Forma A contiene por lo general una configuración molecular y la Forma B normalmente se compone de una mezcla de aproximadamente 71% de una configuración y aproximadamente 29% de otra configuración. La configuración molecular menor en la Forma B se asemeja a la configuración molecular en la Forma A. La diferencia principal entre la configuración molecular principal en la Forma B y la configuración molecular en forma de A implica la rotación del enlace que une el anillo de piperidina al anillo de tiazol.

35 La forma polimórfica B del compuesto **1** también se puede caracterizar por calorimetría diferencial de barrido. DSC indica que el punto de fusión de la Forma polimórfica B es de aproximadamente 148°C. Los detalles de un experimento de DSC se proporcionan en el Ejemplo 3 de caracterización. La forma polimórfica B es físicamente estable y no hidratada en su forma sólida pura (mostrada en el Ejemplo de caracterización **4**).

La forma polimórfica B se puede preparar calentando la forma polimórfica A sólida en metanol/agua y después enfriando, añadiendo cristales de siembra de la forma polimórfica B y filtrando (Ejemplo de Preparación **4**). La forma

polimórfica B también se puede preparar directamente durante la preparación del compuesto 1 (Ejemplo de preparación 5).

La estabilidad relativa de las formas polimórficas A y B del compuesto 1 se caracterizó por calorimetría diferencial de barrido y un experimento de interconversión competitiva (véase el Ejemplo de caracterización 6). Estos experimentos apoyan la conclusión de que la forma polimórfica B es termodinámicamente más estable que la Forma polimórfica A y por lo tanto la transformación de la forma polimórfica A en la la forma polimórfica B es irreversible.

El compuesto 1 también puede existir en forma de un sólido amorfo. El patrón de XRPD para el compuesto 1 sólido amorfo no muestra señales significativas y por lo tanto se distingue fácilmente de los patrones de Formas polimórficas A y B.

La forma amorfa del compuesto 1 se puede caracterizar también por calorimetría diferencial de barrido modulado (MDSC). Como se ha descrito en el Ejemplo de caracterización 7 la temperatura de transición vítrea de una forma amorfa del compuesto 1 se determinó que era aproximadamente 68°C. La forma amorfa del compuesto 1 es estable y no hidratada en su forma pura sólida (que se muestra en el Ejemplo de caracterización 4).

La forma sólida amorfa se puede preparar por evaporación a sequedad de las soluciones que contienen el compuesto 1 en un disolvente (p. ej., espuma obtenida a partir de la concentración del disolvente cromatográfico en el ejemplo de preparación 1), enfriando el compuesto 1 fundido (obtenido por calentamiento de cualquier forma sólida por encima del punto de fusión), o secando por pulverización una solución del compuesto 1.

Como ya se ha mencionado, las Formas polimórficas A y B se pueden preparar directamente durante la preparación del compuesto 1. En el Esquema 1 se muestra un método para preparar la forma A o la Forma B polimórfica directamente a partir de materiales precursores de partida. El método implica mezclar un compuesto de Fórmula 2 y un compuesto de Fórmula 3 en presencia de un disolvente alcohólico. Cuando se completa la reacción, la mezcla se trata con una base para neutralizar el equivalente de ácido generado. La mezcla de reacción se diluye luego con agua para disolver las sales y estimular el producto a cristalizar fuera de la solución. También, los cristales de siembra del polimorfo cristalino deseado se añaden para hacer que el producto cristalice en la forma polimórfica específica.

La reacción del esquema 1 se puede realizar utilizando un ligero exceso de cualquiera de los compuestos de partida de fórmula 2 o 3. Por lo general, la relación molar del compuesto de Fórmula 2 al compuesto de Fórmula 3 se encuentra en el intervalo de aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 1:1,2. Es de destacar una relación molar de aproximadamente 1:1 (p. ej., 1,05:1). Aunque disolventes miscibles en agua (p. ej., acetona, acetonitrilo o alcoholes) generalmente funcionan bien para la reacción para preparar el compuesto 1, los disolventes alcohólicos funcionan particularmente bien tanto para la reacción que forma el compuesto 1 como para la cristalización de las Formas polimórficas A o B. Son de importancia los alcoholes inferiores (es decir, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). El metanol y el etanol son particularmente útiles para disolver los materiales de partida y estimular la cristalización limpia del producto. El grupo saliente X en el compuesto de fórmula 3 puede ser, por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, metansulfonato o trifluorometansulfonato. Cloruro, yoduro y especialmente bromuro son particularmente grupos salientes útiles para este método. Cuando X es Cl (es decir, cloruro), se puede convertir *in situ* a Br (es decir, bromuro) añadiendo un equivalente de una sal de bromuro (p. ej., bromuro de sodio, bromuro de litio o bromuro de tetrabutilamonio) a la mezcla de reacción. Los compuestos de Fórmula 2 y 3 reaccionan para formar el compuesto 1 a temperatura ambiente; sin embargo, la mezcla de reacción también se puede calentar a la temperatura de reflujo del disolvente. El calentamiento en el punto de ebullición del disolvente o cerca del mismo es particularmente útil para proporcionar una mayor velocidad de reacción. Las reacciones realizadas en el punto de ebullición del disolvente o cerca del mismo se completan en unas 0,5 horas a unas 1,5 horas.

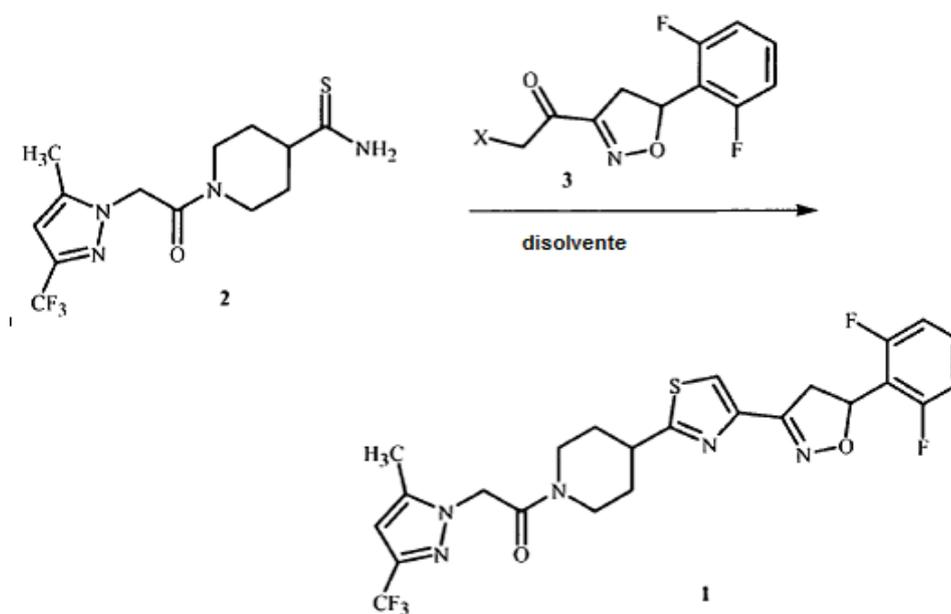
Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluye normalmente con más disolvente alcohólico (p. ej., 0,5 a 1,5 veces el volumen original de disolvente) para estimular la agitación, y a continuación se añaden la base y el agua. El disolvente alcohólico añadido posteriormente para estimular la agitación puede ser un disolvente alcohólico diferente del que se utiliza para llevar a cabo la reacción, pero el disolvente alcohólico es por lo general el mismo. La reacción forma 1 equivalente (respecto al reactivo limitante - es decir, el compuesto de Fórmula 2 o 3 que estaba en menor cantidad molar) de ácido, que en ausencia de base sería protonaría el producto de Fórmula 1. Por lo tanto, por lo general se añade al menos aproximadamente 1 equivalente de una base para neutralizar el ácido formado. Se puede añadir más de 1 equivalente de base, si bien reduce al mínimo costes y eliminación de residuos, normalmente se añade no más de aproximadamente 1,5 equivalentes de base. Para neutralizar el ácido formado se puede utilizar una amplia variedad de bases, e incluso comparativamente son adecuadas bases débiles. Son preferibles las bases solubles en agua, ya que tanto el exceso de base como de ácido conjugado formado en la neutralización del ácido son solubles en el medio de reacción que contiene agua y por lo tanto no contaminan el producto de cristalización. Los ejemplos de bases solubles en agua adecuadas incluyen sales de metales alcalinos de ácido carbónico y ácidos carboxílicos. El bicarbonato de sodio y el acetato de sodio son especialmente útiles para este método, porque son bases solubles en agua disponibles a bajo coste.

Se añade agua a la mezcla de reacción para mejorar la solubilidad de los subproductos y reducir la solubilidad del producto, favoreciendo así la cristalización limpia del polimorfo deseado. La cantidad de agua añadida varía por lo

general de un 5% a un 30% en volumen respecto a la fase líquida. Además de la base y el agua, opcionalmente se añade un agente oxidante para eliminar impurezas malolientes que contienen azufre derivadas de la tioamida de fórmula 2. Una solución acuosa de peróxido de hidrógeno es particularmente útil con este objeto. Cuando se añade peróxido de hidrógeno, la cantidad es por lo general de aproximadamente 5 a 20% molar con relación a la cantidad de tioamida de fórmula 2 utilizado en la reacción.

Después de la adición de la base y agua, la mezcla de reacción se deja enfriar a aproximadamente 15 a 25°C por debajo del punto de ebullición del disolvente, momento en el que se añaden los cristales de siembra del polimorfo deseado. El enfriamiento de la mezcla de reacción evita la disolución de los cristales de siembra antes de que puedan iniciar la cristalización del producto. Después de la adición de los cristales de siembra, la mezcla de reacción se agita preferentemente (p. ej., se remueve o se agita) para estimular la nucleación y crecimiento incipiente de cristales. La agitación se continúa opcionalmente mientras se produce la cristalización. La mezcla de reacción se enfría preferentemente entre unos 10 y unos 20°C para asegurar la cristalización completa del producto de la mezcla de reacción y facilitar la manipulación de la mezcla de reacción. La mezcla se filtra a continuación para recoger el polimorfo cristalino deseado del compuesto 1.

Esquema 1



en la que X es Cl, Br, I, OS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> u OS(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>

La forma polimórfica B puede prepararse a partir de la forma polimórfica A, porque la forma polimórfica B es la forma cristalina termodinámicamente más estable. La conversión de la forma polimórfica A en la forma polimórfica B se puede lograr mezclando la mezcla de la forma polimórfica A con un disolvente alcohólico para formar una suspensión, añadiendo cristales de siembra de la forma polimórfica B a la suspensión y manteniendo la suspensión mientras que la Forma polimórfica A se convierte en la forma polimórfica B.

Los disolventes que comprenden un alcohol funcionan bien para la conversión de la forma polimórfica A en la forma polimórfica B, porque la forma polimórfica A es algo soluble en los alcoholes, y no sólo la polaridad de alcoholes limitan la solubilidad de la Forma B, sino que la solubilidad puede reducirse más fácilmente mediante la adición de agua. Los alcoholes de bajo coste que funcionan bien para esta conversión son los alcoholes inferiores (es decir alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), a los que se puede añadir agua (por lo general hasta aproximadamente 30% en volumen). De particular interés son los alcoholes metanol y etanol. Un ejemplo de la conversión de la forma polimórfica A a la Forma B en etanol puro se describe en el experimento de interconversión competitiva del Ejemplo 6 de caracterización. La adición de agua a un disolvente que comprende un alcohol reduce la solubilidad de la Forma polimórfica B, de tal modo que permite una recuperación más completa y por lo tanto eficiente, de la Forma B de la mezcla de reacción. El incluir agua también puede aumentar la velocidad de cristalización de la forma polimórfica B. Por lo general se añade al menos aproximadamente 5% en volumen hasta aproximadamente 50% en volumen de agua en relación con el volumen de los componentes (p. ej., alcoholes) en otro disolvente distinto de agua ya en el disolvente. Por lo general, el disolvente que comprende un alcohol contiene no más de aproximadamente 5% en volumen de agua antes de añadir agua. También por lo general después de la adición de agua, el disolvente contiene aproximadamente el 5% en volumen hasta aproximadamente 33% en volumen de agua. El tiempo y la temperatura necesarios para completar la conversión de la forma polimórfica A a la forma polimórfica B están inversamente relacionados. Para la conversión de la forma polimórfica A en la forma polimórfica B la temperatura de la mezcla de reacción es por lo general de al menos aproximadamente 5°C y no más de aproximadamente 100°C.

Debido metanol y etanol normalmente hierven a temperaturas considerablemente más bajas que 100°C, cuando el disolvente contiene metanol o etanol, la temperatura no es generalmente mayor que aproximadamente 60°C. A bajas temperaturas (p. ej., 5 a 25°C) la reacción es lenta, requiriendo unas 12 a unas 48 h para completar la conversión de la forma polimórfica B. A temperaturas más altas (p. ej., 45 a 60°C) la reacción es rápida, requiriendo aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 h para completar la conversión a la forma polimórfica B. Un ejemplo de una conversión realizada en este intervalo de temperatura superior se describe en el Ejemplo de preparación 4. La finalización de la conversión se puede determinar fácilmente filtrando los sólidos de una alícuota y comparando su punto de fusión con los puntos de fusión conocidos de las Formas polimórfica A y B.

Aunque no es necesaria la adición de cristales de siembra de la forma polimórfica B para iniciar la conversión (como se ilustra en el Ejemplo de preparación 3), la adición de cristales de siembra asegura que comience la conversión sin demora y puede ayudar a acelerar la conversión. Un ejemplo de la conversión con cristales de siembra se describe en el Ejemplo de Preparación 4.

La conversión del polimorfo generalmente se beneficia de algún tipo de agitación (p. ej., revolviendo o agitando), y por lo tanto el equipo para conversión del polimorfo proporciona normalmente agitación. Particularmente al principio de la conversión del polimorfo, la cristalización de la forma polimórfica B puede acelerarse agitando la mezcla de reacción, pero la conversión se puede completar, en ausencia de agitación. El Ejemplo de Preparación 4 describe una reacción en la que la conversión se inició por agitación en presencia de cristales de siembra y se completó por enfriamiento sin agitación.

Las realizaciones de esta descripción se refieren también a mezclas de las Formas polimórficas A y B del compuesto 1. Una mezcla de Formas polimórficas A y B se pueden preparar simplemente mezclando una muestra de la forma polimórfica A con una muestra de la forma polimórfica B. Cualquier método útil para mezclar polvos es adecuado para este método. Alternativamente, las mezclas de Formas polimórficas A y B del compuesto 1 se puede preparar a partir de la forma polimórfica A aislando la mezcla de cristales después de varios períodos (determinados por el punto de fusión de alícuotas) como se describe en los procedimientos de conversión anteriormente. Este método también se puede utilizar para aumentar la cantidad de polimorfo B a partir de una mezcla de formas cristalinas polimorfas.

Sin más elaboración, se cree que un experto en la técnica utilizando la descripción anterior puede utilizar la presente invención. Los siguientes Ejemplos, por lo tanto, deben considerarse meramente ilustrativos, y no restrictivos de la descripción en modo alguno.

#### Ejemplo de preparación 1

##### Preparación del polimorfo A del compuesto 1

A una solución agitada de 2-cloro-1-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil]etanona (obtenida siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 7, etapa C, en la Publicación de Patente PCT WO 08/013925) (2,64 g, 10,2 mmol) en acetona (64 ml) se le añadió 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il] acetil]-4-piperidincarbotoamida (obtenida siguiendo el procedimiento en el ejemplo 8, etapa C, en la publicación de patente PCT WO 08/013925) (3,40 g, 10,2 mmol) y bromuro de sodio (1,57 g, 15,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y después se trató con bicarbonato de sodio sólido (0,92 g, 11,0 mmol) durante 30 minutos. La mezcla se concentró, y el residuo se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el producto de reacción en bruto en forma de aceite. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (120 g) utilizando 50 a 100% de acetato de etilo en hexanos como eluyente para dar el producto en forma de espuma sólida. La espuma vítrea se recogió en metanol a temperatura ambiente, de la que cristalizó el producto en forma de agujas (2,0 g, p.f. 127-130°C).

#### Ejemplo de preparación 2

##### Otra preparación del polimorfo A del compuesto 1

A una solución de 2-bromo-1-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil]etanona (obtenido siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 12, etapa E, en la publicación de patente PCT WO 08/013925) (192 g, 0,63 mol) en metanol (500 ml) se añadió 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidincarbotoamida (obtenido siguiendo el procedimiento en el ejemplo 8, etapa C, en la publicación de patente PCT WO 08/013925) (220 g, 0,66 mol), y la mezcla de reacción se agitó mecánicamente a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Los sólidos se disolvieron poco a poco y la mezcla de reacción se calentó a 42°C. La mezcla de reacción se calentó a 48°C durante 1,5 h, y después se retiró la fuente de calor para permitir que la mezcla de reacción se enfriase. Se añadió metanol (1 l) a la mezcla de reacción, seguido de la adición gota a gota de una solución de acetato de sodio (54 g, 0,66 mol) en agua (120 ml) y peróxido de hidrógeno acuoso (7 g de 35% en peso). La mezcla de reacción se calentó a 50°C, y se añadió agua (80 ml) gota a gota, seguido por la eliminación de la fuente de calor externa. Una vez que la mezcla de reacción se hubo enfriado a 38°C y se volvió turbia, se añadieron cristales de siembra de la forma polimórfica A. Una suspensión espesa se formó poco a poco cuando la mezcla se enfrió a aproximadamente 34°C. La suspensión se enfrió a continuación externamente a 20°C. Los sólidos se recogieron por filtración, se

lavaron con metanol/agua (2:1 en volumen) y se secaron al vacío a 50°C para dar 264 g de la forma polimórfica A del compuesto **1** en forma de sólido blanco (p.f. 125-128°C).

#### Ejemplo de preparación 3

Preparación original de polimorfo B procedente de polimorfo A

5 Se utilizó un método politérmico para medir la solubilidad y la anchura de la zona metaestable (por sus siglas en inglés, MSZW) de la forma polimórfica A. Un reactor de laboratorio controlado LARA™ con una sonda de turbidez se utilizó para detectar la desaparición de los sólidos durante los ensayos de disolución y el comienzo de la cristalización durante experimentos de enfriamiento sucesivos. Una cantidad conocida de la forma polimórfica A (7,2 g o 5,4 g) se cargó en un recipiente enfriado previamente que contenía 250 ml de metanol/agua (3:1 en volumen).  
10 Las suspensiones se agitaron continuamente a 400 rpm. Se aplicaron dos perfiles de calentamiento de 5°C a 60°C y de enfriamiento de 60°C a 5°C a 0,40 y 0,75°C/min. Se utilizaron cambios de densidad óptica detectados por transmitancia de la luz para rastrear la disolución y cristalización del material durante este ciclo de temperatura. Se hicieron ajustes de concentración variando la cantidad de forma polimórfica A añadida a un volumen fijo de disolvente.

15 Se obtuvieron perfiles de disolución/cristalización (% de transmitancia frente a temperatura) a las dos concentraciones (29 mg/ml y 21 mg/ml). Los perfiles de segundas series eran atípicos de la de la forma polimórfica A sólida original. Los sólidos resultantes aislados por filtración a partir de ambos experimentos mostraron patrones de XRPD que no eran característicos de la forma polimórfica A. Esta nueva forma sólida del compuesto **1** se caracterizó más por análisis de rayos X de cristal único y calorimetría diferencial de barrido y se determinó que era un nuevo polimorfo (Forma B).  
20

#### Ejemplo de preparación 4

Preparación del polimorfo B del compuesto **1** a partir de polimorfo A

25 La forma polimórfica A de compuesto **1** (210 g) se combinó con metanol (1,5 l) en un matraz Morton equipado con agitación magnética y se calentó a 60°C. Se añadió agua (150 ml) durante 30 minutos mientras la mezcla se mantenía a 55-60°C, y después se añadieron a la mezcla cristales de siembra de la forma polimórfica B (10 g). La temperatura se mantuvo a 55°C durante 20 minutos tiempo durante el cual se diluyó la suspensión. La mezcla se transfirió a un matraz Erlenmeyer y se dejó en reposo a aproximadamente 45°C durante 15 minutos. La suspensión se filtró y el filtrado se devolvió al matraz Morton. El sólido recogido se lavó con 2 x 100 ml de metanol/agua (4:1 en volumen), y los lavados se devolvieron al matraz Morton. El sólido húmedo se secó en una estufa de vacío a 60°C.  
30 El filtrado y los lavados en el matraz Morton se volvió a calentar a 55°C y se añadió la la Forma A polimórfica (200 g). El procedimiento se repitió con esta mezcla y dos veces más con porciones adicionales de la forma polimórfica A, para dar un total de 840 g de la forma polimórfica B que funde entre 146 y 148°C.

#### Ejemplo de preparación 5

Preparación del polimorfo B del compuesto **1**

35 A una solución de 2-bromo-1-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil]etanona (obtenida siguiendo un procedimiento similar al del ejemplo 12, etapa E, en la Publicación de Patente PCT WO 08/013925) (12 g, 40 mmol) en metanol (45 ml) se le añadió 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il] acetil]-4-piperidincarbotoamida (obtenida siguiendo el procedimiento en el ejemplo 8, etapa C, en la publicación de patente PCT WO 08/013925) (14 g, 42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó magnéticamente a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 55°C durante 30 minutos y se mantuvo a esa temperatura durante 30 minutos más. Se añadió metanol (45 ml), seguido de una solución acuosa de acetato de sodio (3,5 g en 8 ml). La mezcla se enfrió a 50°C, y se añadió agua (6,5 ml) gota a gota. Cuando la masa de reacción se volvió turbia, se añadieron cristales de siembra de la forma polimórfica B, y la mezcla se dejó enfriar a 47°C, a cuya temperatura la cristalización comenzó a ocurrir. Se añadió más agua (18,5 ml), y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después a 10°C con enfriamiento externo (baño de hielo). La suspensión se filtró y los sólidos se lavaron con 50% de metanol/agua (2 x 10 ml). Una vez se secó el sólido al aire durante 2 horas se determinó el punto de fusión (140-145°C). El intervalo de fusión amplio sugirió la presencia de alguna forma polimórfica A, por lo que el sólido se volvió a poner en suspensión en metanol/agua 3:1 (120 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se recogió por filtración, se lavó con 50% de metanol/agua (2 x 10 ml) y se secó al aire durante 1 hora y en una estufa de vacío a 50°C durante 18 horas. El sólido blanco resultante (20 g) tenía un punto de fusión definido (143-145°C) coherente con la forma polimórfica B.  
50

#### Ejemplo de caracterización 1

Experimentos de difracción de rayos X de polvo

55 Se utilizó polvo de difracción de rayos X para identificar las fases cristalizadas de ambas Formas polimórficas A y B del compuesto **1**. Para caracterizar las Formas polimórficas A y B, se obtuvieron datos con un difractómetro de polvo

5

automático Philips X'PERT modelo 3040. Las muestras a temperatura ambiente se llevaron a cabo en modo discontinuo con un cambiador de muestras multi-posición modelo PW 1775 o modelo PW 3065. El difractor estaba equipado con una rendija variable automática, un detector de estado sólido X'Celerator y un filtro de níquel. La radiación fue Cu ( $K\alpha$ ), 45 kV, 40 mA. Las muestras eran polvos envasados en un envase de muestra de aluminio. Los datos se recogieron en ángulos  $2\theta$  de 2 a 60 grados utilizando una exploración continua con un tamaño de paso equivalente de 0,03 grados y un tiempo de recuento de 2,0 segundos por paso. Se utilizó el programa informático MDI/Jade con la base de datos del Comité Internacional para la difracción para la identificación de fases y la comparación de patrones de difracción de las muestras con las de los materiales de referencia.

Tabla 1

Rayos X de $2\theta$ máximos para polimorfo A del compuesto 1						
$2\theta$	$2\theta$	$2\theta$	$2\theta$	$2\theta$	$2\theta$	$2\theta$
4,595	17,563	22,116	29,924	35,937	43,67	51,904
8,773	18,104	22,684	30,388	36,409	43,974	52,962
9,145	18,366	22,93	30,841	37,348	44,624	54,268
10,293	18,69	23,621	31,306	37,691	45,533	54,447
13,321	18,996	24,326	31,692	39,028	46,661	55,353
13,701	19,329	25,852	32,109	39,771	47,5	56,401
14,685	19,81	26,792	32,565	40,441	48,63	56,938
15,515	20,118	27,412	33,302	41,083	49,556	58,087
15,99	20,717	28,087	34,131	41,66	49,834	58,507
17,086	21,194	28,583	34,53	41,887	50,646	59,265
17,353	21,615	29,331	35,246	42,609	51,198	

10

Tabla 2

Rayos X de $2\theta$ máximos para polimorfo B del compuesto 1						
$2\theta$	$2\theta$	$2\theta$	$2\theta$	$2\theta$	$2\theta$	$2\theta$
9,594	19,208	25,807	32,145	38,355	47,204	55,279
13,01	19,508	26,208	32,756	39,081	47,776	56,395
14,081	20,204	26,947	33,513	40,615	48,547	57,101
14,489	20,883	27,413	33,825	41,416	48,95	58,479
14,902	21,79	27,814	34,388	41,932	49,669	58,931
15,931	22,718	28,255	35,201	42,515	50,814	
16,1	23,328	29,127	35,389	43,308	51,403	
16,998	24,186	29,318	36,264	43,853	52,479	
17,503	24,422	29,891	36,728	44,416	53,151	
18,123	25,224	30,651	37,039	46,234	54,347	
18,87	25,469	31,492	37,469	46,564	54,903	

## Ejemplo de caracterización 2

## Difracción de rayos X de cristal único para la forma polimórfica A

Una aguja incolora de la forma polimórfica A del compuesto 1 que tiene unas dimensiones aproximadas de 0,56 x 0,13 x 0,04 mm se montó en una fibra de vidrio en una orientación aleatoria. El examen preliminar y los datos de la recolección se realizaron con radiación  $K_{\alpha}$  de Mo ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ) en un difractómetro Nonius KappaCCD equipado con un cristal de grafito y monocromador de haz incidente. Se realizaron mejoras en una terminal informática que ejecuta el programa de SHELX97 en un sistema operativo LINUX. Las constantes de la celda y una matriz de orientación para la recogida de datos se obtuvieron por mejora de los mínimos cuadrados utilizando los ángulos de ajuste de 16278 reflexiones en el intervalo de  $2^{\circ} < \theta < 27^{\circ}$ . La mosaicidad mejorada de Denzo/SCALEPACK es de  $0,68^{\circ}$  lo que indica una calidad cristalina moderada. El programa XPREP determinó el grupo espacial. No hubo ausencias sistemáticas, y se determinó que el grupo espacial era P -1 ( $n^{\circ} 2$ ). Los datos se recogieron para un valor máximo  $2\theta$  de  $54,9^{\circ}$ , a una temperatura de  $150 \pm 1^{\circ}\text{K}$ .

Se determinaron los parámetros de las celdas triclínicas y el volumen calculado que resultaron ser:  $a = 6,2489(2) \text{ \AA}$ ,  $b = 10,0340(5) \text{ \AA}$ ,  $c = 19,2458(10) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 83,1638(18)^{\circ}$ ,  $\beta = 88,2845(19)^{\circ}$ ,  $\gamma = 85,174(3)^{\circ}$ ,  $V = 1193,67(9) \text{ \AA}^3$ . El peso molecular del compuesto 1 es  $539,53 \text{ g mol}^{-1}$ . Con  $Z = 2$ , se calculó que la densidad resultante resultó ser  $1,501 \text{ g cm}^{-3}$ . El grupo espacial se determinó como P -1 ( $n^{\circ} 2$ ). La estructura cristalina de la Forma A adopta un grupo espacial centrosimétrico, a pesar de la presencia de un centro quiral en C22. El grupo espacial no quiral se produce porque la Forma A cristaliza en forma de racemato con capas alternas de configuraciones moleculares R y S absolutas. El compuesto 1 adopta una configuración única en esta forma polimórfica. Los datos de rayos X de cristal único se listan en las Tablas 3 y 4. Las coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) y los parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes ( $\text{A}^2 \times 10^3$ ) se enumeran y U (eq) se define como un tercio de la señal del tensor Uij ortogonalizado. Las desviaciones estándar estimadas se muestran entre paréntesis.

Tabla 3

Coordenadas atómicas y sus desviaciones estándar estimadas para la forma polimórfica A				
Átomo	$\underline{x}$	$\underline{y}$	$\underline{z}$	U (eq)
S15	0,08617(10)	0,07506(6)	0,09057(3)	0,02888(19)
F1	0,6509(2)	0,12563(19)	-0,47798(9)	0,0562(6)
F2	0,5325(3)	0,33158(18)	-0,50243(9)	0,0545(6)
F3	0,3923(3)	0,17644(19)	-0,54884(8)	0,0505(6)
F25	-1,1151(2)	0,24418(15)	0,31793(8)	0,0404(5)
F29	-0,4850(2)	0,46381(15)	0,26681(8)	0,0358(4)
O7	0,4288(3)	0,13635(17)	-0,22611(9)	0,0327(5)
O21	-0,7571(3)	0,38682(18)	0,16391(9)	0,0309(5)
N1	0,1681(3)	0,2291(2)	-0,33351(10)	0,0251(6)
N2	0,3275(3)	0,2679(2)	-0,37866(10)	0,0280(6)
N8	0,3129(3)	0,2991(2)	-0,15860(10)	0,0248(5)
N18	-0,1609(3)	0,29174(19)	0,06342(10)	0,0235(5)
N20	-0,5695(3)	0,3651(2)	0,12246(10)	0,0263(6)
C3	0,3141(4)	0,1919(3)	-0,43008(13)	0,0269(7)
C4	0,1495(4)	0,1056(3)	-0,41880(14)	0,0312(8)
C5	0,0568(4)	0,1321(2)	-0,35583(13)	0,0270(7)

ES 2 402 113 T3

Coordenadas atómicas y sus desviaciones estándar estimadas para la forma polimórfica A				
Átomo	x	y	z	U (eq)
C6	0,1402(4)	0,2931(3)	-0,27018(13)	0,0266(7)
C7	0,3078(4)	0,2355(2)	-0,21600(12)	0,0235(6)
C9	0,1545(4)	0,4054(3)	-0,13909(14)	0,0262(7)
C10	0,0191(4)	0,3496(3)	-0,07777(13)	0,0229(7)
C11	0,1587(4)	0,2908(3)	-0,01565(13)	0,0234(7)
C12	0,3373(4)	0,1893(3)	-0,03802(14)	0,0273(7)
C13	0,4610(4)	0,2492(3)	-0,10195(14)	0,0282(8)
C14	0,0194(4)	0,2315(2)	0,04337(12)	0,0232(7)
C16	-0,1423(4)	0,0948(3)	0,14017(13)	0,0261(7)
C17	-0,2532(4)	0,2142(2)	0,11896(12)	0,0228(6)
C19	-0,4565(4)	0,2613(2)	0,15104(12)	0,0230(6)
C22	-0,7599(4)	0,2817(3)	0,22422(13)	0,0257(7)
C23	-0,5472(4)	0,1960(3)	0,21838(14)	0,0266(7)
C24	-0,7990(4)	0,3514(2)	0,28886(12)	0,0239(6)
C25	-0,9766(4)	0,3342(2)	0,33245(13)	0,0273(7)
C26	-1,0239(4)	0,4035(3)	0,38979(14)	0,0350(8)
C27	-0,8830(5)	0,4950(3)	0,40448(14)	0,0355(8)
C28	-0,6995(5)	0,5157(3)	0,36317(14)	0,0334(8)
C29	-0,6646(4)	0,4439(3)	0,30746(13)	0,0271(7)
C31	0,4699(4)	0,2064(3)	-0,48928(14)	0,0347(8)
C51	-0,1311(5)	0,0752(3)	-0,31645(17)	0,0377(9)

Tabla 4

Coordenadas del hidrógeno y sus desviaciones estándar estimadas para la forma polimórfica A				
Átomo	x	y	z	U (eq)
H4	0,106(4)	0,044(3)	-0,4467(14)	0,038(8)
H11	0,232(4)	0,363(3)	-0,0003(13)	0,028(7)
H16	-0,185(4)(4)	0,029(2)	0,1774(13)	0,026(6)
H22	-0,883(4)	0,227(2)	0,2185(12)	0,024(6)
H26	-1,159(4)	0,391(3)	0,4176(14)	0,039(8)

Coordenadas del hidrógeno y sus desviaciones estándar estimadas para la forma polimórfica A				
Átomo	x	y	z	U (eq)
H27	-0,914(4)	0,543(3)	0,4446(15)	0,043(8)
H28	-0,601(4)	0,573(3)	0,3733(15)	0,044(9)
H62	-0,004(4)	0,280(2)	-0,2527(12)	0,025(6)
H71	0,149(4)	0,389(3)	-0,2825(12)	0,024(6)
H91	0,236(4)	0,479(3)	-0,1279(13)	0,035(7)
H92	0,066(4)	0,440(29)	-0,1789(13)	0,027(7)
H101	-0,087(4)	0,419(3)	-0,0644(13)	0,030(7)
H102	-0,066(4)	0,279(2)	-0,0938(12)	0,020(6)
H121	0,442(4)	0,164(2)	0,0000(13)	0,027(7)
H122	0,274(4)	0,108(3)	-0,0494(13)	0,030(7)
H131	0,535(4)	0,331(3)	-0,0894(14)	0,037(7)
H132	0,566(3)	0,184(2)	-0,1181(11)	0,013(5)
H231	-0,451(4)	0,201(2)	0,2570(13)	0,025(7)
H232	-0,570(4)	0,098(3)	0,2172(13)	0,031(7)
H51A	-0,098(5)	0,037(3)	-0,2691(17)	0,051(9)
H51B	-0,245(5)	0,143(3)	-0,3110(15)	0,054(9)
H51C	-0,179(5)	0,005(3)	-0,3431(17)	0,059(10)

## Ejemplo de caracterización 3

## Experimentos de calorimetría diferencial de barrido

5 Se realizó calorimetría diferencial de barrido en un calorímetro diferencial de barrido Thermal Analysis Q2000. Se colocó una muestra (2,3 mg) en un cazo DSC de aluminio. La celda de la muestra se calentó bajo una purga de nitrógeno a 10°C/minuto. Se utilizó metal indio como patrón de calibración.

Se observó que la curva de DSC para la forma polimórfica A del compuesto **1** presenta una fuerte endotermia, confirmada a medida que se funde por termomicroscopia, con una temperatura de inicio a 120°C (máxima señal en 127°C). El calor de fusión se determinó a 63 J/g.

10 La curva de DSC para la forma polimórfica B de compuesto **1** se observó que presenta una fuerte endotermia, confirmada a medida que se funde por termomicroscopia, con una temperatura de inicio a 144°C (máxima señal en 148°C). El calor de fusión se determinó a 82 J/g.

## Ejemplo 4 de caracterización

Experimentos de estabilidad para las formas sólidas de compuesto **1**

15 Se caracterizó la estabilidad física de la forma polimórfica A. Muestras de la forma A mantenidas a 40, 60 y 80°C durante 4 días se mantuvieron inalteradas por XRPD. Las muestras de la forma A expuestas a 53, 75 y 85% de humedad relativa a temperatura ambiente (10 días) estaban también inalteradas, tal como se determina por XRPD.

Se caracterizó la estabilidad física de la forma polimórfica B. Las muestras de la Forma B mantenidas a 40°C y 25°C durante 4 días mantuvieron inalteradas por XRPD. Las muestras de la Forma B expuestas a 85% de humedad relativa a temperatura ambiente (10 días) eran también inalteradas, tal como se determina por XRPD.

5 Se caracterizó la estabilidad física de la material amorfo. Muestras del compuesto 1 amorfo expuestas a temperaturas elevadas (60, 80 y 100°C) y humedades (75 y 85% de humedad relativa) durante 10 a 12 días se mantuvieron inalteradas por XRPD. Esto indica que el sólido amorfo es físicamente estable en estas condiciones.

Ejemplo de caracterización 5

Difracción de Rayos X de cristal único para la forma polimórfica B

10 Una placa rectangular de la forma polimórfica B del compuesto 1 que tiene unas dimensiones aproximadas de 0,20 x 0,09 x 0,02 mm se montó en una fibra de vidrio en una orientación aleatoria. El examen preliminar y la colección de datos se realizaron con radiación  $K_{\alpha}$  de Mo ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ) en un espectrómetro Bruker Apex-II CCD difractor equipado con un cristal de grafito y monocromador de haz incidente. Se realizaron mejoras en una terminal informática que ejecuta el programa de SHELX97 en un sistema operativo LINUX. Las constantes de la celda y una matriz de orientación para la recolección de datos se obtuvieron a partir de la mejora de los mínimos cuadrados utilizando los ángulos de ajuste de 16.001 reflexiones en el intervalo de  $1,63^{\circ} < \theta < 24,15^{\circ}$ . Los datos se integraron utilizando el programa SAINT. El grupo espacial se determinó por el programa XPREP. El grupo espacial se determinó resultando ser Pbc<sub>a</sub> ( $n^{\circ} 2$ ) en base a las ausencias sistemáticas. Los datos se recogieron a un valor  $2\theta$  máximo de  $48,30^{\circ}$ , a una temperatura de  $173 \pm 1^{\circ}\text{K}$ .

20 Los parámetros de las celdas ortorrómbicas y el volumen calculado se determinaron resultando ser:  $a = 13,434(3) \text{ \AA}$ ,  $b = 14,661(3) \text{ \AA}$ ,  $c = 24,237(5) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90^{\circ}$ ,  $\beta = 90^{\circ}$ ,  $\gamma = 90^{\circ}$ ,  $V = 4773,5 (17) \text{ \AA}^3$ . El peso molecular del compuesto 1 es  $539,53 \text{ g mol}^{-1}$ . Con  $Z = 8$  la densidad resultante se calculó resultando ser  $1,501 \text{ g cm}^{-3}$ . El grupo espacial se determinó resultando ser Pbc<sub>a</sub>. La estructura cristalina de la forma polimórfica B adopta un grupo espacial céntrico congruente para un racemato. Un extremo de la molécula está desordenado. El compuesto 1 adopta dos configuraciones diferentes en este polimorfo (una configuración en 71% de abundancia y otro en 29% de abundancia). Los datos de rayos X de cristal único se lista en las Tablas 5 y 6. Obsérvese que los átomos están numerados de manera diferente que para la forma polimórfica A (p. ej., el centro quiral en el que el anillo de isoxazolina se une al anillo difluorofenilo es C18 en la Forma B y C22 en la Forma A). Las coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) están enumeran y U(eq) se define como un tercio de la señal del tensor Uij ortogonalizado. Las desviaciones estándar estimadas se muestran entre paréntesis.

30

Tabla 5

Coordenadas atómicas y sus desviaciones estándar estimadas para la forma polimórfica B				
Átomo	$x$	$y$	$z$	U (eq)
S(1)	4497(1)	1123(1)	3429(1)	45(1)
O(1)	4707(3)	5575(3)	4272(2)	52(1)
F(1)	6512(3)	8851(2)	5106(2)	68(1)
N(1)	6152(3)	6775(3)	4036(2)	34(1)
C(1)	5888(4)	8118(4)	4318(2)	36(2)
F(2)	6022(3)	9684(2)	4436(1)	64(1)
N(2)	6265(3)	7323(3)	4485(2)	34(1)
C(2)	5540(4)	8080(4)	3775(2)	37(1)
F(3)	4960(3)	8975(2)	4944(2)	71(1)
N(3)	5673(3)	4324(3)	4220(2)	40(1)
C(3)	5711(4)	7204(4)	3604(2)	36(1)
N(4)	6402(3)	1167(3)	3370(2)	37(1)

ES 2 402 113 T3

Coordenadas atómicas y sus desviaciones estándar estimadas para la forma polimórfica B				
Átomo	x	y	z	U (eq)
C(4)	5840(5)	8899(4)	4695(3)	47(2)
N(5)	7714(4)	-85(3)	2816(2)	57(2)
C(5)	5497(5)	6720(4)	3078(2)	53(2)
C(6)	6429(4)	5818(3)	4073(2)	39(2)
C(7)	5518(4)	5224(4)	4200(2)	36(1)
C(8)	6633(4)	3874(4)	4154(2)	44(2)
C(9)	6529(4)	3061(3)	3759(2)	38(2)
C(10)	5748(4)	2392(3)	3965(2)	33(1)
C(11)	4759(4)	2905(4)	4046(2)	41(2)
C(12)	4898(4)	3719(4)	4427(2)	42(2)
C(13)	5651(4)	1587(3)	3591(2)	34(1)
C(14)	6073(4)	443(4)	3044(2)	39(2)
C(15)	5070(4)	328(4)	3032(2)	40(2)
C(16)	6758(4)	-148(5)	2759(2)	55(2)
O(2)	8210(3)	-832(3)	2759(2)	31(1)
C(17)	6468(5)	-985(5)	2423(3)	41(2)
C(18)	7448(5)	-1473(5)	2325(3)	35(2)
C(19)	7691(6)	-1711(6)	1742(3)	27(2)
C(20)	7695(6)	-1087(5)	1315(3)	32(2)
C(21)	7878(8)	-1279(8)	775(5)	54(3)
C(22)	8032(7)	-2083(8)	631(4)	56(3)
C(23)	8080(8)	-2831(8)	992(4)	46(3)
C(24)	7899(6)	-2598(7)	1563(3)	37(2)
F(4)	7507(3)	-199(3)	1453(2)	50(2)
F(5)	7894(3)	-3249(3)	1975(2)	55(2)
O(2')	8096(9)	-369(10)	2270(6)	51(4)
C(17')	6361(10)	-510(12)	2161(7)	25(5)
C(18')	7349(12)	-517(12)	1837(7)	48(6)
C(19')	7621(15)	-1409(10)	1565(6)	29(6)

ES 2 402 113 T3

Coordenadas atómicas y sus desviaciones estándar estimadas para la forma polimórfica B				
Átomo	x	y	z	U (eq)
C(20')	7696(15)	-2233(12)	1832(7)	37(6)
C(21')	7952(15)	-3081(13)	1631(9)	39(6)
C(22')	8094(15)	-3067(12)	1146(8)	24(6)
C(23')	8102(12)	-2381(10)	746(7)	8(4)
C(24')	7820(20)	-1482(13)	992(8)	69(10)
F(4')	7558(10)	-2236(10)	2390(5)	79(5)
F(5')	7714(10)	-679(10)	714(5)	77(5)

Tabla 6

Coordenadas de hidrógeno para la forma polimórfica B				
Átomo	x	y	z	U (eq)
H(2A)	5252	8550	3573	45
H(5A)	6109	6499	2922	80
H(5B)	5185	7132	2824	80
H(5C)	5061	6214	3149	80
H(6A)	6922	5740	4361	47
H(6B)	6724	5625	3727	47
H(8A)	6870	3664	4509	53
H(8B)	7114	4304	4007	53
H(9A)	6343	3280	3396	46
H(9B)	7165	2752	3727	46
H(10A)	5964	2169	4327	39
H(11A)	4514	3113	3691	49
H(11B)	4268	2494	4202	49
H(12A)	4276	4052	4456	50
H(12B)	5077	3506	4793	50
H(15A)	4742	-124	2833	49
H(17A)	6010	-1369	2627	49
H(17B)	6161	-810	2077	49
H(18A)	7466	-2028	2550	42

Coordenadas de hidrógeno para la forma polimórfica B				
Átomo	x	y	z	U (eq)
H(21A)	7889	-812	517	65
H(22A)	8121	-2195	256	67
H(23A)	8216	-3422	875	55
H(17C)	6071	-1114	2186	29
H(17D)	5881	-94	1999	29
H(18B)	7363	-19	1568	58
H(21B)	8006	-3601	1848	47
H(22B)	8230	-3641	1002	29
H(23B)	8260	-2472	377	9

## Ejemplo de caracterización 6

## Experimentos de estabilidad relativa para la Forma A y la Forma B polimórficas

5 La estabilidad relativa de las formas polimórficas A y B del compuesto **1** se caracterizó con calorimetría diferencial de barrido y un experimento de interconversión competitiva. Las transiciones de fase de sólidos pueden ser termodinámicamente reversibles o irreversibles. Polimorfos cristalinos que transforman reversiblemente a una temperatura de transición específica ( $T_{tr}$ ) se denominan polimorfos enantiótopos. Si los polimorfos cristalinos no son interconvertibles, el sistema es monótopo (es decir, un polimorfo es termodinámicamente estable con respecto a otro en todo el intervalo de temperaturas hasta la fusión). La relación entre las formas se puede determinar mediante la aplicación de la regla de calor de fusión (Burger, A.; Ramberger, R. *Mikrochim. Acta [Wein]*, **1979** II, 259-271). La regla establece que si la forma de punto de fusión más alto tiene el calor de fusión inferior, entonces las dos formas son enantiótopas. De lo contrario, son monótopas. Sobre la base de esta regla, los datos de DSC (medidos en el Ejemplo de caracterización 3) demuestran que la forma polimórfica A (p.f. ~ 120°C,  $\Delta H_f = 64$  J/g) y la forma polimórfica B (p.f. ~ 144 °C,  $\Delta H_f = 82$  J/g) están relacionadas al ser monótopas. Más específicamente, la forma polimórfica B es la forma más estable en todo el intervalo de temperatura hasta la fusión.

15 Para apoyar esta conclusión, se efectúa un experimento de interconversión competitiva entre las Formas polimórficas A y B en etanol a temperatura ambiente. Cantidades iguales de las Formas A y B se añadieron a etanol saturado y la suspensión se agitó continuamente durante 4 días. Los sólidos se recuperaron por filtración a vacío y se identificaron por XRPD como la forma polimórfica B. Esto indica que la forma polimórfica B es más estable que la forma polimórfica A en estas condiciones, de acuerdo con la predicción a partir de los datos de DSC para las Formas polimórficas A y B.

## Ejemplo de caracterización 7

## Experimento de Calorimetría diferencial de barrido modulada

25 La calorimetría diferencial de barrido modulada se realizó en un calorímetro de barrido diferencial TA Instruments 2920 equipado con un sistema de enfriamiento refrigerado (RCS). El compuesto **1** (4,4 mg) se colocó en un cazo de aluminio DSC. Las mediciones de temperatura y de capacidad calorífica se calibraron usando metal indio y zafiro como patrones de calibración, respectivamente. La temperatura de transición vítrea se determinó que resultó ser de aproximadamente 68°C de la media altura/inflexión del cambio de paso en el flujo de calor reversible frente a la curva de temperatura.

## Formulación/Utilidad

30 Una forma sólida de compuesto **1** se utilizará generalmente como principio activo fungicida en una composición, es decir, formulación con al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos, diluyentes sólidos y excipientes líquidos (es decir, los líquidos que llevan el principio activo y posiblemente otros ingredientes, también denominados diluyentes líquidos). La formulación o ingredientes de la composición se seleccionan para que sean coherentes con las propiedades físicas del principio activo, el modo de aplicación y los factores ambientales como el tipo de suelo, humedad y temperatura.

Las formulaciones útiles de los principios activos fungicidas generalmente incluyen tanto composiciones líquidas y sólidas. Las composiciones líquidas incluyen soluciones (p. ej., concentrados emulsionables), emulsiones (incluyendo microemulsiones), dispersiones y suspensiones, y las combinaciones de estas formas (p. ej., suspo-emulsiones). El término "suspensión" se refiere en particular a una dispersión de partículas que se ha estabilizado por adición de un aditivo químico para reducir al mínimo o interrumpir la sedimentación del principio activo. En una dispersión o suspensión de partículas (p. ej., concentrado en suspensión acuosa y formulaciones de dispersión en aceite), un excipiente líquido forma una fase líquida continua en la que las partículas (p. ej., de una forma sólida de compuesto 1) se dispersan o se ponen en suspensión. En una composición que combina una suspensión o dispersión de partículas con una emulsión que contiene un segundo líquido (inmiscible) (p. ej., una formulación en suspo-emulsión), un excipiente líquido forma una fase líquida continua en la que no sólo las partículas están en suspensión sino también las gotitas (es decir, fase líquida discontinua) del segundo líquido están emulsionadas.

Las dispersiones y suspensiones pueden ser acuosas (es decir, que contienen principalmente agua como excipiente líquido) o no acuosas (es decir, que comprenden compuestos orgánicos inmiscibles en agua, mencionados comúnmente como "aceite", como excipiente líquido) según la naturaleza del excipiente líquido que forma la fase líquida continua. Los tipos generales de composiciones líquidas acuosas incluyen concentrados solubles, concentrados en suspensión, suspensiones de cápsulas, emulsiones concentradas, microemulsiones y suspo-emulsiones. Así, en las suspo-emulsiones el excipiente líquido que forma la fase líquida continua es acuoso (es decir, contiene agua como su componente principal) y un componente líquido inmiscible en agua se emulsiona en el excipiente líquido acuoso. Los tipos generales de composiciones líquidas no acuosas incluyen concentrados emulsionables, concentrados micro-emulsionables, concentrados dispersables y dispersiones de aceite. Los concentrados en suspensión contienen partículas dispersas en una fase líquida continua y existe en forma de dispersiones de partículas además de agua. Las suspo-emulsiones y las dispersiones en aceite forman ambas dispersiones de partículas y emulsiones que coexisten además del agua, donde una o más de estas fases pueden contener principio activo. (En las presentes composiciones, las dispersiones de partículas comprenden una forma sólida del compuesto 1).

Los tipos generales de composiciones sólidas incluyen polvos finos, polvos, gránulos, bolitas, perlas, pastillas, comprimidos, películas rellenas (incluidos los recubrimientos de semillas) y similares, que pueden ser dispersables en agua ("humectable") o solubles en agua. Películas y recubrimientos formados a partir de líquidos formadores de película son particularmente útiles para el tratamiento de semillas, además de tener aplicaciones en otros tipos de formulación tanto líquidas como sólidas en general. Los principios activos pueden estar encapsulados (inclusive micro-encapsulados) y formarse además en una suspensión líquida o dispersión o en una formulación sólida, para proteger el principio activo o controlar o liberar con retardo el principio activo en la aplicación a la diana. Alternativamente, la formulación entera, incluyendo el principio activo, se puede encapsular (o "revestir"). La encapsulación también puede controlar o liberar con retardo el principio activo. Se pueden preparar composiciones de alta concentración y utilizar como compuestos intermedios para su utilización posterior en la preparación de formulaciones líquidas y sólidas de concentración inferior.

Aunque las formas sólidas de compuesto 1 según la presente invención se puede utilizar para preparar soluciones líquidas, concentrados emulsionables y emulsiones mediante la combinación con un disolvente que disuelve las formas sólidas, las formas sólidas sólo pueden conservar su identidad en las composiciones formuladas que contienen el compuesto 1 en forma sólida (p. ej., partículas). Las composiciones fungicidas de la presente invención en el que la composición comprende al menos una forma sólida del compuesto 1 por tanto, incluyen composiciones líquidas que contienen el compuesto 1 en forma sólida (p. ej., dispersiones, suspensiones, suspo-emulsiones) y las composiciones sólidas del compuesto 1.

Aunque tanto la forma polimórfica A y la forma sólida amorfa del compuesto 1 se puede utilizar para preparar composiciones fungicidas de la presente invención, la forma polimórfica B es particularmente útil para formar composiciones fungicidas, especialmente composiciones líquidas, con excelente estabilidad física, así como también química. Aunque tanto la forma polimórfica A como la forma sólida amorfa del compuesto 1 son relativamente estables cuando se aíslan y se mantienen cerca de la temperatura ambiente, son sin embargo, termodinámicamente inestable con respecto a la forma polimórfica B. Por lo tanto son inherentemente susceptibles a la conversión a la forma polimórfica B. El contacto con disolventes generalmente favorece la conversión de las formas cristalinas. Por lo tanto las composiciones líquidas que comprenden la forma polimórfica A o la forma sólida amorfa del compuesto 1 son particularmente vulnerables a la recristalización espontánea a la forma polimórfica B. Debido a la nucleación mínima y al crecimiento lento, los cristales de la forma polimórfica B formados será relativamente pocos pero grandes. Esto puede dar como resultado tanto la disminución de la eficacia biológica como el aumento de la sedimentación del principio activo, porque la gran actividad biológica y suspensibilidad dependen del tamaño de partícula pequeño del principio activo sólido dispersado en las composiciones líquidas. La utilización de la forma polimórfica B para preparar composiciones fungicidas elimina el riesgo de recristalización posterior en las composiciones. Por consiguiente es destacable una composición fungicida de la invención que comprende la forma polimórfica B.

Aunque cualquier forma del compuesto 1 se puede utilizar para preparar composiciones líquidas en las que el compuesto 1 está completamente disuelto (p. ej., soluciones, concentrados emulsionables), la forma polimórfica B se utiliza ventajosamente para desarrollar recetas de formulación para estos tipos de composiciones líquidas. De

5 acuerdo con su punto de fusión más alto, la forma polimórfica B es generalmente menos soluble que la forma polimórfica A y la forma sólida amorfa del compuesto 1. Por lo tanto, los tipos y cantidades de disolventes suficientes para disolver completamente la forma polimórfica B proporcionarán recetas de formulaciones estables, mientras que los tipos y cantidades de disolventes suficientes para disolver completamente la forma polimórfica A o la forma sólida amorfa del compuesto 1 puede dar lugar a la cristalización posterior de la forma polimórfica B de la composición. Una vez que se determina que los tipos y cantidades de disolventes son suficientes para la solubilidad de la Forma polimórfica B, cualquier forma del compuesto 1 se puede entonces utilizar para producir la composición. Otras formas de compuesto 1 puede ser menos costoso de producir que la forma polimórfica B, y por lo tanto preferible para la fabricación de composiciones en las que se disuelve el compuesto 1.

10 Tanto las formulaciones líquidas como las sólidas que comprenden al menos una forma sólida del compuesto 1 contendrán por lo general cantidades eficaces de principio activo, diluyente sólido o excipiente líquido, y tensioactivo dentro de los siguientes intervalos aproximados, que se añaden hasta el 100 por ciento en peso. Los intervalos generales de cantidades de principio activo (es decir, una forma sólida de compuesto 1 y, opcionalmente, otros principios activos), el diluyente y los componentes de tensioactivo en la presente composición que comprende al menos una forma sólida del compuesto 1 son las siguientes:

	Porcentaje en Peso		
	<u>Ingrediente activo</u>	<u>Diluyente</u>	<u>Tensioactivo</u>
Gránulos dispersables en agua, comprimidos y polvos	0,001-90	0-99,999	0-25
Dispersiones aceitosas, suspensiones acuosas de aceite,	1-60	40-99	0-50
Polvos	1-25	70-99	0-5
Gránulos y bolitas	0,001-95	5-99,999	0-20
Composiciones de alta concentración	90-99	0-10	0-10

20 Los diluyentes sólidos incluyen, por ejemplo, arcillas tradicionales y modificados orgánicamente tales como bentonita, montmorillonita, atapulgita y caolín, yeso, celulosa, dióxido de titanio, óxido de zinc, almidón, dextrina, azúcares (p. ej., lactosa, sacarosa), sílice, talco, mica, tierra de diatomeas, urea, carbonato de calcio, carbonato y bicarbonato sódico y sulfato de sodio. Diluyentes sólidos típicos se describen en Watkins *et al.*, *Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers*, 2<sup>a</sup> ed., Dorland Books, Caldwell, Nueva Jersey.

25 Los excipientes líquidos para la formulación de principios activos agrícolas son generalmente líquidos a temperatura ambiente (p. ej., 20°C). Los excipientes líquidos incluyen los "acuosos" (es decir, agua que contiene opcionalmente disueltos compuestos solubles en agua) e "inmiscibles en agua" (p. ej., líquidos que contienen compuestos orgánicos inmiscibles en agua y, como máximo, una insignificante (p. ej., no más de aproximadamente 5% en peso) cantidad de agua).

30 El término "excipiente líquido acuoso" como se usa en la presente memoria se refiere en particular a un excipiente líquido que comprende agua como principal componente (es decir, al menos 50% en peso). Además de agua, un excipiente líquido acuoso puede contener disueltos compuestos solubles en agua, incluyendo disolventes miscibles en agua tales como *N*-alquilpirrolidonas (p. ej., *N*-metilpirrolidona), mono- y di-alquil-éteres de glicoles y glicoles de polietileno (p. ej., éteres monometílicos de mono-, di- y tri-propilenglicol), etilenglicol, trietilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol, carbonato de propileno, glicerina, alcoholes, que pueden ser lineales, ramificados, saturados o insaturados (p. ej., metanol, etanol, *n*-propanol, alcohol isopropílico) y sulfóxido de dimetilo.

35 El término "excipiente líquido inmiscible en agua" como se usa en la presente memoria se refiere en particular a un excipiente líquido que comprende uno o más compuestos orgánicos inmiscibles en agua en una cantidad total de al menos aproximadamente 50%, más generalmente al menos aproximadamente 60%, 70%, 80%, 90% o 95% del excipiente en peso. En este contexto, el compuesto orgánico se refiere a moléculas que contienen carbono, así como otros átomos. Uno o más compuestos orgánicos inmiscibles en agua que forman los excipientes líquidos inmiscibles en agua para la presente invención suelen ser solubles en agua en una proporción inferior a un 0,1%, o inferior a un 0,01%, o inferior a un 0,001% en peso a 20°C. A menudo los compuestos orgánicos líquidos inmiscibles en agua se describen como "aceites". Ejemplos de compuestos orgánicos inmiscibles en agua adecuados como excipientes líquidos inmiscibles en agua para las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: aceites minerales, también conocidos como vaselina líquida, parafina líquida, aceite de parafina, parafinas normales, isoparafinas y aceite parafínico, compuesto por una mezcla de cadena larga, hidrocarburos líquidos obtenidos del petróleo. Los aceites minerales están disponibles en el mercado en varios suministradores, como un  
45 aceite mineral puro o mezclas de aceite mineral con emulsionantes, por ejemplo, Isopar<sup>®</sup> H (Deutsche Exxon Chemicals) o Suremix<sup>®</sup> (DuPont, EE.UU.).

También son útiles como compuestos orgánicos inmiscibles en agua adecuados como excipientes líquidos inmiscibles en agua para las composiciones de la presente invención los aceites de origen vegetal y animal. Estos

aceites se obtienen generalmente por prensado o extracción con disolventes de las semillas de plantas (p. ej., aceites de oliva, de ricino, linaza, sésamo, maíz, cacahuete, girasol, semillas de uva, cártamo, semillas de algodón, soja, colza, coco y nuez de palma) y el fraccionamiento de grasas de origen animal (p. ej., manteca de vaca, sebo de cerdo, tocino, aceite de hígado de bacalao, aceite de pescado). Estos aceites contienen en su mayoría glicéridos de ácido graso, es decir, ésteres de glicerol de ácidos grasos saturados e insaturados (por lo general  $C_6-C_{22}$ ). Los ácidos grasos alquilados (p. ej., metilados, etilados, butilados) obtenidos por transesterificación de ésteres de glicerol tanto de origen vegetal como animal, incluidos los productos de calidad superior que se han purificado además por destilación, están disponibles en el mercado y también son útiles como excipientes líquidos inmiscibles en agua para las presentes composiciones. Ésteres de ácidos grasos de alcanoles de  $C_1-C_4$  (es decir, ácidos grasos esterificados con alcanoles de  $C_1-C_4$  en lugar de glicerol) tienen viscosidades más bajas que los aceites de semillas. Las porciones de ácido graso de estos ésteres consisten por lo general en un resto de carboxilato unido a la cadena de hidrocarburo, que puede ser ramificado o no ramificado. Este último es más típico de ésteres de origen vegetal o animal. De particular interés son los ésteres de ácidos grasos que son ácidos grasos esterificados con alcanoles de  $C_1-C_2$  (ésteres de alquilo inferior de ésteres grasos) por razones que incluyen propiedades físicas favorables, disponibilidad comercial y coste. Los ésteres de alcohol y ácido graso en una composición de la presente invención también pueden proceder de una mezcla de alcoholes (p. ej., metanol y etanol).

La cadena de hidrocarburo de ésteres de ácidos grasos disponibles en el mercado pueden ser saturada o insaturada, siendo el grado de insaturación por lo general no mayor de 1 o 2 enlaces dobles carbono-carbono. Los ésteres de ácidos grasos formados a partir de ácidos grasos que contienen números impares y pares de átomos de carbono en la cadena de hidrocarburo son útiles en las composiciones de la presente invención. Aunque las composiciones de la presente invención pueden incluir ésteres de ácidos grasos de cadena corta ( $C_4-C_6$ ), se prefieren mezclas de ésteres de ácidos grasos de cadena más larga ( $C_{10}-C_{22}$ ) y que son útiles en el control de la polaridad y la volatilidad de la composición, la solubilidad del principio activo en el excipiente líquido inmiscible en agua y la solubilidad del excipiente líquido inmiscible en agua, en agua y otros medios líquidos acuosos de la presente invención (p. ej., la fase continua líquida de una suspo-emulsión). Son de importancia los ácidos grasos obtenidos de fuentes naturales, que contienen por lo general un número par de átomos de carbono ( $C_{10}-C_{22}$ ) y ésteres de alcohol de estos ácidos grasos, por razones de disponibilidad comercial y coste. Los ésteres ( $C_{10}-C_{22}$ ) de ácidos grasos con un número par de átomos de carbono incluyen: ácido erúxico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico y ácido linoléico.

Las composiciones de ácidos grasos disponibles en el mercado obtenidas de fuentes naturales (p. ej., aceites de semillas) consisten por lo general en ácidos grasos que tienen un intervalo de longitudes de cadena y diferentes grados de insaturación. Estas mezclas pueden ser útiles en las composiciones de la presente invención sin necesidad de separar en primer lugar los ésteres de ácidos grasos. Es de interés una composición líquida de la invención en la que el excipiente líquido comprende ésteres metílicos de ácidos procedentes de aceites de semillas de girasol, soja, algodón, linaza o de semilla de colza, y en particular (p. ej., canolato de metilo) o de soja (p. ej., sojato de metilo).

Los ésteres de ácidos grasos de alcanoles y los métodos para su preparación son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, "biodiesel" comprende por lo general ésteres de ácidos grasos de etanol o más comúnmente metanol. Dos rutas principales usadas para preparar ésteres de ácidos grasos y alcohol son la transesterificación partiendo de otro éster de ácido graso (a menudo un éster de origen natural con glicerol) y esterificación directa partiendo del ácido graso. Una variedad de métodos se conocen para estas rutas. Por ejemplo, la esterificación directa puede lograrse poniendo en contacto un éster de ácido graso de partida con un alcohol en presencia de un catalizador ácido fuerte tal como ácido sulfúrico. La transesterificación puede llevarse a cabo poniendo en contacto un éster de ácido graso de partida con el alcohol en presencia de un catalizador ácido fuerte tal como ácido sulfúrico, pero más frecuentemente una base fuerte tal como hidróxido de sodio.

También son útiles como excipientes líquidos inmiscibles en agua para las composiciones líquidas de la presente invención los ésteres de ácidos grasos alcoxilados, incluyendo los glicéridos de ácidos grasos alcoxilados. Además de utilidad como excipientes líquidos, los ésteres de ácidos grasos alcoxilados también son útiles como agentes tensioactivos y pueden autoemulsionarse. Los triglicéridos polialcoxilados (conocidos también como triglicéridos alcoxilados, glicéridos de ácido graso alcoxilados y glicéridos de ácidos grasos polialcoxilados) se consideran a menudo como tensioactivos "seminaturales", ya que se suelen preparar a partir de la alcoxilación (p. ej., etoxilación o propoxilación) de ésteres de glicerol y ácido graso (es decir, ésteres de ácidos grasos de glicerol) de origen natural, tales como aceites vegetales (muchos de los cuales también se mencionan como aceites de semillas). La alcoxilación se refiere a la inserción de unidades de oxietileno de fórmula " $-OCH_2CH_2-$ ", que pueden estar opcionalmente sustituidas con alquilo, (es decir, unidades de alcoxilo) en moléculas de éster. Los términos más específicos "etoxilación" y "propoxilación" se refieren, respectivamente, a la inserción de unidades de oxietileno y oxipropileno (es decir, oxietileno sustituido con metilo). Se reconoce lo tanto generalmente que los triglicéridos polialcoxilados comprenden unidades de oxietileno, opcionalmente sustituidos con alquilo, interpuestas entre el eje central de glicerol y los sustituyentes de éster derivados de ácidos grasos. Más específicamente, los triglicéridos polietoxilados comprenden unidades de oxietileno no sustituidas. En una molécula de triglicérido polialcoxilado, las cadenas de unidades de oxietileno opcionalmente sustituidas con alquilo están interpuestas entre el eje central de glicerol y uno o más de los tres sustituyentes de ésteres derivados de ácidos grasos. Los triglicéridos polialcoxilados contienen por lo general de un 3 a un 100, más en general de un 5 a un 50 y más en general de un 10 a un 30,

unidades derivadas de uno o más óxidos de alquileo tales como óxido de etileno u óxido de propileno. Por lo general, las unidades proceden de óxido de etileno, óxido de propileno o combinaciones de los mismos, y más en general las unidades proceden de óxido de etileno.

5 En un procedimiento, se polietoxilan ésteres de glicerol y ácidos grasos (p. ej., aceites vegetales) en un procedimiento que por lo general implica el calentamiento con una cantidad catalítica de un hidróxido o alcóxido de metal alcalino, opcionalmente, una cantidad catalítica de un alcohol (p. ej., glicerol), y una cantidad de óxido de etileno que depende del alcance de etoxilación deseado. Estas condiciones al parecer etoxilan restos de alcohol a base de glicerol con óxido de etileno para formar especies etoxiladas (que comprende por lo general múltiples unidades derivadas de óxido de etileno en una cadena), que se condensan en el extremo terminal de la cadena derivada de óxido de etileno con restos carboxílicos para formar enlaces éster (p. ej., por transesterificación catalizada por base), liberando de este modo más restos de alcohol a base de glicerol, que luego se etoxilan y se condensan con restos carboxílicos para formar ésteres. La etoxilación continúa hasta que se consume la cantidad de óxido de etileno añadido. En estas condiciones, los grupos hidroxilo de cadenas de alquilo o alqueno de un ácido carboxílico (p. ej., ácido ricinoleico en aceite de ricino) también pueden estar etoxilados. La preparación de ésteres etoxilados de ácidos grasos (incluyendo los triglicéridos polietoxilados) por este método se describen en la patente de GB nº 1.050.497 y en la patente de EE.UU. nº 6.103.770. Aunque este método es útil para preparar el componente de triglicérido polialcoxilado para la presente composición, la alcoxilación de los ésteres grasos utilizando hidróxidos metálicos o alcóxidos puede dejar una parte significativa de los ésteres grasos no alcoxilados de partida, como describen Cox y Werasoorya, *Journal of the American Oil Chemists' Society* **1997**, 74 (7), 847-859. Además, dependiendo de las condiciones de reacción, se pueden formar cantidades significativas de impurezas de ácido graso alcoxilado (también conocido como alcoxilato de ácido graso).

25 En una realización de la presente composición la cantidad de triglicéridos no modificados (p. ej., no alcoxilados) se reduce al mínimo. Para esta realización, el componente triglicérido polialcoxilado en el excipiente líquido se prepara por procedimientos que reducen al mínimo triglicéridos residuales no modificados. Un procedimiento de etoxilación que reduce al mínimo restos de triglicéridos no modificado implica el calentamiento de los ésteres de glicerol y ácidos grasos (es decir, triglicéridos) con óxido de etileno en presencia de un catalizador heterogéneo de hidrotalcita calcinado o convertido en hidrófobo (p. ej., modificado con ácido graso) como se describe en la patente de EE.UU. nº 5.292.910 y en la Publicación de Patente PCT WO 90/13533, especialmente en la presencia de un co-catalizador (p. ej., hidróxido de litio, sales de metales alcalinotérreos, sales de estaño) como se describe en la patente de EE.UU. nº 6.008.392. La etoxilación utilizando un catalizador heterogéneo de hidrotalcita calcinado o convertido en hidrófobo también reduce al mínimo la formación de impurezas de ácidos grasos alcoxilados (p. ej., etoxilados). Cox y Werasoorya, *Journal of the American Oil Chemists' Society* **1997**, 74 (7), 847-859 describe otro procedimiento de etoxilación que reduce al mínimo triglicéridos no modificado residuales mediante la utilización de un catalizador de alcoxietoxilato de calcio y aluminio preparado como se describe en la patente de EE.UU. nº 4.775.653.

35 En cada uno de los procedimientos de alcoxilación descritos anteriormente, los ésteres de glicerol y ácidos grasos pueden propoxilarse sustituyendo el óxido de propileno para la totalidad o parte del óxido de etileno en procedimientos de alcoxilación. Además, los ésteres de glicerol y ácidos grasos pueden alcoxilarse utilizando otros óxidos de alquileo (p. ej., óxido de butileno).

40 Ejemplos de compuestos orgánicos adicionales que son útiles como excipientes líquidos en la composición de la presente invención incluyen: hidrocarburos aromáticos, alifáticos desaromatizados, alquibencenos, alquiinaftalenos, cetonas (p. ej. ciclohexanona, 2-heptanona, isoforona y 4-hidroxi-4-metil-2-pentanona), ésteres (p. ej., acetato de isoamilo, acetato de hexilo, acetato de heptilo, acetato de octilo, acetato de nonilo, acetato de tridecilo y acetato de isobornilo, incluyendo ésteres de glicerol (p. ej. triacetato de glicerol) y ésteres tales como ésteres de lactato alquilados, ésteres dibásicos y  $\gamma$ -butirolactona), alcoholes, que puede ser lineales, ramificados, saturados o insaturados (p. ej., n-hexanol, 2-etilhexanol, n-octanol, decanol, alcohol isodecilo, isooctadecanol, alcohol cetílico, alcohol laurílico, alcohol tridecílico, alcohol oleílico, ciclohexanol, alcohol tetrahidrofurfurílico, diacetona alcohol y alcohol bencílico) y limoneno. Otros excipientes líquidos se describen en Marsden, *Solventes Guide*, 2ª ed., Interscience, Nueva York, 1950.

50 Como ya se ha mencionado, las composiciones en suspoemulsión comprenden una fase líquida continua formada por un excipiente líquido acuoso en el que las partículas (p. ej., de una forma sólida de compuestos 1) están dispersas o en suspensión, y además un componente líquido inmiscible en agua se emulsiona en el excipiente acuoso. La expresión "componente líquido inmiscible en agua" tal como se emplea en la presente memoria se refiere particularmente a un líquido inmiscible en agua que comprende uno o más compuestos orgánicos inmiscibles en agua en una cantidad total de al menos un 50%, más en general al menos un 60%, 70% , 80%, 90% o 95% del excipiente en peso. Uno o más compuestos orgánicos inmiscibles en agua que forman el componente líquido inmiscible en agua para la presente invención (p. ej., formulaciones de suspo-emulsión) suelen ser solubles en agua en una proporción inferior a un 1%, o inferior a un 0,1%, o inferior a un 0,01% en peso a 20°C. Particularmente útil para las composiciones en suspo-emulsión de la presente invención son los componentes líquidos inmiscibles en agua que comprenden al menos una sustancia seleccionada del grupo que consiste en ésteres de glicerol y ácidos grasos (p. ej., aceites de origen vegetal y animal), ésteres de alquilo inferior y de ácidos grasos (denominado alternativamente ésteres de ácidos grasos y de alcanoles inferiores) y aceites minerales. Estos compuestos

orgánicos inmiscibles en agua (sustancias) ya han sido descritos en la descripción anterior de excipientes líquidos inmiscibles en agua.

Las composiciones sólidas y líquidas de la presente invención incluyen a menudo uno o más tensioactivos. "Tensioactivo" es una abreviatura para el agente tensioactivo, lo que refleja la tendencia a absorberse en superficies o interfaces. Las moléculas de tensioactivo consisten por lo general en por lo menos dos partes, una que es soluble en un disolvente específico, o mezcla de disolventes (liófila), y otra que es insoluble (liófoba). Cuando el disolvente es el agua, las porciones insolubles en agua y solubles en agua del tensioactivo se denominan partes hidrófoba e hidrófila, respectivamente. La parte hidrófoba o apolar suele ser aceite o soluble en disolvente. La parte polar, o "cabeza" del grupo, normalmente otorga un grado de solubilidad en agua al tensioactivo, y pueden ser iónica o no iónica. El tamaño relativo de los grupos hidrófobos e hidrófilos, en gran parte, determina las propiedades de superficie activa del tensioactivo.

Teniendo en cuenta el tipo y número de grupos funcionales disponibles para formar la parte hidrófila de una molécula de tensioactivo, los tensioactivos se clasifican a menudo como no iónicos, aniónicos o catiónicos. Los tensioactivos no iónicos tienen un grupo o grupos funcionales polares que no se ionizan en contacto con el agua. Los tensioactivos no iónicos útiles para las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a: alcoholes lineales y ramificados, alquilfenoles, ácidos grasos, glicoles, aminas u otros compuestos y los productos resultantes de su alcoxilación (p. ej., etoxilación, propoxilación), incluidos los productos a base de alcoholes naturales y sintéticos, y sus mezclas; alquilpolisacáridos; etoxilatos de amina, alcanolamidas y alcanolamidas etoxiladas; triglicéridos alcoxilados (p. ej., soja etoxilada, aceites de ricino y de colza); alcoxilatos de alquilfenol (p. ej., etoxilatos de octilfenol, etoxilatos de nonilfenol, etoxilatos de dinonilfenol y etoxilatos de dodecilfenol preparados a partir de los fenoles y óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o una de sus mezclas); polímeros poliméricos aleatorios, de injerto y de bloque preparados a partir de óxido de etileno u óxido de propileno y polímeros de bloque inverso en los que los bloques terminales se preparan a partir de óxido de propileno; copolímeros de injerto acrílicos, de acrilato/metacrilato y acrílico/estireno, que contienen opcionalmente polioxietileno o polioxipropileno; ácido graso etoxilado y/o aceites (p. ej., ésteres metílicos etoxilados); tris(ri)fenoles etoxilados, (p. ej., los preparados a partir de óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o una de sus mezclas); ésteres de ácidos grasos, ésteres de glicerol, derivados a base de lanolina, ésteres de sorbitán y sorbitol y sus alcoxilatos correspondientes (p. ej., ésteres polietoxilados de sorbitán y de ácidos grasos, ésteres polietoxilados de sorbitol y de ácidos grasos y ésteres polietoxilados de ácidos grasos y de glicerol y otros derivados de sorbitán tales como ésteres de sorbitán); copolímeros de bloque de óxido de polialquileo; copolímeros de polietilenglicol; resinas alquídicas y PEG (polietilenglicol), polímeros de injerto o en peine y polímeros en estrella; copolímeros de injerto de metacrilato de metilo; metacrilatos de butilo y de isobutilo; acrilato de etileno; anhídrido etileno/maleico; copolímeros de etileno y acetato de vinilo y similares; polietilenglicoles (PEG), ésteres de polietilenglicol y ácidos grasos; tensioactivos a base de silicona, y los derivados de azúcar tales como ésteres de sacarosa, poliglucósidos de alquilo, en los que el número de unidades de glucosa, (u otras unidades de azúcar) mencionadas como grado de polimerización (D.P.), puede variar de 1 a 3 y las unidades de alquilo pueden variar de C<sub>6</sub> a C<sub>14</sub> (véase *Pure and Applied Chemistry* 72, 1255-1264) y polisacáridos de alquilo.

Los tensioactivos no iónicos a menudo implican alcoxilación tales como etoxilación o propoxilación. Como es bien conocido en la técnica, el término "etoxilación" y "propoxilación" se refiere al proceso que da como resultado la formación o la añadidura de cadenas que comprenden una o más unidades de oxietileno (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) u oxipropileno (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) formadas por reacción del óxido de etileno o propileno con grupos hidroxilo o presentes en la química de destino que da como resultado su esterificación, p. ej., conversión de alquilfenol en etoxilato de alquilfenol. Si más de una unidad de oxietileno está generalmente presente en cada molécula de tensioactivo, el "polioxietileno" puede estar incluido en la denominación de tensioactivo, o alternativamente un número de POE (polioxietileno) puede estar incluido en la denominación para indicar el número promedio de unidades de oxietileno por molécula.

Los tensioactivos aniónicos son moléculas tensioactivas en las que el grupo hidrófilo conectado a la fracción lipófila de la molécula forma un ion negativo (es decir, un anión) cuando se coloca en solución acuosa. Los grupos hidrófilos que llevan carga que se encuentran comúnmente en tensioactivos aniónicos incluyen: carboxilatos, sulfatos, sulfonatos y fosfatos.

Los tensioactivos aniónicos útiles incluyen, pero no se limitan a: ácidos sulfónicos, sulfatos y sulfonatos (p. ej., ácidos alquilariil-sulfónicos y sus sales), sulfonatos de alquilbenceno y sus derivados, éter fenol estiril sulfatos y sulfonatos de aceites y ácidos grasos, derivados de difenil sulfonato, lignina y derivados de lignina, tales como lignosulfonatos, sulfonatos de olefina, éter fenol estiril sulfato, sulfatos y sulfonatos de aceites y ácidos grasos, sulfatos y sulfonatos de alquilfenoles etoxilados, sulfatos de alcoholes, sulfatos de alcoholes etoxilados, sulfonatos de aminas y amidas tales como *N,N*-alquiltauratos; alcohol carboxilados o etoxilatos de alquilfenol, alquilfenoles etoxilados, alcoholes, alcoholes etoxilados, alcohol carboxilados o etoxilatos de alquilfenol; derivados de difenil sulfonato; lignina y derivados de la lignina como los lignosulfonatos, ácidos maleico o succínico o sus anhídridos; sulfonatos de olefina, ésteres de fosfato (p. ej., ésteres fosfato de alcoxilatos de alcohol, ésteres fosfato de alcoxilatos de alquilfenol y tensioactivos poliméricos de fosfato tales como copolímeros aleatorios, copolímeros de bloque); fenol estiril etoxilatos; tensioactivos a base de proteínas, derivados de sarcosina, sulfato de estiril fenol éter; sulfonatos de benceno, cumeno, tolueno, xileno, y dodecilo y tridecilbencenos; sulfonatos de naftalenos

condensados; sulfonatos de naftaleno y alquil naftaleno; sulfonatos de petróleo fraccionado; sulfosuccinatos, y sulfosuccinatos y sus derivados, tales como sales de sulfosuccinato de dialquilo.

Un tensioactivo catiónico es una molécula de superficie activa en la que el grupo hidrófilo conectado a la parte lipófila de la molécula forma un ion positivo (es decir catión) cuando se coloca en solución acuosa.

5 Los tensioactivos catiónicos útiles incluyen, pero no se limitan a: amidas y amidas etoxiladas; aminas tales como N-alquil propanodiaminas, tripropilentriaminas y dipropilentetraminas, y aminas etoxiladas, diaminas etoxiladas y aminas propoxiladas (preparadas a partir de las aminas y de óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o una de sus mezclas), sales de aminas tales como los acetatos de aminas y sales de diamina, sales de amonio cuaternario tales como sales cuaternarias, sales cuaternarias etoxiladas y sales dicuaternarias; y óxidos de aminas  
10 tales como los óxidos de alquildimetilamina y óxidos de bis-(2-hidroxietyl)-alquilamina.

Los tensioactivos no iónicos, aniónicos y catiónicos y sus utilidades recomendadas se describen en una variedad de referencias publicadas incluyendo *McCutcheon's Emulsifiers and Detergents*, ediciones anuales estadounidenses e internacionales publicadas por McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; Sisely y Wood, *Encyclopedia of Surface Active Agents*, Chemical Publ. Co., Inc., Nueva York, 1964, y A.S. Davidson y B. Milwidsky, *Synthetic Detergents*, Séptima Edición, John Wiley and Sons, Nueva York, 1987.  
15

Los tensioactivos se clasifican a menudo como agentes humectantes o dispersantes. Alternativamente, dependiendo de la utilización prevista, los tensioactivos se clasifican también por una medida del equilibrio entre sus grupos polares y apolares, por un valor conocido como el equilibrio hidrófilo-lipófilo (por sus siglas en inglés, EHL).

20 Cuando se añaden al agua o a un líquido acuoso, los tensioactivos que reducen substancialmente la tensión superficial del líquido se suelen denominar agentes humectantes, a pesar de que también puede funcionar como dispersantes. Los tensioactivos que tienen un efecto mínimo sobre la tensión superficial pero dispersar eficazmente las partículas se clasifican por lo general como dispersantes. Los dispersantes pueden reducir la tendencia de las partículas sólidas a adherirse entre sí, ya sea en la presente composición antes de la dilución o después de la dilución con agua. Las partículas que se pegan entre sí pueden producir floculación (es decir, partículas sueltas que se pegan entre sí) o coagulación (es decir, partículas que se aglomeran irreversiblemente). Dispersantes, también  
25 llamados agentes de dispersión o componentes de dispersión, pueden reducir las fuerzas de atracción entre las partículas en estrecha proximidad. En la presente descripción y en las reivindicaciones, la capacidad de dispersar las partículas en una fase líquida continua se denomina "una propiedad dispersante". Un componente tensioactivo (p. ej., en composiciones formuladas) que comprende como constituyente al menos un dispersante u otro agente tensioactivo que tiene una propiedad dispersante además de otras propiedades tensioactivas es un componente  
30 tensioactivo que tiene una propiedad dispersante.

Una amplia variedad de agentes dispersantes son conocidos en la técnica de la formulación, incluyendo las descritas en *McCutcheon Detergents 's and Emulsifiers Annual* Allured Publ. Corp., Ridgewood, Nueva Jersey, así como Sisely y Wood, *Encyclopedia of Surface Active Agents*, Chemical Publ. Co., Inc., Nueva York, 1964. Ejemplos  
35 de dispersantes incluyen lignosulfonatos, condensados en formaldehído de naftalensulfonatos o alquilnaftalensulfonatos (p. ej., MORWET D425), metilnaftalensulfonatos condensados (p. ej., SUPRAGIL MNS/90), productos aniónicos de condensación de alquilfenol, formaldehído y opcionalmente sodio sulfito, sales de ácidos policarboxílicos (p. ej., ácidos poliacrílicos), ésteres fosfato de etoxilatos de triestirilfenol (p. ej., SOPROPHOR 3D33), alcoholes alcoxilados (p. ej., SYNPERONIC A11), polímeros de bloque polioxi-etileno/polioxi-propileno (p. ej., copolímeros en serie PLURONIC F108, ATLOX 4912, ATLAS G-5000, SYNPERONIC PE), copolímeros de injerto de ácidos policarboxílicos a base de óxido de etileno-óxido de propileno, tales como copolímeros de injerto de metacrilato de metilo (p. ej., ATLOX 4913) y copolímeros de injerto de ácido poli-12-hidroxiesteárico, por ejemplo, con polietilenglicol (p. ej., ATLOX 4912), y resinas alquídicas de polietilenglicol (p. ej., ATLOX 4914). Los dispersantes poliméricos, tales como ATLOX 4912, ATLOX 4914 y la sal de amonio de un sulfato de estirilfenil éter etoxilado, también tienen propiedades emulsionantes débiles que les permite funcionar como estabilizadores de emulsión una vez se forma una suspo-emulsión utilizando un equipo de mezclado de alta energía/alta cizalla .  
45

De interés como clases químicas de dispersantes especialmente útiles para composiciones acuosas (p. ej., concentrados en suspensión acuosa, suspo-emulsiones) de la presente invención son los alcoholes alcoxilados, copolímeros de injerto de metacrilato de metilo, copolímeros de bloque a base de ácido poli-12-hidroxiesteárico y polietilenglicol, y copolímeros de bloque de óxido de polietileno-óxido de polipropileno. Las resinas alquídicas de polietilenglicol son de interés como dispersantes para composiciones no acuosas, porque además de tener una propiedad dispersante, también tienen una propiedad emulsionante significativa, lo que ayuda a emulsionar el excipiente inmiscible en agua de las composiciones después de la dilución con agua (p. ej., en un depósito de atomizador).  
50

Además de su capacidad para mojar superficies y dispersar las partículas, los tensioactivos también pueden ser útiles como emulsionantes. Una medida del equilibrio entre las partes polares y apolares de un tensioactivo, dada por una cantidad denominada equilibrio hidrófilo-lipófilo (EHL), ha resultado ser extremadamente útil en la selección de tensioactivos para su utilización como emulsionantes. El EHL es una cantidad empírica que está representada por una escala en la que los materiales menos hidrófilos tienen los números más bajos de EHL. Aumentar el EHL se  
55

corresponde al carácter hidrófilo creciente. La determinación del EHL se realiza mediante varias técnicas y está disponible de muchas fuentes, incluyendo la bibliografía del producto del proveedor del tensioactivo y textos estándar del tensioactivo. Los tensioactivos con valores de EHL de aproximadamente <6 son en su mayoría insoluble en agua y proporcionan dispersiones inestables en agua; los tensioactivos con valores de EHL de aproximadamente 6-10 forman dispersiones lechosas en agua; los tensioactivos con valores de EHL de aproximadamente >10 son solubles y dan soluciones translúcidas o transparentes en agua.

Los tensioactivos que son útiles como emulsionantes por lo general residen en la interfase aceite-agua con su parte lipófila inmersa en las gotitas de líquido inmisible en agua y su parte hidrófila penetrando en la fase acuosa circundante, causando así la reducción de la tensión superficial. Los emulsionantes (componente emulsionante) pueden evitar la coalescencia de las gotitas de líquido inmiscibles en agua en el agua y por lo tanto ayudar a mantener dispersiones estables de gotitas de líquido inmiscibles en agua en la fase acuosa, que son conocidas como emulsiones. Los emulsionantes son especialmente apropiados para las composiciones líquidas de la presente invención que son suspo-emulsiones o concentrados en suspensión/dispersión que en dilución con agua forman suspensiones de partículas de una forma sólida del compuesto 1 y también una emulsión de gotitas de líquido que comprenden otros componentes (p. ej., adyuvantes, otros principios activos). En la presente descripción y en las reivindicaciones, la capacidad de emulsionar un líquido en una fase líquida continua se denomina "una propiedad emulsionante". Un componente tensioactivo (p. ej., en las composiciones formuladas) que comprende como constituyente al menos un emulsionante u otro tensioactivo que tiene una propiedad emulsionante, además de otras propiedades tensioactivas es un componente tensioactivo que tiene una propiedad emulsionante.

De interés como clases químicas de emulsionantes particularmente útiles para las composiciones líquidas de la presente invención que comprenden un componente líquido inmisible en agua emulsionado en un excipiente acuoso (p. ej., suspo-emulsiones) son los dodecibenceno sulfonatos de calcio, sulfatos etoxilados de seboamina, tensioactivos no iónicos etoxilados (p. ej., aceite de ricino etoxilado y triesterilfenoles etoxilados), hexaésteres de ácidos grasos de sorbitol etoxilado, aceite de ricino etoxilado y alquil poliglucósidos. De interés como clases particularmente útiles de emulsionantes para composiciones no acuosas que emulsionan en dilución con agua (p. ej., en un depósito de pulverización) son dodecibenceno sulfonato de calcio y mezclas de dodecibenceno sulfonato de calcio con sulfatos de seboamina etoxilada y tensioactivos no iónicos etoxilados (p. ej., aceite de ricino etoxilado y triesterilfenoles etoxilados), alquil poliglucósidos, hexaésteres de ácido graso de sorbitol etoxilado y triésteres de ácido graso de sorbitán. Las resinas alquídicas polietilenglicol son también de interés como tensioactivos para dichas composiciones no acuosas, porque además de tener una propiedad dispersante, también tienen algunas propiedades emulsionantes importantes, así como utilidad como adyuvantes de deposición.

También son útiles para las presentes composiciones los tensioactivos que han resultado ser útiles como agentes antiespumantes y desespumantes. De particular interés como antiespumantes para las composiciones de la presente invención son las emulsiones de polidimetilsiloxano en agua.

Las composiciones de la presente invención también pueden contener agentes auxiliares de formulación y aditivos, conocidos por los expertos en la materia como coadyuvantes de formulación (algunos de los cuales se pueden considerar que funcionan también como diluyentes sólidos, diluyentes líquidos o tensioactivos). Dichos agentes auxiliares de formulación y aditivos puede controlar: pH (tampones o componentes de tampón de pH), la formación de espuma durante el tratamiento (antiespumantes, desespumantes o componente antiespumante), la sedimentación de los principios activos durante el almacenamiento (agentes de suspensión o componente de agente de suspensión), viscosidad (espesantes o formadores de viscosidad), crecimiento microbiano en el recipiente (antimicrobianos o componente biocida), congelación del producto (anticongelantes o componente anticongelante), color (colorantes y pigmentos), eliminación por lavado (formadores de película o adhesivos), evaporación (retardantes de evaporación) y otras atributos de la formulación. Ejemplos de agentes auxiliares de formulación y aditivos son los enumerados en el volumen 2 de *McCutcheon: Functional Materials*, ediciones anuales internacional y de América del Norte publicadas por McCutcheon's División, The Manufacturing Confectioner Publishing Co., y la publicación PCT WO 03/024222.

Las composiciones líquidas de la presente invención se benefician especialmente de la inclusión de uno o más agentes de formulación descritos en la presente memoria como "agentes de suspensión". Los agentes de suspensión incluyen espesantes y agentes de estructuración. Los espesantes son aditivos líquidos o sólidos orgánicos o inorgánicos que aumentan la viscosidad de dispersiones acuosas o no acuosas. Los agentes de estructuración confieren estructura a dispersiones acuosas o no acuosas. El aumento de la viscosidad o la estructuración de la dispersión, a su vez "estabiliza" la formulación al desacelerar, reducir al mínimo o eliminar la sedimentación del principio activo y/o reducir la velocidad y el grado de separación de fases que se produce durante el almacenamiento. Muchos agentes de suspensión aumentan tanto la viscosidad como la estructura. Una extensa lista de espesantes y sus aplicaciones se puede encontrar en *McCutcheon's 2005, volume 2: Functional Materials* publicado por MC Publishing Company.

Se pueden añadir agentes de suspensión a las formulaciones, por muchas razones, p. ej., para afectar a las propiedades de vertido y dispersión de una formulación. Sin embargo, las dos razones principales para su utilización son para inhibir la formación de sedimentos y el desarrollo de una cantidad indeseable de la separación de fases, que pueden percibirse como un señal de mala calidad. La sedimentación y separación de fases suelen ocurrir en

dispersiones en las que la viscosidad es demasiado baja para impedir eficazmente la velocidad de sedimentación del principio activo y/o en las que hay una interacción antagonista o insuficiente entre las partículas de la dispersión (es decir, principio activo y agentes de estructuración) para formar una red estabilizada y autosuficiente de partículas. Las composiciones del concentrado en suspensión (CS), de la suspo-emulsión (SE) y de la dispersión en aceite (DO) están convenientemente estabilizadas hasta un punto en el que no más de una señal de las formas de sedimento en el fondo de su recipiente y no más de aproximadamente 5 por ciento de separación de fases es visible después de 18 meses a dos años de almacenamiento. Sin embargo, dependiendo de la naturaleza de los sedimentos y de la facilidad con la que el CS, SE o DO puede reconstituirse (p. ej., unas pocas inversiones del recipiente), los sedimentos de hasta varios milímetros y la separación de fases de hasta aproximadamente 20 por ciento pueden considerarse también aceptables.

Los agentes de suspensión se suelen incluir en composiciones de CS, SE y DO y muchas han resultado ser eficaces a bajas concentraciones. Por ejemplo, los polisacáridos pueden espesar la fase acuosa continua de una composición de CS o SE cuando se añade en una cantidad inferior a 0,5%; cantidades inferiores a aproximadamente 0,2% son típicas de los productos de calidad comercial actualmente en el mercado.

Agentes de suspensión de la clase de materiales conocidos como arcillas, arcillas orgánicamente modificadas, sílice y sílices orgánicamente modificadas funcionan bien solos o en combinación con los demás componentes en las composiciones de la presente invención. Los términos "arcilla" y "sílice" en la presente invención se refieren a materiales de origen natural compuestos principalmente de minerales de grano fino que presentan una o ambas características de (1) plasticidad cuando está mojado o (2) el endurecimiento cuando está seco y/o encendido. Sin estar ligado por ninguna teoría determinada, se cree que las arcillas, las arcillas orgánicamente modificadas, la sílice y la sílice orgánicamente modificada aumentan la viscosidad por formación de una estructura de red flexible que comprende arcillas dispersas, arcillas orgánicamente modificadas, sílice y partículas de sílice orgánicamente modificadas, que se mantienen juntas por enlace de hidrógeno y/o fuerzas electrostáticas de largo alcance.

Las arcillas se clasifican a menudo en uno de tres grupos principales: caolinita, montmorillonita-esmectita e illita. La mayoría de de las arcillas "naturales" son mezclas de estos diferentes tipos, junto con otros minerales erosionados. Aunque la composición de las arcillas puede variar, muchas de sus propiedades proceden de su fino tamaño de partícula, por ejemplo, la absorción, el poder aglutinante o la pegajosidad una vez humedecida y seca, plasticidad en húmedo, la capacidad para formar suspensiones coloidales cuando se dispersa en agua, y la tendencia a flocular en agua de varias durezas, es decir, el contenido de electrolitos. La amplia gama de propiedades únicas las hace útiles en tipos de formulaciones tanto sólidas como líquidas.

Las arcillas de bentonita, por ejemplo, son esmectitas formadas principalmente por la alteración de ceniza volcánica. Se hinchan en la exposición a la humedad y tienen capacidad para absorber agua y otros materiales por contacto. De manera similar, las arcillas atapulgita son aluminosilicatos de magnesio hidratados cristalinos de origen natural que producen una estructura de cadena tridimensional que proporciona propiedades absorbentes únicas, que las hace útiles como diluyentes, aglutinantes y absorbentes en composiciones sólidas, p. ej., polvos humectables, gránulos dispersables en agua o gránulos extruidos.

Las arcillas de bentonita son también fácilmente dispersables en agua, y tienen capacidad para formar suspensiones coloidales cuando se dispersan en agua y tendencia a flocular en agua dependiendo de su dureza, es decir, del contenido de electrolitos. Estas propiedades hacen que las arcillas bentonitas útiles como agentes de estructuración en concentrados en suspensión acuosa, suspo-emulsiones y también en dispersiones de aceite, dependiendo de la polaridad del excipiente líquido inmiscible en agua.

Las arcillas atapulgita son aluminosilicatos de magnesio hidratados cristalinos de origen natural que producen una estructura de cadena tridimensional que da como resultado unas propiedades coloidales únicas en excipientes líquidos tanto acuosos como inmiscibles en agua. Estas propiedades hacen a las arcillas atapulgita útiles como agentes de estructuración en concentrados en suspensión acuosa, suspo-emulsiones y dispersiones en aceite.

Las arcillas de bentonita que han sido "orgánicamente modificadas" haciendo reaccionar cationes orgánicos, tales como un amonio cuaternario, con la superficie de la sal sódica de la arcilla de bentonita también son particularmente adecuados para su utilización en dispersiones de aceite espesantes mediante la formación de una red estructurada de partículas de bentonita. La reacción cambia la naturaleza de la superficie de las partículas de arcilla de hidrófila a hidrófoba (o bien descrita como oleófila). Esta funcionalización de la superficie de las partículas de arcilla proporciona a estas arcillas capacidad de impartir varias características reológicas de las formulaciones a base de disolventes o a base de aceite a la que se añaden.

Las arcillas particularmente útiles adecuadas para su utilización en los concentrados en suspensión acuosa, las composiciones de concentrados en suspensión de recubrimiento de semillas, las suspo-emulsiones y las dispersiones en aceite de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: arcillas atapulgita, tales como Attagel® 40 (BASF Corp.) y Attagel® 50 (BASF Corp.). Las arcillas particularmente útiles adecuadas para su utilización en las composiciones de dispersión de aceite de la presente invención también incluyen pero no se limitan a: bentonitas orgánicamente modificadas, como Garamite® 1458 (Southern Clay Products, Inc.), Bentone® 760

(Southern Clay Products, Inc.), Claytone® 40 (Southern Clay Products, Inc.) y Tixogel® EZIOO (Southern Clay Products, Inc.).

La sílice es una sustancia cristalina blanca o incolora que consiste en dióxido de silicio ( $\text{SiO}_2$ ), que se encuentra abundantemente como cuarzo, arena, pedernal, ágata y muchos otros minerales, y se utiliza en muchas industrias para la fabricación de una amplia variedad de materiales, especialmente vidrio y hormigón. Las partículas de sílice suelen tener grupos libres de silanol ( $\text{Si-OH}$ ) en su superficie que les hacen hidrófilas.

Las composiciones de sílice disponibles en el mercado se preparan por precipitación, secado por pulverización o por hidrólisis a alta temperatura de la llama (sílice calcinada). La superficie y el tamaño de las partículas de sílice depende del procedimiento de fabricación específico. Las variaciones de la superficie y del tamaño de partículas de sílice a su vez alteran las propiedades y la funcionalidad de la sílice que interactúa con los excipientes líquidos acuosos e inmiscibles en agua de la presente invención.

La sílice calcinada tiene las propiedades más adecuadas para las composiciones de la presente invención. La sílice calcinada es hidrófila debido a los grupos libres de silanol ( $\text{Si-OH}$ ) sobre la superficie de sus partículas. La sílice calcinada comprende también agregados de partículas submicrónicas con una superficie superior a  $100 \text{ m}^2/\text{g}$ . El tamaño de partícula submicrónico, la naturaleza de la superficie y la gran área superficial de sílice calcinada estimulan conjuntamente el desarrollo de una red estructurada y el consiguiente aumento de la viscosidad de las composiciones líquidas de la presente invención. Además, la naturaleza hidrófila de la sílice calcinada ha resultado que sigue siendo funcional incluso en composiciones que comprenden excipientes líquidos inmiscibles con agua, p. ej., dispersiones de aceite, a condición de que el excipiente líquido inmiscible en agua tenga polaridad suficiente para permitir la formación de una estructura reticular flexible y posterior aumento de la viscosidad. Dichas estructuras reticulares flexibles se cree que se producen como resultado de la capacidad de las partículas de sílice para interactuar mediante el enlace de hidrógeno y/o fuerzas electrostáticas de largo alcance.

Si bien en las composiciones de la presente invención se puede utilizar también sílice precipitada más gruesa o secada por pulverización, pueden conseguirse mejores resultados con sílice calcinada especialmente cuando se desaglomeran por molienda en húmedo u otros medios de reducción de tamaño o trituración.

Otra ventaja de sílice calcinada hidrófila es que tiene un pH ligeramente ácido, por ejemplo pH 4-6 para Aerosil® 200 (Evonik Degussa, GmbH), que ayuda a evitar la degradación química de los fungicidas sensibles a las bases y crecimiento de cristales que resultan de un aumento inaceptable en la solubilidad de los fungicidas que se pueden formular junto con el compuesto 1 y cuya solubilidad aumenta a medida que aumenta el pH de la composición, p. ej., cimoxanil.

Por estas razones, la sílice calcinada es la forma preferida de sílice para su utilización en la preparación de la suspensión, concentrado en suspensión y en composiciones de la dispersión de aceite de la presente invención. Una sílice calcinada particularmente útil para preparar las composiciones de la presente invención es Aerosil® 200 (Evonik Degussa, GmbH).

La sílice también puede volverse hidrófoba protegiendo los grupos silanol libres en la superficie de las partículas con grupos hidrófobos, p. ej., haciéndoles reaccionar con clorotrimetilsilano, o 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano. Dichos tratamientos superficiales producen "sílices orgánicamente modificadas" que son adecuadas para su utilización en composiciones en las que un excipiente líquido inmiscible en agua proporciona la fase líquida continua de la suspensión, p. ej., composiciones de dispersión de aceite de la presente invención. Una sílice hidrofóticamente modificada particularmente útil para la preparación de las composiciones de la presente invención es Aerosil® R972 (Evonik Degussa, GmbH).

Para obtener una viscosidad y una red con estructura adecuada para estabilizar las composiciones de la presente invención, la utilización de un único agente de suspensión puede no ser suficiente, porque se desea tanto un aumento de la viscosidad como la estructuración de la suspensión o dispersión. Hasta cierto punto, este problema se puede superar en formulaciones que contienen un excipiente líquido inmiscible en agua mediante la adición de 0,1 a aproximadamente 3% en peso de al menos un disolvente prótico, tal como agua, un alcohol  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$  (de cadena lineal o ramificada) o un glicol  $\text{C}_2\text{-C}_3$ , que "activa" la superficie de una sílice hidrófila y proporciona así estructura suficiente y viscosidad para estabilizar la composición. Sin estar ligado a ninguna teoría concreta, una posible explicación para la activación de una sílice hidrófila mediante la adición de un disolvente prótico es que los disolventes próticos transfieren protones ( $\text{H}^+$ ) a los grupos superficiales silanol ( $\text{Si-OH}$ ) en la sílice, lo cual permite a las partículas de sílice desarrollar una carga, lo que a su vez amplía la gama de fuerzas interactivas entre partículas de sílice, con lo que aumenta la viscosidad y el grado de la interacción partícula-partícula dando como resultado una red de partículas estructurada capaz de estabilizar la dispersión.

Es de destacar una composición líquida de la presente invención que comprende sílice calcinada y un disolvente prótico seleccionado de agua, metanol, etanol y etilenglicol. Sin embargo, por razones de coste y seguridad ambiental, en composiciones de dispersión de aceite en las que se añade un disolvente prótico, se prefiere el agua.

Otros agentes de suspensión que pueden utilizarse solos o en combinación para aumentar la viscosidad o impartir estructura incluyen polímeros solubles en el excipiente líquido. Los polisacáridos de alto peso molecular son agentes de suspensión útiles en composiciones en las que el agua forma el excipiente líquido. Los tensioactivos incluidos en las composiciones líquidas de la presente invención para estimular la dispersión y/o emulsión a menudo interactúan entre ellos con los agentes de suspensión para reducir la tendencia de sedimentación de las partículas de formas sólidas de compuesto 1.

La forma sólida amorfa del compuesto 1 se puede incorporar en composiciones sólidas (a veces llamado "secas") de la presente invención disolviendo en primer lugar el compuesto 1 en un disolvente, aplicando la solución a un excipiente sólido, y luego evaporando el disolvente. Las formas cristalinas del compuesto 1 (p. ej., Formas polimórficas A y B), incluyendo sus mezclas con otros principios activos, se incorporan por lo general en las composiciones sólidas de la presente invención en primer lugar moliendo la forma sólida del compuesto 1 en presencia de un líquido o diluyente seco. Las formulaciones sólidas se preparan a menudo utilizando procesos de molienda en seco, que producen diámetros medios de partícula en el intervalo de 2 a 10  $\mu\text{m}$ . Las formulaciones sólidas también pueden prepararse utilizando procesos de molienda líquida seguido de la eliminación del líquido, normalmente agua, utilizando tecnologías tales como secado por pulverización. Las formulaciones sólidas se pueden preparar también mediante la combinación de molienda en seco con la incorporación de agua y/o de otro(s) líquido(s) adecuado(s) para formar una pasta adecuada por extrusión, granulación en bandeja o en lecho fluido, u otra técnica de aglomeración, donde una etapa de secado a menudo, pero no siempre se requiere para alcanzar la composición, el tamaño, la forma y las propiedades físicas deseadas de la formulación buscada. Pueden prepararse polvos finos y polvos mezclando y moliendo habitualmente (por ejemplo con un molino de martillos o un molino de energía fluida). Pueden prepararse gránulos y bolitas pulverizando el material activo sobre portadores granulados preformados o por técnicas de aglomeración. Para más información sobre técnicas de aglomeración, véase Browning, "Agglomeration", *Chemical Engineering*, 4 de diciembre, 1967, págs. 147-48, *Perry's Chemical Engineer's Handbook*, 4ª Ed., McGraw-Hill, Nueva York, 1963, páginas 8-57 y siguientes, y documento WO 91/13546. A menudo, las suspensiones acuosas también pueden prepararse utilizando técnicas de concentrado de suspensión (véase, por ejemplo, el documento U.S. n° 3.060.084), a continuación, procesado posteriormente por secado por pulverización para formar la composición seca, p. ej. polvo humectable o gránulos dispersables en agua. Las bolitas pueden prepararse como se describe en el documento U.S. n° 4.172.714. Los gránulos dispersables en agua y solubles en agua se pueden preparar como se da a conocer en los documentos U.S. n° 4.144.050, U.S. n° 3.920.442 y DE n° 3.246.493. Los comprimidos pueden prepararse como se da a conocer en los documentos U.S. n° 5.180.587, U.S. n° 5.232.701 y U.S. n° 5.208.030. Las películas se pueden preparar como se da a conocer en los documentos GB n° 2.095.558 y U.S. n° 3.299.566.

Los métodos para la preparación de suspensiones y dispersiones de partículas en líquidos son bien conocidos e incluyen molienda con bolas, molienda con perlas, molienda con arena, molienda con coloides o molienda con aire combinada con mezclado a alta velocidad. La preparación de las dispersiones y suspensiones de partículas en las presentes composiciones líquidas (p. ej., concentrados en suspensión acuosa, dispersiones de aceite, suspo-emulsiones) implican por lo general en primer lugar preparar una suspensión de una forma sólida del compuesto 1 y uno o más de los demás ingredientes de la formulación. Para la preparación de formulaciones concentradas de suspensión acuosa, todos los ingredientes distintos del principio activo (p. ej., una forma sólida de compuesto 1) se suelen combinar en primer lugar con agua, y luego el principio activo se añade para formar la suspensión. La preparación de suspo-emulsiones puede comenzar con la preparación de la parte de concentrado en suspensión acuosa de la suspo-emulsión, y el componente líquido inmiscible en agua y el emulsionante se añaden después de que el tamaño de partícula de la forma sólida del compuesto 1 se consigue por molienda. Dependiendo del tamaño de partícula de la forma sólida del compuesto 1 y cualesquiera otros principios activos, una etapa de pre-molienda inicial puede utilizarse para reducir las dimensiones de las partículas en la suspensión a menos de un milímetro antes de la molienda con medios. Dichas técnicas incluyen etapas de molienda en seco y en húmedo, p. ej., molienda coloidal de la suspensión de partículas gruesas antes de la molienda con medios, o molienda con martillos del principio activo y/o de la mezcla del principio activo y uno o más de los componentes de la formulación, tales como sílice o arcilla.

Una vez que el tamaño de partícula medio objetivo de la suspensión se decide, los medios de molienda de tamaño apropiado (p. ej., vidrio o cerámica) se puede cargar al molino con medios y la velocidad de flujo a través del molino con medios se fija para optimizar la tasa de reducción del tamaño de partícula. Las mejores prácticas para la molienda con medios de suspensiones son bien conocidas en la técnica. Para la preparación de formulaciones acuosas de concentradas en suspensión, el molino contiene por lo general medios vidrio o de de cerámica en una gama de tamaños de aproximadamente 0,8 a 1,0 mm. Si la funcionalidad del agente de suspensión se degrada bajo la gran cizalladura que acompaña la molienda con medios, el agente de suspensión puede añadirse después de o hacia el final de la etapa de de molienda con medios. En las composiciones líquidas de la presente invención, una forma sólida del compuesto 1 se reduce por lo general a diámetros medios de partícula de inferiores a  $\sim 3 \mu\text{m}$ . El diámetro medio de partícula es preferentemente menor de  $\sim 2$  micras y más preferentemente inferiores a  $\sim 1 \mu\text{m}$  para proporcionar mejor disponibilidad biológica del principio activo. El diámetro de partícula promedio (es decir medio) es el momento en volumen medio, también conocido como el volumen medio De Broucker medio. Los principios del análisis de tamaño de partículas son bien conocidos para los expertos en la técnica; para un artículo

técnico que proporciona un resumen, véase A. Rawle, "Basic Principles of Particle Size Analysis" (documento MRK034 publicado por Malvern Instruments Ltd., Malvern, Worcestershire, Reino Unido).

5 Para la preparación de composiciones de suspoemulsión, una vez que la parte acuosa de la composición se muele hasta conseguir el diámetro medio de partícula deseado del principio activo (es decir, una forma sólida de compuesto **1** opcionalmente mezclado con otros principios activos sólidos), el líquido inmiscible en agua y los componentes emulsionantes (por lo general premezclados) se suelen añadir con agitación para completar la preparación de la suspoemulsión. Las composiciones de la suspoemulsión se pueden preparar sin incluir tensioactivos que se consideran principalmente emulsionantes incluyendo los tensioactivos poliméricos conocidos por ser dispersantes y utilizando equipo de mezcla de alta energía/alto cizallamiento.

10 Una forma sólida de compuesto **1** en una composición sólida o líquida de la presente invención también puede estar presente en una forma encapsulada o microencapsulada para proteger el compuesto **1** del ingrediente de formulación incompatible o para controlar o retrasar la liberación del compuesto **1** después de la aplicación de la composición.

15 Para más información sobre la técnica de formulación, véase T.S. Woods, "The Formulator's Toolbox – Product Forms for Modern Agriculture" en Pesticide Chemistry and Bioscience, The Food-Environment Challenge, T. Brooks y T. R. Roberts, Eds., Proceedings of the 9th International Congress on Pesticide Chemistry, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999, págs. 120-133. Véase también el documento US nº 3.235.361, Col. 6, línea 16 a columna 7, línea 19 y los Ejemplos 10-41; documento U.S. nº 3.309.192, Col. 5, línea 43 a columna 7, línea 62 y los ejemplos 8, 12, 15, 39, 41, 52, 53, 58, 132, 138-140, 162-164, 166, 167 y 169-182; el documento 2.891.855, Col. 3, línea 66 a columna 5, línea 17 y ejemplos 1-4; Klingman, *Weed Control as a Science*, John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, 1961, págs. 81-96; Hance *et al.*, *Weed Control Handbook*, 8ª ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989; y *Developments in formulation technology*, PJB Publications, Richmond, Reino Unido, 2000.

20 Se presentan los siguientes ejemplos de formulación para ilustrar más pero no limitar la divulgación de ningún modo. Todos los porcentajes se dan por peso y todas las formulaciones se preparan utilizando técnicas convencionales. Sin más elaboración, se cree que un experto en la materia que utilice las descripciones y referencias anteriores puede utilizar la presente invención en toda su extensión.

#### Ejemplo de formulación 1

Concentrado de alta concentración	
Forma polimórfica B de compuesto <b>1</b>	75%
Sílice precipitada secada por pulverización	24%
Sílice fina amorfa sintética	1%

30 Se preparan composiciones de alta concentración mezclando y moliendo en seco para formar un compuesto intermedio para su utilización posterior en la preparación de formulaciones líquidas y sólidas de menor concentración.

#### Ejemplo de formulación 2

Polvos finos	(a)	(b)
Forma polimórfica A del compuesto <b>1</b>	5,0%	8,0%
Talco	94,0%	2,0%
caolín	-	87%
silicoaluminato de sodio	1,0%	-
montmorillonita (calcinada)	-	3,0%

Se obtienen polvos finos listos para usar mezclando la forma sólida del compuesto **1** con el vehículo sólido. Los polvos finos también pueden prepararse por molienda en seco utilizando un molino adecuado, en función de la aplicación deseada.

## Ejemplo de formulación 3

Polvo humectable	(a)	(b)	(c)
Forma polimórfica A del compuesto 1	25,0%	60,0%	75,0%
Lauril sulfato de sodio	2,5%	-	-
Diisobutilnaftalensulfonato de sodio	-	-	5,0%
Éter alquílico de polioxietileno	-	2,0%	-
Éter de octilfenol y polietilenglicol (7-8 mol Etoxilado)	-	2,5%	-
Naftalensulfonato de sodio	-	1,5%	-
Éter de dodecilfenol y polietilenglicol	-	-	2,0%
Ligninsulfonato de sodio	5,0%	-	5,0%
Sílice calcinada hidrófila	2,5%	-	-
Arcilla caolinita	65,0%	34,0%	13,0%

La forma sólida del compuesto 1 se mezcla intensamente con los ingredientes de la formulación y la mezcla resultante se muele en seco utilizando un molino adecuado (p. ej. molino de martillos, molino clasificador con aire). Los polvos humectables pueden diluirse con agua para dar suspensiones de cualquier concentración deseada.

## 5 Ejemplo de formulación 4

Gránulos	(a)	(b)
Forma amorfa del compuesto 1	5,0%	10,0%
Sílice calcinada hidrófila	1,0%	-
Gránulos de arcilla caolinita	94,0%	-
Gránulos de atapulgita (materia volátil baja, 0,71/0,30 mm; tamices U.S.S. n° 25-50)	-	90,0%

El compuesto 1 se disuelve en cloruro de metileno, la solución se pulveriza sobre el vehículo sólido y el disolvente se evapora a continuación al vacío.

## Ejemplo de formulación 5

Gránulos recubiertos	(a)	(b)
Gránulos del ejemplo 4	97,0%	95,0%
Polietilenglicol (P.M. < 1000)	3,0%	5,0%

10 Los gránulos del ejemplo 4 se humedecen, y el polietilenglicol se aplica uniformemente mientras se mezclan los gránulos. Se obtienen de esta manera gránulos recubiertos sin polvo.

## Ejemplo de formulación 6

Gránulos dispersables en agua	(a)	(b)
Forma polimórfica A de compuesto 1	10%	50%
Alquilnaftalensulfonato de sodio condensado en formaldehído	2%	5%
Lignosulfonato amónico	8%	-
Sulfato de amonio	5%	-
Sulfonato de alquilo	-	3%
Alquilnaftalensulfonato de sodio	-	2%
Homopolímero reticulado de N-vinil-2-pirrolidona	-	2%
Silicona encapsulada	-	1%
Arcilla caolinita	75%	37%

Las formulaciones WG del ejemplo 6 de formulación se preparan por molienda con martillos y/o molienda con aire de una mezcla de todos los ingredientes seguida de granulación (p. ej., granulación en lecho fluido o en bandeja). Los gránulos secos se suelen agregar a un depósito de pulverización en la cantidad necesaria para producir una mezcla de pulverización con la concentración deseada de principio activo.

5 Ejemplo de formulación 7

Bolitas extruidas	(a)	(b)
Forma polimórfica A del compuesto 1	10%	25%
Lignosulfonato de sodio	2%	5%
Carboximetilcelulosa sódica	1%	5%
Sulfato de sodio anhidro	-	10%
Ligninsulfonato de calcio en bruto	-	5%
Alquilnaftalensulfonato de sodio	-	1%
Arcilla caolinita	87%	-
Bentonita de calcio/magnesio	-	49%

La forma sólida del compuesto 1 se mezcla con los ingredientes de la formulación y la mezcla se muele y humedece con agua. Esta mezcla se extruye y a continuación se seca en una corriente de aire.

Ejemplo de formulación 8

Tratamiento de semillas	
Forma polimórfica B del compuesto 1	20,00%
copolímero polividona-acetato de vinilo	5,00%
cera ácida Montana	5,00%
Lignosulfonato de calcio	1,00%
Copolímeros de bloque polioxietileno/polioxipropileno	1,00%
Alcohol estearílico etoxilado (POE 20)	2,00%
Polidimetilsilicona como emulsión acuosa al 75%	0,20%
Colorante rojo	0,05%
Agua	65,75%

10 La forma sólida del compuesto 1 se mezcla con los demás ingredientes en la composición y medios molidos hasta que se alcanza el tamaño de partícula deseado. La suspensión resultante se aplica en su concentración inicial o más diluida y se pulveriza sobre un lecho en movimiento de las semillas en una cantidad necesaria para conseguir el peso deseado o el grosor de la capa.

Ejemplo de formulación 9

Concentrado de suspensión acuosa	(a)	(b)	(c)
Forma polimórfica B de compuesto 1	10,0%	20,0%	40,0%
Copolímero de bloque ácido poli-12-hidroxiesteárico/polietilenglicol	-	-	10,00%
Propilenglicol	15,00%	10,0%	6,0%
Lignosulfonato de sodio	10,0%	10,0%	2,0%
Éter de glicol y nonilfenol etoxilado	6,0%	6,0%	-
Carboximetilcelulosa	1,0%	1,0%	-
Polidimetilsilicona como emulsión acuosa al 75%	0,8%	0,8%	-
Copolímero de polioxietileno y polioxipropileno	-	-	2,5%
Solución acuosa de dipropilenglicol que contiene 20% de 1,2-	0,2%	-	-

Concentrado de suspensión acuosa	(a)	(b)	(c)
benisotiazolin-3-ona			
Emulsión de polisiloxano en agua	-	-	0,5%
Goma xantana	-	-	0,1%
Agua	57,0%	52,2%	38,9%

La forma sólida del compuesto **1** y uno o más de los demás ingredientes de la composición se mezclan para formar una suspensión, seguida de más reducción de tamaño por técnicas de molienda en húmedo hasta un diámetro medio de partícula inferior a ~ 3 µm y adición de los ingredientes restantes, si hay.

Ejemplo de formulación 10

Suspoemulsion	(a)	(b)	(c)
Forma polimórfica B del compuesto <b>1</b>	10,0%	20,0%	30,0%
Aceite de semillas metilado	25,0%	30,0%	30,0%
Copolímero de injerto	2,0%	-	4,0%
Propilenglicol	6,0%	6,0%	3,0%
Lignosulfonato de sodio	4,0%	6,0%	1,0%
Éter de nonilfenol y polietilenglicol (15 moles de óxido de etileno)	6,0%	6,0%	6,0%
Carboximetilcelulosa	1,0%	0,6%	-
Silicona como emulsión acuosa al 75%	0,8%	0,8%	0,5%
Copolímero de polioxietileno y polioxipropileno	-	-	2,5%
Solución acuosa de dipropilenglicol que contiene 20% de 1,2-benisotiazolin-3-ona	0,2%	0,2%	0,2%
Goma xantana	0.5	-	0,1%
Agua	44,5%	30,4%	22,7%

- 5 La forma sólida del compuesto **1** y uno o más de los demás ingredientes de la composición se mezclan para formar una suspensión seguida de más reducción de tamaño mediante técnicas de molienda en húmedo hasta un diámetro medio de partícula inferior a ~ 3 µm y adición de los ingredientes restantes, si hay.

Ejemplo de formulación 11

Dispersión de aceite	(a)	(b)	(c)
Forma polimórfica B del compuesto <b>1</b>	10,0%	15,0%	20,0%
Copolímero de polioxietileno y polioxipropileno	3,0%	-	-
Alcohol alifático polialcoxilado líquido	15,0%	15,0%	4,0%
Hexaoleato de sorbitol etoxilado	8,5%	12,0%	11,0%
Mezcla de alquil aril sulfonato de calcio, alcoholes grasos etoxilados y aromáticos ligeros	5,0%	5,0%	-
Trioleato de sorbitán	5,0%	-	-
Mezcla de alquilbencenos	32,0%	-	-
Aceite mineral ligero	-	52,0%	49,0%
Triglicéridos de longitud de cadena media	20%	-	15,0%
Sílice amorfa calcinada	1,5%	1,0%	1,0%

- 10 La forma sólida de compuesto **1** y uno o más de los demás ingredientes de la composición se mezclan para formar una suspensión y seguido de más reducción de tamaño por técnicas de molienda en húmedo hasta un diámetro medio de partícula de inferior a ~ 3 µm y adición de los ingredientes restantes, si hay.

Los ejemplos de formulación 12 a 16 a continuación ilustran más composiciones líquidas de la presente invención en las que muchos de los ingredientes de formulación se identifican como determinados productos específicos disponibles en el mercado. Los ingredientes de la formulación utilizados en ejemplos 12 a 16 se clasifican y además se describen con respecto a la identidad química y al fabricante como se indica a continuación:

5	Líquidos inmiscibles en agua	
	Agnique® ME 18RD-U	canolato de metilo (Cognis)
	Agnique® ME 18SD-U	sojato de metilo destilado (Cognis)
	Parol® 6970	aceites minerales blancos de baja viscosidad (Penreco)
	Stepan® 108	tricaprato/caprilato de glicerol (Stepan)
10	Tensioactivos	
	Agentes emulsionantes	
	Agnique® PG 9116	poliglucósido de alquilo, solución acuosa al 50% (Cognis)
	Agnique® ME 8-3	caprilato de metilo etoxilado (3 EO) (Cognis)
	Agnique® SBO-30	aceite de soja etoxilado (30 EO) (Cognis)
15	Atlox® G-1086	hexaoleato de sorbitol etoxilado (40 EO) (Croda)
	Cirrosol® G-1086	hexaoleato de sorbitol etoxilado (40 EO) (Croda)
	Toximul® 8240F	aceite de ricino etoxilado (40 EO) (Stepan)
	Tween® 85	trioleato de sorbitán etoxilado (20 EO)
	Mezclas emulsionantes comerciales	
20	Agnique® BL2030	mezcla emulsionante aniónica/no iónica (Cognis)
	Toximul® 3464F	mezcla aniónica-no iónica comercial (Stepan)
	Toximul® 3479F	mezcla de dodecilsulfonato de calcio/emulsionante no iónico con alto EHL (Stepan)
25	Toximul® 3476F	mezcla de dodecilsulfonato de calcio/emulsionante no iónico con bajo EHL (Stepan)
	Agentes humectantes y dispersantes	
	Atlox® 4912	copolímero de bloque ácido poli-12-hidroxiesteárico con polietilenglicol (Croda)
	Atlox® 4913	copolímero de injerto metacrilato de metilo-polietilenglicol (Croda)
	Atlox® 4914	copolímero poliisobutileno-anhídrido succínico con polietilenglicol (Croda)
30	Atlas® G-5000	copolímero de bloque óxido de polietileno-óxido de polipropileno
	Synperonic® A11	alcohol C <sub>12</sub> -C <sub>15</sub> etoxilado (Croda)
	Break-Thru® S240	trisiloxano modificado con poliéter (Evonik Goldschmidt)
	Break-Thru® OE441	poliéter-polimetilsiloxano (Evonik Goldschmidt)
	Agentes de suspensión	
35	Aerosil® 200	sílice amorfa calcinada (Evonik)
	Attagel® 50	arcilla atapulgita (BASF)
	Bentone® 760	bis(sebo alquil hidrogenado) dimetilamonio Bentonita (Elementis Specialities)
	Rhodopol® 23	polisacárido de alto peso molecular (Rhodia)
	Tixogel® EZ 100	bis(sebo alquil hidrogenado)dimetil bentonita (Southern Clay Products)

## ES 2 402 113 T3

### Antiespumantes, anticongelantes y biocidas

5	Agnique® DFM 111S	emulsión de polidimetilsiloxano-antiespumante (Cognis)
	propilenglicol	anticongelante
	Legend® MK	solución acuosa que contiene mezcla de 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona con 2-metil-4-isotiazolin-3-ona, que contiene además nitrato de magnesio y cloruro de magnesio-biocida (Rohm y Haas)

### Tampones de pH

ácido acético/acetato sódico

### Vehículo líquido acuoso

10            agua.

### Ejemplo de formulación 12

<u>Concentrado de suspensión acuosa</u>	(a)	(b)	(c)
Forma polimórfica B del compuesto 1	20,50%	18,10%	14,6%
Atlox® 4912	1,50%	-	-
Atlox® 4913	3,00%	2,60%	2,2%
Synperonic® A11	-	-	2,7%
Propilenglicol	10,00%	10,4%	8,4%
Agnique DFM 11S	0,40%	0,40%	0,4%
Legend® MK	0,10%	0,15%	0,3%
Aerosil® 200	0,40%	1,0%	2,1%
Rhodopol® 23	0,20%	0,35%	0,3%
Agua	63,90%	67,0%	60,0%

15            La forma polimórfica B se agrega a la mezcla acuosa de los ingredientes de la formulación listada anteriormente con el equipo de dispersión de alta velocidad en la operación para romper las partículas de aglomerado y eliminar la rápida sedimentación de los sólidos en la suspensión. Si el tamaño de partícula de la suspensión resultante, denominado "base de molino", todavía es demasiado grande para alimentar directamente a un molino con medios o de arena, se realiza más reducción del tamaño y fragmentación del aglomerado utilizando un molino coloidal. Una vez que el tamaño de partícula de la base del molino es lo suficientemente pequeño, la etapa de reducción de tamaño de partícula final se realiza con un molino de medios que contiene medios de vidrio o cerámica en una gama de tamaños de 0,8 a 1,0 mm para reducir de manera eficaz el diámetro de partícula medio de la forma polimórfica B a menos de 3 µm.

### Ejemplo de formulación 13

<u>Suspo-emulsión</u>	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)
Forma polimórfica B del compuesto 1	21,00%	10,00%	10,50%	10,50%	10,50%
Agnique® ME 18SD-U	21,00%	33,00%	16,50%	-	-
Stepan® 108	-	-	-	7,50%	7,50%
Parol® 6970	-	-	16,50%	27,50%	27,50%
Atlas G-5000	-	-	-	4,00%	2,50%
Atlox® 4913	1,40%	1,50%	1,50%	2,00%	2,50%
Atlox® 4912	-	-	-	3,00%	4,00%
Synperonic® A11	1,40%	1,50%	1,50%	-	-
Agnique® SBO-30	-	-	2,50%	-	-
Cirrosol® G-1086	-	-	5,30%	-	-

## ES 2 402 113 T3

<u>Suspo-emulsión</u>	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)
Agnique PG 9116	-	-	2,50%	-	-
Toximul® 3464F	5,20%	8,30%	-	-	-
Toximul® 8240F	1,40%	2,10%	-	-	-
Propilenglicol	1,90%	2,50%	6,00%	6,00%	6,00%
Agnique DFM 111S	1,30%	0,28%	0,28%	0,20%	0,30%
Legend® MK	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%
Aerosil® 200	0,05%	0,20%	0,20%	0,30%	0,20%
Rhodopol® 23	-	0,02%	0,02%	0,20%	0,20%
Ácido acético (glacial)	1,80%	-	-	-	-
Acetato sódico trihidratado	3,00%	-	-	-	-
Agua	40,45%	40,50%	36,60%	38,70%	38,70%

5 La forma polimórfica B se agrega a la mezcla acuosa de los ingredientes de la formulación listada anteriormente excepto para el componente líquido inmiscible en agua (Agnique ME 18SD-U, Stepan 108, Parol 6970) y el emulsionante (Atlas G-5000, Atlox 4913, Atlox 4912, Synperonic A11, Agnique SBO-30, Cirrosol G-1086, Agnique PG 9116, Toximul 3464F, Toximul 8240F) componentes con equipos de dispersión a alta velocidad en la operación para romper las partículas de aglomerado y eliminar la rápida sedimentación de los sólidos en la suspensión. El diámetro medio de partícula de la forma polimórfica B se reduce a menos de 3 µm utilizando los procedimientos descritos para el ejemplo de formulación 11. El componente líquido inmiscible en agua y componentes del emulsionante se mezclan a continuación entre sí y después se mezclan con la suspensión molida con agitación para formar las composiciones de la suspo-emulsión.

### 10 Ejemplo de formulación 14

<u>Dispersión de aceite</u>	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)
Forma polimórfica B del compuesto	15,0%	10,5%	10,0%	10,0%	10,5%
Agnique ME 18RD-U	-	-	55,8%	-	-
Agnique® ME 18 SD-U	-	-	-	40,0%	-
Parol® 6970	52,5%	54,7%	-	-	54,3%
Stepan® 108	14,2%	15,0%	15,0%	-	15,0%
Agnique® BL2030	-	-	-	4,0%	-
Agnique® ME 8-3	-	-	-	20,0%	-
Agnique PG 9116	4,8%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%
Cirrosol® G-1086	11,5%	12,0%	12,0%	10,0%	12,0%
Tween® 85	-	-	-	10,0%	-
Aerosil® 200	1,0%	1,0%	1,0%	-	1,0%
Attigel® 50	-	-	-	1,0%	-
Bentone® 760	-	-	-	-	1,0%
Tixogel® EZ 100	-	0,6%	-	-	-
Agua	1,0%	1,2%	1,2%	-	1,2%

15 Las formulaciones de dispersión del aceite del ejemplo de formulación 14 se preparan añadiendo todos los ingredientes de la formulación excepto la forma polimórfica B al vehículo líquido inmiscible en agua (Agnique ME 14RD-U, Agnique ME 18SD-U, Parol 6970, Stepan 108) con agitación adecuada y tiempo para permitir una mezcla uniforme y la disolución de todos los componentes dispersables y/o solubles. La forma polimórfica B se añade a continuación, homogeneizada para permitir el buen contacto con los demás ingredientes de la formulación y se muele de la misma manera que la descrita para el ejemplo de formulación 13.

Ejemplo de formulación 15

<u>Suspo-emulsión</u>	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)
Forma polimórfica B del compuesto 1	10,30%	10,40%	10,40%	10,40%	10,40%	10,40%	10,40%
Break-Thru® S240	-	-	-	-	-	0,20%	-
Agnique® ME 18 RD-U	-	15,44%	15,44%	14,82%	14,64%	14,00%	14,00%
Parol® 6970 Low Pour	27,40%	-	-	-	-	-	-
Stepan® 108	7,50%	18,48%	18,48%	17,73%	17,52%	17,00%	17,00%
Break-Thru® OE441	-	0,98%	0,98%	1,07%	1,07%	1,00%	1,00%
Atlas® G-5000	2,63%	-	3,75%	1,80%	1,78%	1,50%	1,50%
Synperonic® A11	-	-	-	-	2,21%	-	-
Toximul® 3479	-	-	-	-	-	2,00%	2,00%
Atlox® 4912	4,12%	-	-	-	-	-	-
Atlox® 4914	-	-	-	1,73%	-	2,00%	2,00%
Atlox® 4913	2,25%	9,00%	5,25%	6,90%	6,83%	6,35%	6,55%
Rhodopol® 23	0,20%	0,20%	0,20%	0,20%	0,20%	0,20%	0,20%
Aerosil® 200	0,25%	1,04%	10,4%	1,00%	1,00%	1,00%	1,00%
Propilenglicol	6,00%	6,00%	6,00%	6,00%	6,00%	6,00%	6,00%
Agnique DFM 111S	0,25%	0,25%	0,25%	0,25%	0,25%	0,25%	0,25%
Legend® MK	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%
Agua	39,00%	38,11%	35,11%	38,00%	38,00%	38,00%	38,00%

La forma polimórfica B se añade a la mezcla acuosa de ingredientes que comprende el componente líquido acuoso de las formulaciones anteriores (Atlox 4913, Agnique DFM 111S, Legend MK, Aerosil 200, Rhodopol 23, propilenglicol y agua) con equipo de dispersión a alta velocidad en funcionamiento para romper las partículas aglomeradas, ayudar a la humectación de las superficies hidrófobas y eliminar la rápida sedimentación de los sólidos en la mezcla. El diámetro medio de partícula de la forma polimórfica B se reduce a continuación a menos de 3 µm utilizando los métodos descritos para el ejemplo de formulación 11. Los componentes líquidos inmiscibles en agua y los componentes del emulsionante se mezclan a continuación hasta que son homogéneos y a continuación se mezclan con la suspensión molida con agitación para formar las composiciones de la suspo-emulsión.

5

10

Ejemplo de formulación 16

<u>Dispersión del aceite</u>	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)
Forma polimórfica B del compuesto 1	10,30%	10,30%	10,30%	10,30%	10,40%	10,40%	10,40%
Break-Thru® S240	-	-	-	-	-	-	-
Atlox® 4913	-	-	-	-	1,51%	1,51%	1,51%
Agnique® ME 18 RD-U	31,50%	31,50%	31,50%	31,00%	34,75%	33,87%	32,98%
Parol® 6970 Low Pour	24,30%	-	-	-	-	-	-
Stepan® 108	15,40%	39,70%	37,70%	37,00%	41,48%	40,42%	39,36%
Break-Thru® OE441	-	-	2,00%	2,00%	2,24%	2,18%	2,13%
Cirrasol® G 1086	12,00%	12,00%	12,00%	7,45%	-	-	-
Agnique® PG 9116	5,00%	5,00%	5,00%	7,45%	-	-	-
Toximul® 3476F®	-	-	-	-	-	-	-
Toximul® 3479F	-	-	-	-	8,00%	8,00%	12,00%
Atlox® 4914	-	-	-	2,00%	-	2,00%	-
Aerosil® 200	0,40%	0,40%	0,40%	1,00%	1,01%	1,01%	1,01%

## ES 2 402 113 T3

<u>Dispersión del aceite</u>	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)
Tixogel® EZ100	0,60%	0,60%	0,60%	0,60%	0,61%	0,61%	0,61%
Agua	0,50%	0,50%	0,50%	1,20%	-	-	-

### Ejemplo de formulación 16(continuación)

<u>Dispersión del aceite</u>	(h)	(i)	(j)	(k)	(l)	(m)
Forma polimórfica B del compuesto 1	10,40%	10,40%	10,40%	10,40%	10,40%	10,40%
Break-Thru® S240	-	-	-	0,50%	-	0,50%
Atlox® 4913	1,51%	1,51%	1,51%	1,51%	1,51%	1,51%
Agnique® ME 18 RD-U	34,75%	33,87%	32,98%	34,53%	31,30%	32,76%
Parol® 6970 Low Pour	-	-	-	-	-	-
Stepan® 108	41,48%	40,42%	39,36%	41,21%	37,36%	39,10%
Break-Thru® OE441	2,24%	2,18%	2,13%	2,23%	2,02%	2,11%
Cirrasol® G 1086	-	-	-	-	9,79%	-
Agnique® PG 9116	-	-	-	-	-	-
Toximul® 3476F®	4,00%	4,00%	-	-	-	-
Toximul® 3479F	4,00%	4,00%	6,00%	4,00%	-	6,00%
Atlox® 4914	-	2,00%	6,00%	4,00%	6,00%	6,00%
Aerosil® 200	1,01%	1,01%	1,01%	1,01%	1,01%	1,01%
Tixogel® EZ100	0,61%	0,61%	0,61%	0,61%	0,61%	0,61%
Agua	-	-	-	-	-	-

5 Las formulaciones de dispersión de aceite del ejemplo de formulación 16 se preparan añadiendo todos los ingredientes de formulación al vehículo líquido inmiscible en agua (Agnique ME 18 RD-U, Parol 6970, Stepan 108) con agitación y tiempo adecuados para permitir mezclado dispersión o disolución uniformemente todos los componentes. La forma polimórfica B se añade a continuación, se homogeneiza para permitir buen contacto con los demás ingredientes de la formulación, a continuación se muele de manera igual o equivalente a la descrita en el ejemplo de formulación 13.

10 Aunque las composiciones sólidas y líquidas formuladas de la presente invención pueden aplicarse directamente a las plantas que han de protegerse de la enfermedad o a su entorno (p. ej., a su medio de cultivo), para aplicaciones por pulverización aérea o terrestre al follaje vegetal las presentes composiciones suelen extenderse en primer lugar (es decir diluirse) en un medio apropiado, normalmente agua. Los volúmenes de pulverización de composiciones acuosas para aplicación directa a las plantas o a partes de éstas (p. ej., composiciones del depósito de pulverización) pueden variar de aproximadamente uno a varios miles de litros por hectárea, pero suelen estar en el intervalo desde unos diez a varios cientos de litros por hectárea. Las composiciones acuosas para pulverizar suelen contengan menos de 1 ppm o más (p. ej., de 1 ppm a 100 ppm) de compuesto 1. Las formulaciones líquidas y sólidas de la presente invención también pueden medirse directamente en sistemas de riego por goteo, medirse en el surco durante la plantación y/o aplicarse a las semillas de cultivos y otra vegetación deseable como tratamientos de semilla antes de plantar para proteger las raíces en desarrollo y otras partes subterráneas de la planta y/o el follaje por absorción generalizada.

20 Durante el tratamiento foliar para prevenir o curar enfermedades de la planta, las composiciones acuosas para pulverización preparadas a partir de las composiciones líquidas (p. ej., concentrados en suspensión acuosa, suspo-emulsiones, dispersiones de aceite), que comprende una forma sólida del compuesto 1 según la presente invención normalmente son más eficaces que las composiciones para pulverización preparadas a partir de sólidas composiciones que comprende una sólida forma del compuesto 1. Por consiguiente, una composición de líquido fungicida que comprende al menos una forma sólida del compuesto 1 es de especial interés. La relación del volumen de las composiciones de líquido de la presente invención al volumen de agua utilizada para diluir estas composiciones está comprendida generalmente en el intervalo de alrededor de 1:100 a alrededor de 1:1000, más en general de alrededor de 1:200 a alrededor de 1:800 y aún más suele estar entre alrededor de 1:300 y alrededor de 1:600.

30 Para complementar los ingredientes contenidos en las formulaciones de plaguicidas, los productos adyuvantes formulados por separado pueden añadirse a mezclas del depósito de pulverización. Estos adyuvantes adicionales se

conocen comúnmente como "adyuvantes de pulverización" o "adyuvantes de la mezcla del depósito" e incluyen cualquier sustancia mezclada en un depósito de pulverización para mejorar el rendimiento de un tratamiento pesticida, tal como por mejora de la eficacia (p. ej., disponibilidad biológica, adherencia, penetración, uniformidad de cobertura y duración de la protección), o reducir al mínimo o eliminar problemas de aplicación por pulverización asociados a la incompatibilidad, formación de espuma, arrastre, evaporación, volatilización y degradación. Como ningún adyuvante solo generalmente puede ofrecer todos estos beneficios, adyuvantes compatibles se combinan a menudo para realizar múltiples funciones. Para obtener un rendimiento óptimo, los adyuvantes se seleccionan con respecto a las propiedades del principio activo, formulación y destino (p. ej., el cultivo que se pulveriza y las propiedades del principio activo y composición que se aplica al cultivo).

Entre los adyuvantes de pulverización, los aceites incluyendolos aceites de cultivo, concentrados de aceite de cultivo, concentrados de aceite vegetal y concentrados de aceite de semillas metilados se utilizan para mejorar su eficacia, posiblemente mediante la estimulación más aún y de depósitos de pulverización uniformes. Los productos identificados como "aceite de cultivo" suelen contener 95 a 98% de parafina o crudo de petróleo nafténico y 1 a 2% de uno o más tensioactivos que funcionan como emulsionantes. Los productos identificados como "concentrados de aceite de cultivo" por lo general consisten en 80 a 85% de aceite de petróleo emulsionable y 15 a 20% de tensioactivos no iónicos. Los productos identificados como "concentrados de aceite vegetal" por lo general consisten en 80 a 85% de aceite vegetal (es decir, aceite de semillas o frutos, aún más comúnmente de algodón, linaza, soja o girasol) y 15 a 20% de tensioactivos no iónicos. El rendimiento de adyuvante puede mejorarse sustituyendo el aceite vegetal por ésteres metílicos de ácidos grasos que normalmente proceden de aceites vegetales. Algunos ejemplos de concentrados de aceite de semillas metilados incluyen Concentrado MSO® de UAP-Loveland Products, Inc. y aceite de pulverización metilado Premium MSO de Helena Chemical Company. La cantidad de adyuvantes a base de aceite para pulverizar mezclas generalmente no excede de un 2,5% en volumen, y más generalmente la cantidad es de un 0,1 a un 1% en volumen. Las tasas de aplicación de adyuvantes a base de aceite en mezclas de pulverización están comprendidas por lo general entre un 1 a unos 5 litros por hectárea y los adyuvantes a base de aceite de semillas metilados en particular se utilizan normalmente a una tasa de alrededor de 1 a alrededor de 2,5 l por hectárea.

Los adyuvantes de pulverización que contienen mezclas de emulsionantes con aceites, especialmente aceites minerales, aceites de semillas metilados y triglicéridos, son compatibles en las mezclas del depósito con las composiciones líquidas de la presente invención, p. ej., concentrados en suspensión acuosa, suspo-emulsiones y dispersiones de aceite. Por lo tanto, una realización de la presente invención relaciona un método para controlar enfermedades causadas por patógenos fúngicos diluyendo una composición líquida de la presente invención con agua, añadiendo un adyuvante tal como un aceite mineral o aceite de semillas metilado (en cualquier orden de adición o mezcla) para formar una composición diluida y aplicando a la planta o a una parte de la misma, o a las hojas y semillas de la planta, una cantidad eficaz como fungicida de la composición diluida.

Las formas sólidas del compuesto 1 son útiles para controlar enfermedades vegetales, especialmente enfermedades causadas por hongos fitopatógenos oomicetos. La aplicación de una forma sólida del compuesto 1 a una planta, parte de la planta, semilla o medio de cultivo no sólo puede evitar la enfermedad de la planta, sino que dicha aplicación puede curar o erradicar la propagación de enfermedades existentes. Además, debido a la movilidad en el floema del compuesto 1, la aplicación de una forma sólida a una semilla o a una parte de la planta puede proteger las partes adyacentes de la planta, incluyendo crecimiento de follaje nuevo. Además, una forma sólida del compuesto 1 puede combinarse con uno u otros más principios activos en las composiciones fungicidas de la presente invención para proporcionar un espectro más amplio de control de enfermedades de la planta. Por lo tanto, la presente invención comprende además un método para el control de las enfermedades vegetales causadas por hongos fitopatógenos que comprende aplicar a la planta, a una parte de la misma que ha de protegerse o a la semilla de la planta que ha de protegerse, una cantidad eficaz de una forma sólida del compuesto 1 o una composición fungicida que comprende la forma sólida del compuesto 1. Las formas sólidas del compuesto 1 y/o las composiciones de la presente invención proporcionan el control de las enfermedades causadas por un amplio espectro de hongos fitopatógenos en las clases de basidiomicetos, ascomicetos, oomicetos y deuteromycetos. Éstas son eficaces en el control de un amplio espectro de enfermedades vegetales, patógenos especialmente de patógenos foliares de cultivos ornamentales, césped, vegetales, campo, cereales y frutales. Estos patógenos comprenden: Oomicetos, incluyendo enfermedades por *Phytophthora* tales como *Phytophthora infestans*, *Phytophthora megasperma*, *Phytophthora parasitica*, *Phytophthora cinnamomi* y *Phytophthora capsici*, enfermedades por *Pythium* tales como *Pythium aphanidermatum* y enfermedades en la familia Peronosporaceae tales como *Plasmopara viticola*, *Peronospora* spp. (incluyendo *Peronospora tabacina* y *Peronospora parasitica*), *Pseudoperonospora* spp. (incluyendo *Pseudoperonospora cubensis*) y *Bremia lactucae*; Ascomicetos, incluyendo enfermedades por *Alternaria solani* y *Alternaria brassicae*, enfermedades por *Guignardia* tal como *Guignardia bidwell*, enfermedades por *Venturia* tal como *Venturia inaequalis*, enfermedades por *Septoria* tales como *Septoria nodorum* y *Septoria tritici*, enfermedades por el polvo del mildiu tales como *Erysiphe* spp. (incluidos *Erysiphe graminis* y *Erysiphe polygoni*), *Uncinula necator*, *Sphaerotheca fuliginea* y *Podosphaera leucotricha*, *Pseudocercospora herpotrichoides*, enfermedades por *Botrytis* tales como *Botrytis cinerea*, *Monilinia fructicola*, enfermedades por *Sclerotinia* tales como *Sclerotinia sclerotiorum*, *Magnaporthe grisea*, *Phomopsis viticola*, enfermedades antracnosis tales como *Glomerella* o *Colletotrichum* spp. (tales como *Colletotrichum graminicola* y *Colletotrichum orbiculare*) y *Gaeumannomyces graminis*; Basidiomicetos, incluyendo las enfermedades de la roya

causadas por *Puccinia* spp. (tales como *Puccinia recondita*, *Puccinia striiformis*, *Puccinia hordei*, *Puccinia graminis* y *Puccinia arachidis*), *Hemileia vastatrix* y *Phakopsora pachyrhizi*; otros patógenos incluyendo *Rutstroemia floccosum* (conocido también como *Sclerontina homoeocarpa*); *Rhizoctonia* spp. (tal como *Rhizoctonia solani*); enfermedades por *Fusarium* tales como *Fusarium roseum*, *Fusarium graminearum* y *Fusarium oxysporum*; *Verticillium dahliae*; *Sclerotium rolfsii*; *Rynchosporium secalis*; *Cercosporidium personatum*, *Cercospora arachidicola* y *Cercospora beticola*; y otros géneros y especies estrechamente relacionadas con estos patógenos. Además de su actividad fungicida, composiciones o combinaciones también tienen actividad contra bacterias tales como *Erwinia amylovora*, *Xanthomonas campestris*, *Pseudomonas syringae* y otras especies relacionadas.

Las formas sólidas del compuesto **1** y/o las composiciones de la presente invención proporcionan control de las enfermedades causadas por un amplio espectro de hongos fitopatógenos en las clases de basidiomicetos, ascomicetos, oomicetos y deuteromicetos. Son eficaces en el control de un amplio espectro de enfermedades vegetales, patógenos foliares de cultivos incluyendo: cultivos de cereales tales como trigo, cebada, avena, centeno, triticale, arroz, maíz, sorgo y mijo; cultivos de la vid, tales como las uvas de mesa y para vino; cultivos de campo, tales como el aceite de colza (canola), girasol; remolacha azucarera, caña de azúcar, soja, cacahuets (maní), tabaco, alfalfa, trébol, lepedeza, trébol y guisante; frutas de pepita, tales como manzana, pera, manzana silvestre, níspero, mayhaw y membrillo; frutas de hueso como melocotones, cerezas, ciruelas, albaricoques, nectarinas y almendras; cítricos tales como limones, limas, naranjas, pomelos, mandarinas y kumquat (naranja china); raíces y tubérculos y cultivos en campo (y su follaje) tales como alcachofa, remolacha azucarera y de mesa, zanahoria, yuca, jengibre, ginseng, rábano picante, chirivía, patata, rábano, colinabo, batata, nabo y ñame; bulbos como el ajo, puerro, cebolla y chalota; verduras de hoja como la rúcula (rocket), apio, berro, endivia (escarola), hinojo, flor y hojas de lechuga, perejil, achicoria (achicoria roja), ruibarbo, espinacas y acelgas; verduras de hoja género *Brassica* (col) tales como brécol, brécol rabe (grellos), coles de Bruselas, col, bok choy (col china), coliflor, berza, col rizada, colinabo, mostaza y verduras; leguminosas (suculentas o secas) tales como altramuces, alubia (*Phaseolus* spp.) (incluyendo la haba, frijoles de campo, alubias de riñón, habas mantequilla, alubias blancas, alubias pintas, judías verdes, habichuelas, frijoles Tepari y frijoles de cera), alubia (*Vigna* spp.) (incluyendo alubias adzuki, frijoles espárragos, alubias de ojo negro, guisantes catjang, judías verdes largas chinas, caupí, guisantes Crowder, frijoles polilla, frijol mungo, arroz frijol, guisante sureño, frijoles urd y frijoles yardlong), habas, garbanzos, guar, frijol jack, frijol lablab, lentejas y guisantes (*Pisum* spp.) (incluyendo el guisante enano, guisante de vaina comestible, guisante inglés, guisantes de campo, guisantes de jardín, guisantes verdes, guisantes de nieve, guisantes dulces, quinchoncho y soja); hortalizas de fruto tales como berenjenas, cerezas de tierra (*Physalis* spp.), pepino y pimiento (incluyendo pimiento, ají, pimienta de cocinar, pimienta, pimiento dulce, tomatillo y tomate); cucurbitáceas como chayote (fruta), calabaza de cera china (melón chino de conservación), melón cidra, pepino, pepinillo, calabaza comestible (incluyendo hyotan cucuzza, hechima y okra china), *Momordica* spp. (incluyendo manzana de bálsamo, pera de bálsamo, melón amargo y pepino chino), melón (incluyendo melón y calabaza), calabaza de verano y invierno (incluyendo calabaza butternut, calabaza, calabaza, calabaza hubbard, calabaza de bellota y calabaza espagueti) y sandía; bayas tales como la mora (incluyendo bingleberry, boysenberry, dewberry, lowberry, marionberry, olallieberry y youngberry), arándano, arándano agrio, grosella, sauco, uva espina, arándano, frambuesa norteamericana, frambuesa y fresa; nueces tales como almendras, ayucos, nuez de Brasil, nuez blanca, anacardo, castaña, chinquapín, avellana, nuez de cáscara dura, macadamia, pacana y nuez; frutas tropicales y otros cultivos como guineo, plátanos, mangos, cocos, papayas, guayabas, aguacatse, lichis, pita, café, cacao, caña de azúcar, aceite de palma, sésamo, goma y especias; cultivos de fibra tales como el algodón, el lino y el cáñamo; céspedes (incluyendo céspedes de temporada cálida y fría) tales como agrostis, *Poa pratensis*, hierba de San Agustín, festuca y grama de Bermuda.

El control de las enfermedades de las plantas normalmente se logra aplicando una cantidad eficaz de una forma sólida de compuesto **1** antes o después de la infección, a la parte de la planta que ha de protegerse, tales como las raíces, tallos, follaje, frutas, semillas, tubérculos o bulbos o a los medios (tierra o arena) en el que crecen las plantas que han de protegerse. La forma sólida del compuesto **1** puede aplicarse también a las semillas para proteger las semillas y el desarrollo de plantones a partir de las semillas. Una formulación de una forma sólida del compuesto **1** puede aplicarse también mediante agua de riego para el tratamiento de las plantas.

La tasa de aplicación óptima de una forma sólida del compuesto **1** para el control de enfermedades de la planta se ve afectada por una variedad de factores tales como los hongos patógenos que se han de controlar, la sensibilidad de los hongos patógenos al compuesto **1** y otros principios activos presentes en la composición, la naturaleza y concentración de los adyuvantes, etapa de crecimiento de las plantas que se están protegiendo, y condiciones ambientales en el momento de la aplicación y esperadas durante la temporada de crecimiento y pueden determinarse por simple experimentación bajo condiciones de utilización real. El follaje normalmente puede protegerse cuando se trata a una tasa desde menos de aproximadamente 1 g/ha a unos 1000 g/ha de una forma sólida del compuesto **1**. Las tasas de aplicación foliar de una forma sólida del compuesto **1** son por lo general al menos sobre 2 g/ha, más en general al menos unos 5 g/ha y más generalmente al menos unos 10 g/ha y normalmente no más de unos 400 g/ha, más en general no más de unos 200 g/ha y aún más en general no más de unos 100 g/ha. Las semillas y plantones normalmente pueden protegerse cuando se trata la semilla en una tasa de alrededor de 0,1 a unos 10 g por kilogramo de semilla.

Las formas sólidas del compuesto **1** se pueden también mezclar con uno u otros compuestos o agentes más biológicamente activos incluyendo fungicidas, insecticidas, nematocidas, bactericidas, acaricidas, herbicidas,

protectores de herbicidas, reguladores de crecimiento tales como insectos inhibidores de la muda de insectos y estimulantes de enraizamiento, quimioesterilizantes, semioquímicos, repelentes, atrayentes, feromonas, estimulantes de alimentación, nutrientes para las plantas, otros compuestos biológicamente activos o bacterias entomopatógenas, virus u hongos para formar un pesticida multicomponente que da un espectro de protección agrícola aún más amplio. Por lo tanto la presente invención también se refiere a una composición que comprende una cantidad biológicamente eficaz como fungicida de al menos una forma sólida del compuesto 1 y una cantidad biológicamente eficaz de al menos otro compuesto o agente biológicamente activo y además puede incluir al menos un tensioactivo, un diluyente sólido o un diluyente líquido. Para proporcionar las mezclas de la presente invención, pueden formularse uno u otros compuestos o agentes biológicamente activos más junto con una forma sólida del compuesto 1 para formar una premezcla, o uno u otros compuestos o agentes biológicamente activos más pueden formularse independientemente del compuesto 1, y las formulaciones combinarse antes de la aplicación (p. ej., en un depósito de pulverización) o, alternativamente, aplicarse sucesivamente.

Es interesante una composición que, además de una forma sólida del compuesto 1, incluye al menos un compuesto fungicida seleccionado del grupo que consiste en las clases (1) fungicidas de carbamato de metil bencimidazol (CMB); (2) fungicidas de dicarboximida; (3) inhibidor de desmetilación (IDM); (4) fungicidas de fenilamida; (5) fungicidas de amina/morfolina; (6) fungicidas de inhibidor de la biosíntesis de fosfolípidos; (7) fungicidas de carboxamida; (8) fungicidas de hidroxil(2-amino-)pirimidina; (9) fungicidas de anilino pirimidina; (10) fungicidas N-fenil carbamato; (11) fungicidas de quinona fuera del inhibidor (Qol); (12) fungicidas de fenilpirrol; (13) fungicidas de quinolina; (14) fungicidas de inhibidor de peroxidación de lípidos; (15) fungicidas de inhibidores de la biosíntesis de melanina-reductasa (MBI-R); (16) fungicidas de inhibidores de la biosíntesis de melanina-deshidratasa (MBI-D); (17) fungicidas de hidroxianilida; (18) fungicidas de inhibidor de la escualeno-epoxidasa; (19) fungicidas de polioxina; (20) fungicidas de fenilurea; (21) fungicidas de quinona dentro de inhibidor (Qil); (22) fungicidas de benzamida; (23) fungicidas del antibiótico ácido enopiranurónico; (24) fungicidas del antibiótico hexopiranosilo; (25) fungicidas de antibiótico glucopiranosilo: síntesis de proteínas; (26) antibiótico glucopiranosilo: fungicidas de la biosíntesis de trehalasa e inositol; (27) fungicidas de cianoacetamidaoxima; (28) fungicidas de carbamato; (29) fungicidas de desacoplamiento de la fosforilación oxidativa; (30) fungicidas organo-estánicos; (31) fungicidas de ácido carboxílico; (32) fungicidas heteroaromáticos; (33) fungicidas de fosfonato; (34) fungicidas de ácido ftalámico; (35) fungicidas de benzotriazina; (36) fungicidas de benceno-sulfonamida; (37) fungicidas de piridazinona; (38) fungicidas de tiofeno-carboxamida; (39) fungicidas de pirimidinamida; (40) fungicidas de amida de ácido carboxílico (AAC); (41) fungicidas del antibiótico tetraciclina; (42) fungicidas de tiocarbamato; (43) fungicidas de benzamida; (44) fungicidas de inducción de defensa de la planta anfitrión; (45) fungicidas de actividad por contacto en varios puntos; (46) otros fungicidas aparte de las clases (1) a (45); y sales de los compuestos de las clases (1) a (46).

A continuación se proporcionan más descripciones de estas clases de compuestos fungicidas.

(1) Los fungicidas de "carbamato de metil bencimidazol (CMB)" (código 1 del Comité de acción de resistencia a fungicidas (por sus siglas en inglés, FRAC)) inhiben la mitosis por unión a  $\beta$ -tubulina durante el ensamblaje de los microtúbulos. La inhibición del ensamblaje de microtúbulos puede interrumpir la división celular, el transporte dentro de la célula y la estructura de la célula. Los fungicidas de carbamato de metil bencimidazol incluyen fungicidas de benzimidazol y tiofanato. Los bencimidazols incluyen benomilo, carbendazim, fuberidazol y tiabendazol. Los tiofanatos incluyen tiofanato y tiofanato-metilo.

(2) Los "fungicidas de dicarboximida" (código 2 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) se proponen para inhibir la peroxidación lipídica en hongos por interferencia con NADH citocromo c reductasa. Los ejemplos incluyen clozolinato, iprodiona, procimidona y vinclozolina.

(3) Los "fungicidas de inhibidor de desmetilación (IDM)" (código 3 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) inhiben la C14-desmetilasa, que desempeña una función en la producción de esteroles. Los esteroides, tal como el ergosterol, son necesarios para la estructura y la función de la membrana, haciéndolos esenciales para el desarrollo de la pared celular funcional. Por lo tanto, la exposición a estos fungicidas produce crecimiento anormal y finalmente la muerte de los hongos sensibles. Los fungicidas DMI se dividen en varias clases de productos químicos: azols (incluyendo triazols e imidazols), pirimidinas, piperazinas y piridinas. Los triazols incluyen azaconazol, bitertanol, bromuconazol, ciproconazol, difenoconazol, diniconazol (incluyendo diniconazol-M), epoxiconazol, fenbuconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, hexaconazol, imibenconazol, ipconazol, ciproconazol, miclobutanil, penconazol, propiconazol, protioconazol, simeconazol, tebuconazol, tetraconazol, triadimefón, triadimenol, triticonazol y uniconazol. Los imidazoles incluyen clotrimazol, imazalil, oxpoconazol, procloraz, pefurazoato y triflumizol. Las pirimidinas incluyen fenarimol y nuarimol. Las piperazinas incluyen triforina. Los piridines incluyen pirifenox. Las investigaciones bioquímicas han demostrado que todos los fungicidas mencionados anteriormente son fungicidas DMI como ha descrito K. H. Kuck *et al.* en *Modern Selective Fungicides - Properties, Applications and Mechanisms of Action*, H. Lyr (Ed.), Gustav Fischer Verlag: Nueva York, 1995, 205-258.

(4) Los "fungicidas de fenilamida" (código 4 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) son inhibidores específicos de la ARN polimerasa en hongos oomicetos. Hongos sensibles expuestos a estos fungicidas muestran una capacidad reducida para incorporar uridina en el ARNr. Se evita el crecimiento y el desarrollo de hongos sensibles por exposición a esta clase de fungicida. Los fungicidas de fenilamida incluyen fungicidas de

acilalanina, oxazolidinona y butirolactona. Las acilalaninas incluyen benalaxil, benalaxil-M, furalaxil, metalaxil y metalaxil-M/mefenoxam. Las oxazolidinonas incluyen oxadixilo. Los butirolactonas incluyen ofurace.

5 (5) Los "fungicidas de amina/morfolina" (código 5 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) inhiben dos puntos de destino dentro de la vía biosintética del esterol,  $\Delta^8 \rightarrow \Delta^7$  isomerasa y  $\Delta^{14}$  reductasa. Los esteroides, como el ergosterol, son necesarios para la estructura y la función de la membrana, que les hace esenciales para el desarrollo de las paredes celulares funcionales. Por lo tanto, la exposición a estos fungicidas produce crecimiento anormal y finalmente la muerte de los hongos sensibles. Los fungicidas de amina/morfolina (también conocido como inhibidores de la biosíntesis de DMI sin esterol) incluyen fungicidas con morfolina, piperidina y espiroacetal-amina. Las morfolinas incluyen aldiform, dodemorf, fenpropimorf, tridemorf y trimorfamida. 10 Las piperidinas incluyen fenpropidina y piperalin. Las espiroacetal-aminas incluyen espiroxamina.

(6) Los "fungicidas inhibidores de la biosíntesis de fosfolípidos" (código 6 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) inhiben el crecimiento de hongos al afectar a la biosíntesis de fosfolípidos. Los fungicidas de la biosíntesis de fosfolípidos incluyen fungicidas de fosfortiolato y ditiolano. Los fosfortiolatos incluyen edifenfos, iprobenfos y pirazofos. Los ditiolanos incluyen isoprotiolano.

15 (7) Los "fungicidas de carboxamida" (código 7 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) inhiben la respiración fúngica del complejo II (succinato deshidrogenasa) destruyendo una enzima clave en el ciclo de Krebs (ciclo TCA) denominada succinato deshidrogenasa. La inhibición de la respiración impide que el hongo elabore ATP y por lo tanto inhibe el crecimiento y la reproducción. Los fungicidas de carboxamida incluyen benzamidas, furano carboxamidas, oxatiin carboxamidas, tiazol carboxamidas, pirazol carboxamidas y piridina carboxamidas. Las benzamidas incluyen benodanil, flutolanil y mepronil. Los furano carboxamidas incluyen fenfuram. Las oxatiin carboxamidas incluyen carboxin y oxicarboxin. Las tiazol carboxamidas incluyen tifulzamida. 20 Las pirazol carboxamidas incluyen furametpyr, pentiopyrad, bixafén, *N*-[2-(1*S*,2*R*)-[1,1'-biciclopropil]-2-ilfenil]-3-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida y *N*-[2-(1,3-dimetilbutil)fenil]-5-fluoro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxamida. Las piridina carboxamidas incluyen boscalid.

25 (8) Los "fungicidas de hidroxil (2-amino-)pirimidina" (código 8 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) inhiben la síntesis de ácidos nucleicos al interferir con adenosina desaminasa. Los ejemplos incluyen bupirimato, dimetirimol y etirimol.

30 (9) Los "fungicidas de anilino pirimidina" (código 9 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) se proponen para inhibir la biosíntesis del aminoácido metionina y para interrumpir la secreción de enzimas hidrolíticas que lisan las células vegetales durante la infección. Los ejemplos incluyen clordecona, mepanipirina y pirimetanil.

(10) Los "fungicidas de *N*-fenil carbamato" (código 10 del Comité de acción de la resistencia fungicida (FRAC)) inhiben la mitosis al unirse a  $\beta$ -tubulina e interrumpir el ensamblaje de microtúbulos. La inhibición del ensamblaje de microtúbulos puede interrumpir la división celular, el transporte dentro de la célula y la estructura de la célula. Los ejemplos incluyen dietofencarb.

35 (11) Los "fungicidas de quinona fuera del inhibidor (Qo)" (código 11 del Comité de Acción para la resistencia a fungicidas (FRAC)) inhiben la respiración mitocondrial del complejo III en hongos que afecta a la ubiquinol oxidasa. Oxidación de ubiquinol se encuentra bloqueada en el punto "quinona fuera" (Q<sub>o</sub>) del complejo citocromo *bc*<sub>1</sub>, que se encuentra en la membrana mitocondrial interna de los hongos. La inhibición de la respiración mitocondrial impide el desarrollo y crecimiento normal del hongo. Los fungicidas con quinona fuera del inhibidor (también conocidos como fungicidas de estrobilurina) incluyen fungicidas de metoxiacrilato, metoxicarbamato, oximinoacetato, oximinoacetamida, oxazolidindiona, dihidrodioxazina, imidazolinona y bencilcarbamato. Los metoxiacrilatos incluyen azoxistrobina, enestroburina (SYP-Z071) y picoxistrobina. Los metoxicarbamatos incluyen piraclostrobina. Los oximinoacetatos incluyen kresoxim-metil y trifloxistrobina. Las oximinoacetamidas incluyen dimoxistrobina, metominostrobrina, orisastrobina,  $\alpha$ -[metoxiimino]-*N*-metil-2-[[[1-[3-(trifluorometil)fenil]etoxi]imino]-metil]bencenacetamida y 2-[[[3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2-propen-1-ilideno]-amino]oxi]metil]- $\alpha$ -(metoxiimino)-*N*-metilbencenacetamida. Las oxazolidindionas incluyen famoxadona. Los dihidrodioxazinas incluyen fluoxastrobina. Las imidazolinonas incluyen fenamidona. Los bencilcarbamatos incluyen piribencarb. 40 45

50 (12) Los "fungicidas de fenilpirrol" (código 12 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) inhiben una MAP proteína quinasa asociada a la transducción de señal osmótica en hongos. Fenpiclonil y fludioxonil son ejemplos de esta clase de fungicida.

(13) Los "fungicidas de quinolina" código 13 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC) se proponen para inhibir la transducción de señal al afectar a proteínas G en la señalización de células prematuras. Se ha demostrado que interfieren con la germinación y/o formación de apesorio en hongos que causan enfermedades por el polvo del mildiu. El quinoxifeno es un ejemplo de esta clase de fungicidas.

55 (14) Los "fungicidas inhibidores de peroxidación de lípidos" (código 14 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) se proponen para inhibir la peroxidación de lípidos que afecta a la síntesis de la membrana en hongos. Los miembros de esta clase, tales como etridiazol, también pueden afectar a otros procesos biológicos tales como la respiración y la biosíntesis de melanina. Los fungicidas de peroxidación de lípidos incluyen carbono

aromático y fungicidas de 1,2,4-tiadiazol. Los fungicidas de carbono aromático incluyen bifenilo, cloroneb, diclorán, quinceno, tecnaceno y tolclofós-metilo. Los fungicidas de 1,2,4-tiadiazol incluyen etridiazol.

5 (15) Los fungicidas "inhibidores de reductasa en la biosíntesis de melanina (MBI-R)" (código 16.1 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) inhiben la etapa de la reducción de naftal en la biosíntesis de melanina. La melanina es necesaria para la infección de la planta anfitriona por algunos hongos. Fungicidas inhibidores de la reductasa de la biosíntesis de melanina incluyen fungicidas de isobenzofuranona, pirroloquinolinona y triazolobenzotiazol. Las isobenzofuranonas incluyen ftalida. Las pirroloquinolinonas incluyen piroquilón. Los triazolobenzotiazoles incluyen triciclazol.

10 (16) Los "fungicidas inhibidores de deshidratasa en la biosíntesis de melanina (MBI-D)" (código 16.2 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) inhiben la escitalona deshidratasa en la biosíntesis de melanina. La melanina es necesaria para la infección de la planta anfitriona por algunos hongos. Los fungicidas inhibidores de deshidratasa en la biosíntesis de melanina incluyen fungicidas de ciclopropanocarboxamida, carboxamida y propionamida. Las ciclopropanocarboxamidas incluyen carpropamid. Los carboxamidas incluyen diclocimet. Las propionamidas incluyen fenoxanil.

15 (17) Los "fungicidas de hidroxianilida (código 17 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) inhiben la C4-demetilasa, que desempeña una función en la producción de esterol. Los ejemplos incluyen fenhexamid.

20 (18) Los "fungicidas inhibidores de escualeno-epoxidasa" (código 18 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) inhiben la escualeno-epoxidasa en la serie de reacciones de biosíntesis del ergosterol. Esteroles tal como el ergosterol son necesarios para la estructura y la función de la membrana, haciéndolos esencial para el desarrollo de las paredes celulares funcionales. Por lo tanto la exposición a estos fungicidas produce el crecimiento anormal y finalmente la muerte de los hongos sensibles. Fungicidas inhibidores de la escualeno-epoxidase incluyen fungicidas de tiocarbamato y alilamina. Los tiocarbamatos incluyen piributicarb. Las alilaminas incluyen naftifina y terbinafina.

25 (19) Los "fungicidas de polioxina" (código 19 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) inhiben la quitina sintasa. Los ejemplos incluyen polioxina.

(20) Los "fungicidas de fenilurea" (código 20 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) se proponen para afectar la división celular. Los ejemplos incluyen pencicurón.

30 (21) Los "fungicidas de quinona dentro de inhibidor (Qil)" (código 21 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) inhiben la respiración mitocondrial del complejo III en hongos afectando a la ubiquinol reductasa. La reducción de ubiquinol se encuentra bloqueada en el punto "quinona dentro" (Qj) del complejo citocromo bc<sub>1</sub>, que se encuentra en la membrana mitocondrial interna de los hongos. La inhibición de la respiración mitocondrial impide el desarrollo y crecimiento normal del hongo. La quinona dentro de fungicidas inhibidores incluyen fungicidas de cianoimidazol y sulfamoítriazol. Los cianoimidazoles incluyen la ciazofamida. Los sulfamoítriazoles incluyen amisulbrom.

35 (22) Los "fungicidas de benzamida" (código 22 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) inhiben la mitosis al unirse a la β-tubulina e interrumpir el ensamblaje de microtúbulos. La inhibición del ensamblaje de microtúbulos puede interrumpir la división celular, el transporte dentro de la célula y la estructura de la célula. Los ejemplos incluyen la zoxamida.

40 (23) Los "fungicidas del antibiótico ácido enopiranurónico" (código 23 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) inhiben el crecimiento de hongos al afectar la biosíntesis proteica. Por ejemplo, incluyen blastidina-S.

(24) Los "fungicidas del antibiótico hexopiranosilo" (código 24 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) inhiben el crecimiento de hongos, afectando la síntesis proteica. Los ejemplos incluyen kasugamicina.

45 (25) Los "fungicidas del antibiótico glucopiranosilo: síntesis de proteínas" (código 25 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) inhiben el crecimiento de hongos, afectando la biosíntesis proteica. Los ejemplos incluyen la estreptomina.

50 (26) Los "fungicidas del antibiótico glucopiranosilo: biosíntesis de trehalasa e inositol" (código 26 del Comité de acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) inhiben la trehalasa en la serie de reacciones de biosíntesis en inositol. Los ejemplos incluyen la validamicina.

(27) Los "fungicidas de cianoacetamidaoxima (código 27 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) incluyen cimoxanilo.

(28) Los "fungicidas carbamato" (código 28 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) se consideran inhibidores en varios puntos de crecimiento de hongos. Se proponen para interferir con la síntesis de

ácidos grasos en las membranas celulares, que después interrumpe la permeabilidad de la membrana celular. Propamacarb, clorhidrato de propamacarb, iodocarb y protiocarb son ejemplos de esta clase de fungicida.

- 5 (29) Los "fungicidas de desacoplamiento de la fosforilación oxidativa" (código 29 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) inhibir la respiración de los hongos por desacoplamiento de la fosforilación oxidativa. Inhibición de La respiración inhibidora el desarrollo y crecimiento normal de los hongos. Esta clase incluye las 2,6-dinitroanilinas tales como fluzinam, pirimidonahydrazonas tales como ferimzona y crotonatos de dinitrofenilo como dinocap, meptildinocap y binapacril.
- 10 (30) Los "fungicidas órgano-stánicos" (código 30 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) inhiben la trifosfato de adenosina (ATP) sintasa en la serie de reacciones de la fosforilación oxidativa. Los ejemplos incluyen acetato de trifenilestaño, cloruro de trifenilestaño y hidróxido de trifenilestaño.
- (31) Los "fungicidas del ácido carboxílico" (código 31 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) inhiben el crecimiento de hongos, afectando a la ácido desoxirribonucleico (ADN) topoisomerasa tipo II (girasa). Los ejemplos incluyen el ácido oxolínico.
- 15 (32) Los "fungicidas heteroaromáticos" (código 32 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) se proponen para afectar la síntesis de ADN/ácido ribonucleico (ARN). Los fungicidas heteroaromáticos incluyen de isoxazol e isotiazolona. Los isoxazoles incluyen himexazol y los isotiazolonas incluyen octililona.
- (33) Los "fungicidas de fosfonato" (código 33 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) incluyen ácido fosforoso y varias sales, incluyendo fosetil-aluminio.
- 20 (34) Los "fungicidas de ácido ftalámico" (código 34 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) incluyen tecloftalam.
- (35) Los "fungicidas de benzotriazina" (código 35 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) incluyen triazóxido.
- (36) Los "fungicidas de benceno-sulfonamida" (código 36 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) incluyen flusulfamida.
- 25 (37) Los "fungicidas de piridazinona" (código 37 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) incluyen diclomezina.
- (38) Los "fungicidas de tiofeno-carboxamida" (código 38 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) se proponen para que afecten a la producción de ATP. Los ejemplos incluyen siltiofam.
- 30 (39) Los "fungicidas de pirimidinamida" (código 39 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) inhiben el crecimiento de hongos afectando a la biosíntesis de fosfolípidos e incluyen diflumetorim.
- (40) Los "fungicidas de la amida del ácido carboxílico (AAC)" (código 40 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) se proponen para inhibir la biosíntesis de fosfolípidos y la deposición de pared celular. La inhibición de estos procesos impide el crecimiento y conduce a la muerte del hongo objetivo. Los fungicidas de la amida del ácido carboxílico incluyen fungicidas de la amida del ácido cinámico, carbamato de valinamida y amida del ácido mandélico. Las amidas del ácido cinámico incluyen dimetomorf y flumorf. Los carbamatos de valinamida incluyen bentiavalicarb, bentiavalicarb-isopropil, iprovalicarb y valifenal. Las amidas del ácido mandélico incluyen mandipropamid,  $N$ -[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propin-1-il]oxi]-3-metoxifenil]etil]-3-metil-2-[(metilsulfonil)amino]butanamida y  $N$ -[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propin-1-il]oxi]-3-metoxifenil]etil]-3-metil-2-[(etilsulfonil)amino]butanamida.
- 35
- 40 (41) Los "fungicidas del antibiótico tetraciclina" (código 41 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) inhiben el crecimiento de hongos afectando al complejo 1 nicotinamida adenina dinucleótido oxidoreductasa (NADH) 1. Los ejemplos incluyen la oxitetraciclina.
- (42) Los "fungicidas de tiocarbamato (b42)" (código 42 del Comité de acción de la resistencia fungicida (FRAC)) incluyen metasulfocarb.
- 45 (43) Los "fungicidas de benzamida" (código 43 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) inhiben el crecimiento de hongos por deslocalización de proteínas similares a la espectrina. Los ejemplos incluyen fungicidas de acilpicolida tales como fluopicolida y fluopiram.
- 50 (44) Los "fungicidas para la inducción de la defensa de planta anfitriona" (código P del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) inducen mecanismos de defensa de la planta anfitriona. Los "fungicidas para la inducción de la defensa de planta anfitriona incluyen fungicidas de benzo-tiadiazol, bencisotiazol y tiadiazol-carboxamida. Los benzo-tiadiazoles incluyen acibenzolar-S-metil. Los bencisotiazols incluyen probenazol. Las tiadiazol-carboxamidias son tiadinil y isotianil.

(45) Los "fungicidas por contacto en varios puntos" inhiben el crecimiento de hongos en varios puntos de acción y tienen actividad preventiva por contacto. Esta clase de fungicidas incluye: (45.1) "fungicidas de cobre" (código M1 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)), (45.2) "fungicidas de azufre" (código M2 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)), (45.3) "fungicidas de ditiocarbamato" (código M3 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)), (45.4) "fungicidas de ftalimida" (código M4 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)), (45.5) "fungicidas de cloronitrilo" (código M5 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)), (45.6) "fungicidas de sulfamida" (código M6 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)), (45.7) "fungicidas de guanidina" (código M7 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)), (45.8) "fungicidas de triazina" (código M8 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) y (45.9) "fungicidas de quinona" (código M9 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC) M9). Los "fungicidas de cobre" son compuestos inorgánicos que contienen cobre, por lo general en el estado de oxidación de cobre (II); los ejemplos incluyen oxiclورو de cobre, sulfato de cobre e hidróxido de cobre, incluyendo composiciones tales como caldo bordelés (sulfato de cobre tribásico). "fungicidas de azufre" son productos químicos inorgánicos que contienen anillos o cadenas de átomos de azufre; los ejemplos incluyen el azufre elemental. Los "fungicidas de ditiocarbamato" contienen un resto molecular de ditiocarbamato; los ejemplos incluyen mancozeb, metiram, propineb, ferbam, maneb, thiram, zineb y ziram. Los "fungicidas de ftalimida" contienen un resto molecular de ftalimida; los ejemplos incluyen folpet, captan y captafol. Los "fungicidas de cloronitrilo" contienen un anillo aromático sustituido con cloro y ciano; los ejemplos incluyen clortalonil. Los "fungicidas de sulfamida" incluyen diclofluánida y tolfluanida. Los "fungicidas de guanidina" incluyen dodina, guazatina, albesilato de iminocadina y triacetato de iminocadina. Los "fungicidas de triazina" incluyen anilazina. Los "fungicidas de quinona" incluyen ditanona.

(46) "Otros fungicidas aparte de los fungicidas de las clases (1) a (45)" incluyen determinados fungicidas cuyo modo de actuación puede ser desconocido. Éstos incluyen: (46.1) "fungicidas de tiazol carboxamida" (código U5 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)), (46.2) "fungicidas de fenil acetamida" (código U6 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)), (46.3) "fungicidas de quinazolinona" (código U7 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)) y (46.4) "fungicidas de benzofenona" (código U8 del Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (FRAC)). Los tiazol-carboxamidas incluyen etaboxam. Las fenil-acetamidas incluyen ciflufenamid y *N*-[[[(ciclopropilmetoxi)amino][6-(difluorometoxi)-2,3-difluorofenil]-metileno]bencenacetamida. Las quinazolinonas incluyen proquinazid y 2-butoxi-6-yodo-3-propil-4*H*-1-benzopirano-4-ona. Las benzofenonas incluyen metrafenona. La clase (b46) también incluye betoxazín, neo-asozina (metanarsonato férrico), pirrolnitrina, quinometionato, *N*-[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propin-1-il]oxi]-3-metoxifenil]etil]-3-metil-2-[(metilsulfonil)amino]butanamida, *N*-[2-[4-[[3-(4-cloro-fenil)-2-propin-1-il]oxi]-3-metoxifenil]etil]-3-metil-2-[(etilsulfonil)amino]butanamida, 2-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-2-[3-(2-metoxifenil)-2-tiazolidinilideno]acetónitrilo, 3-[5-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-3-isoxazolidinil] piridina, *N*-[1-[[[1-(4-cianofenil)sulfonil]metil]propil]carbamato de 4-fluorofenilo, 5-cloro-6-(2,4,6-trifluorofenil)-7-(4-metilpiperidin-1-il)[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pirimidina, *N*-(4-cloro-2-nitrofenil)-*N*-etil-4-metilbencenosulfonamida, *N*-[[[(ciclopropilmetoxi)amino][6-(difluorometoxi)-2,3-difluorofenil]metileno]bencenacetamida, *N*''-[4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2,5-dimetilfenil]-*N*-etil-*N*-metilmetanimid-amida y 1-[(2-propeniltio)carbonil]-2-(1-metiletil)-4-(2-metilfenil)-5-amino-1*H*-pirazol-3-ona.

De interés es una mezcla (es decir, composición) que comprende por lo menos una forma sólida de compuesto 1 (p. ej., la forma polimórfica B) y al menos un compuesto fungicida seleccionado del grupo que consiste en las clases (1) a (46) descritas anteriormente. También de interés es una composición que comprende dicha mezcla (en cantidad eficaz como fungicida) y más que comprende además por lo menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos, diluyentes sólidos y diluyentes líquidos. De especial interés es una mezcla (es decir, composición), que comprende por lo menos una forma sólida del compuesto 1 y por lo menos un compuesto fungicida seleccionado de entre el grupo de compuestos específicos enumerados anteriormente en relación con las clases (1) a (46). También de especial interés es una composición que comprende dicha mezcla (en cantidad eficaz como fungicida) y que comprende además por lo menos un tensioactivo adicional seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos, diluyentes sólidos y diluyentes líquidos.

En algunos casos, las combinaciones de una forma sólida del compuesto 1 (p. ej., la forma polimórfica B) con otros compuestos (especialmente fungicidas) o agentes (es decir, principios activos) biológicamente activos pueden ocasionar un efecto mayor que aditivo (es decir, sinérgico). Siempre es deseable reducir la cantidad de principios activos liberados en el medio asegurando a la vez el control eficaz de las plagas. Cuando el sinergismo de los principios activos fungicidas se produce en tasas de aplicación que dan niveles de control de hongos agrónomicamente satisfactorios, tales combinaciones pueden ser ventajosas para reducir el costo de producción del cultivo y disminuir la carga medioambiental. Esta sinergia ha sido descrita como "la acción cooperativa de dos componentes de una mezcla, tal que el efecto total es mayor o más prolongado que la suma de los efectos de los dos (o más) tomadas de forma independiente" (véase Tames, P. M. L., *Neth. J. Plant Pathology*, (1964), 70, 73-80).

Es de interés una combinación de una forma sólida del compuesto 1 (p. ej., la forma polimórfica B) con al menos otro principio activo fungicida. De particular interés es dicha combinación en la que el otro principio activo fungicida tiene un punto de acción diferente del compuesto 1. En algunos casos, una combinación con al menos otro principio activo fungicida que tiene un espectro similar de referencia pero un sitio diferente de acción será particularmente ventajosa para el control de la resistencia. Así, una composición de la presente invención puede comprender aún más una

cantidad biológicamente eficaz de por lo menos un principio activo fungicida adicional que tiene un espectro similar de control pero un punto diferente de actuación.

De más interés son las combinaciones de una forma sólida del compuesto 1 (p. ej., la forma polimórfica B) con los fungicidas: amisulbrom, azoxistrobina, bentiavalicarb, bentiavalicarb-isopropil, caldo bordelés, boscalid (nicobifen), carboxin, clorotalonil, hidróxido de cobre, oxiclóruo de cobre, sulfato de cobre, ciazofamida, cimoxanil, ciproconazol, difenoconazol, dimetomorf, famoxadona, fluzinam, fludioxonil, fluopicolida, flusilazol, folpet, fosetil-aluminio, Initium® (ametoctradín), iprovalicarb, kresoxim-metil, mancozeb, mandipropamid, metalaxil, metalaxil M, miclobutanil, orisastrobin, pentiopirad, ácido fosfónico, ácidos y sales de fósforo, picoxistrobina, propamocarb, propamocarb-HCl, propiconazol, proquinazid, piraclostrobina, quinoxifeno, espiroxamina, tebuconazol, tetraconazol, trifloxistrobina o valifenal.

Para las realizaciones donde se utilizan una o más de estas parejas de mezclas, la relación en peso de estas parejas de mezclas (en total) a una forma sólida del compuesto 1 (p. ej., la forma polimórfica B) suele estar comprendida entre unos 1:3000 y unos 3000:1. Destacan las relaciones de peso entre unos 1:300 y unos 300:1 (p. ej. relaciones entre unos 1:30 y unos 30:1). Un experto en materia puede determinar fácilmente por simple experimentación las cantidades biológicamente eficaces de principios activos necesarios para el espectro deseado de actividad biológica. Es evidente que incluso estos componentes adicionales puede ampliar el espectro de enfermedades controladas más allá del espectro controlado por formas sólidas de compuesto 1 solo.

Las relaciones de peso específico ilustrativas de las mezclas, composiciones y métodos de la presente invención figuran en la tabla 7. La primera columna de la tabla 7 lista el compuesto asociado de mezcla específico (p. ej., "Acibenzolar-S-metil" en la primera línea). La segunda, tercera y cuarta columnas de tabla 7 listan de intervalos de relaciones ponderales para las proporciones a las que se aplica normalmente el compuesto asociado de mezcla se suele aplicar con relación a una forma sólida de compuesto 1. Así, por ejemplo, la primera línea de la tabla 7 específicamente da a conocer que la combinación de acibenzolar-S-metil con una forma sólida del compuesto 1 (p. ej., la forma polimórfica B) se aplica por lo general en una relación ponderal entre 22:1 y 1:60. Las líneas restantes de la tabla 7 deben interpretarse de la misma manera.

Tabla 7

Pareja de mezcla	Relación ponderal típica	Relación ponderal más típica	Relación ponderal aún más típica
acibenzolar-S-metil	22:1 a 1:60	7:1 a 1:20	4:1 a 1:3
aldimorf	300:1 a 1:1	100:1 a 3:1	60:1 a 8:3
ametoctradín	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	24:1 a 3:1
amisulbrom	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	12:1 a 2:1
anilazina	900:1 a 4:1	300:1 a 10:1	180:1 a 27:1
azaconazol	75:1 a 1:6	25:1 a 1:2	18:1 a 2:1
azoxistrobín	90:1 a 1:4	30:1 a 1:2	24:1 a 3:1
benalaxil	45:1 a 1:6	15:1 a 1:2	12:1 a 2:1
benalaxil-M	45:1 a 1:12	15:1 a 1:4	9:1 a 1:1
benodanil	180:1 a 1:2	60:1 a 2:1	36:1 a 4:1
benomil	450:1 a 1:2	150:1 a 3:1	90:1 a 10:1
bentiavalicarb	22:1 a 1:12	7:1 a 1:4	4:1 a 1:2
bentiavalicarb-isopropil	22:1 a 1:12	7:1 a 1:4	4:1 a 1:2
betoxazina	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
binapacril	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1

ES 2 402 113 T3

Pareja de mezcla	Relación ponderal típica	Relación ponderal más típica	Relación ponderal aún más típica
bifenil	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
bitertanol	150:1 a 1:2	50:1 a 2:1	30:1 a 6:1
bixafén	120:1 a 1:3	40:1 a 1:1	18:1 a 3:1
blasticidin-S	30:1 a 1:30	10:1 a 1:10	1:1 a 1:4
caldo bordelés (sulfato de cobre tribásico)	4500:1 a 4:1	1500:1 a 10:1	360:1 a 40:1
boscalid	180:1 a 1:2	60:1 a 2:1	36:1 a 4:1
bromuconazol	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
bupirimato	30:1 a 1:30	10:1 a 1:10	2:1 a 1:4
captafol	900:1 a 1:2	300:1 a 3:1	120:1 a 14:1
captán	900:1 a 1:2	300:1 a 3:1	120:1 a 14:1
carbendazim	450:1 a 1:2	150:1 a 3:1	90:1 a 10:1
carboxin	180:1 a 1:2	60:1 a 2:1	36:1 a 4:1
carpropamid	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
cloroneb	3000:1 a 4:1	1000:1 a 10:1	800:1 a 107:1
clorotalonil	900:1 a 1:2	300:1 a 3:1	120:1 a 14:1
clozolinato	450:1 a 2:1	150:1 a 5:1	90:1 a 14:1
clotrimazol	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
oxicloruro de cobre	2250:1 a 4:1	750:1 a 10:1	480:1 a 54:1
Sales de cobre tales como sulfato de cobre e hidróxido de cobre	1200:1 a 1:2	400:1 a 2:1	60:1 a 7:1
ciazofamib	45:1 a 1:6	15:1 a 1:2	9:1 a 2:1
ciflufenamib	15:1 a 1:30	5:1 a 1:10	3:1 a 1:3
cimoxanil	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	14:1 a 2:1
ciproconazol	45:1 a 1:6	15:1 a 1:2	9:1 a 2:1
ciprodinil	225:1 a 1:3	75:1 a 1:1	36:1 a 4:1
diclofluanid	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
diclocimet	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
diclomezina	150:1 a 1:3	50:1 s 1:1	30:1 a 4:1
diclorán	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
dietofencarb	225:1 a 1:3	75:1 a 1:1	60:1 a 7:1

ES 2 402 113 T3

Pareja de mezcla	Relación ponderal típica	Relación ponderal más típica	Relación ponderal aún más típica
difenoconazol	45:1 a 1:12	15:1 a 1:4	6:1 a 1:2
diflumentorim	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
dimetirimol	30:1 a 1:30	10:1 a 1:10	2:1 a 1:4
dimetomorf	90:1 a 1:2	30:1 a 2:1	24:1 a 4:1
dimoxistrobina	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	18:1 a 2:1
diniconazol	30:1 a 1:12	10:1 a 1:4	8:1 a 1:1
diniconazol M	30:1 a 1:30	10:1 a 1:10	6:1 a 1:2
dinocap	75:1 a 1:3	25:1 a 1:1	18:1 a 3:1
ditianona	150:1 a 1:2	50:1 a 3:1	40:1 a 7:1
dodemorf	300:1 a 1:1	100:1 a 3:1	60:1 a 8:1
dodina	300:1 a 2:1	100:1 a 5:1	80:1 a 14:1
edifenfós	300:1 a 1:3	100:1 a 1:1	30:1 a 4:1
enestroburina	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	18:1 a 2:1
epoxiconazol	37:1 a 1:12	12:1 a 1:4	10:1 a 2:1
etaboxám	75:1 a 1:3	25:1 a 1:1	18:1 a 3:1
etridiazol	300:1 a 1:3	100:1 a 1:1	60:1 a 7:1
famoxadona	9:1 a 1:6	30:1 a 1:2	18:1 a 2:1
fenamidona	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	16:1 a 2:1
fenarimol	30:1 a 1:30	10:1 a 1:10	3:1 a 1:3
fenbuconazol	30:1 a 1:10	10:1 a 1:4	6:1 a 1:2
fenfuram	180:1 a 1:2	60:1 a 2:1	36:1 a 4:1
fenhexamid	300:1 a 2:1	100:1 a 5:1	80:1 a 14:1
fenoxanil	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:14	120:1 a 14:1
fenpeclonil	750:1 a 1:3	250:1 a 1:1	120:1 a 14:1
fenpropidina	300:1 a 1:1	100:1 a 3:1	60:1 a 8:1
fenpropimorf	300:1 a 1:1	100:1 a 3:1	60:1 a 8:1
fenpirazamina	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	36:1 a 4:1
acetato de trifenilestaño	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
cloruro de trifenilestaño	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1

ES 2 402 113 T3

Pareja de mezcla	Relación ponderal típica	Relación ponderal más típica	Relación ponderal aún más típica
hidróxido de trifenilestaño	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
ferbam	3000:1 a 2:1	1000:1 a 5:1	240:1 a 27:1
ferimzona	300:1 a 1:2	100:1 a 2:1	60:1 a 7:1
fluazinam	225:1 a 1:2	75:1 a 2:1	30:1 a 6:1
fludioxonil	75:1 a 1:4	25:1 a 1:2	18:1 a 2:1
flumetover	90:1 a 1:2	30:1 a 2:1	24:1 a 4:1
flumorf	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	24:1 a 3:1
fluopicolida	37:1 a 1:6	12:1 a 1:2	9:1 a 2:1
fluopiram	150:1 a 1:30	50:1 a 1:10	24:1 a 3:1
fluoromida	1500:1 a 4:1	500:1 a 10:1	300:1 a 34:1
fluoxastrobina	45:1 a 1:6	15:1 a 1:2	12:1 a 2:1
fluquinconazol	45:1 a 1:4	15:1 a 1:2	12:1 a 2:1
flusilazol	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
flusulfamida	900:1 a 2:1	300:1 a 5:1	120:1 a 14:1
flutianil	75:1 a 1:12	25:1 a 1:4	12:1 a 2:1
flutolanil	180:1 a 1:2	60:1 a 2:1	36:1 a 4:1
flutriafol	45:1 a 1:4	15:1 a 1:2	12:1 a 2:1
fluxapiroxad	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	24:1 a 3:1
folpet	900:1 a 1:2	300:1 a 3:1	120:1 a 14:1
fosetil-aluminio	2250:1 a 5:1	750:1 a 15:1	240:1 a 40:1
fuberidazol	450:1 a 1:2	150:1 a 3:1	90:1 a 10:1
fularaxil	150:1 a 1:15	50:1 a 1:5	12:1 a 2:1
furametpir	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
guazatina	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
hexaconazol	150:1 a 1:12	50:1 a 1:4	15:1 a 2:1
himexazol	2250:1 a 4:1	750:1 a 10:1	600:1 a 67:1
imazalil	75:1 a 1:6	24:1 a 1:2	15:1 a 2:1
imibenconazol	150:1 a 1:12	50:1 a 1:4	15:1 a 2:1
yodocarb	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1

ES 2 402 113 T3

Pareja de mezcla	Relación ponderal típica	Relación ponderal más típica	Relación ponderal aún más típica
ipconazol	150:1 a 1:12	50:1 a 1:4	15:1 a 2:1
iprobentós	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
iproclona	1200:1 a 2:1	400:1 a 5:1	120:1 a 14:1
iprovalicarb	90:1 a 1:3	30:1 a 1:1	18:1 a 3:1
isoprotilano	1500:1 a 4:1	500:1 a 10:1	360:1 a 40:1
isopirazam	120:1 a 1:3	40:1 a 1:1	18:1 a 3:1
isotianil	120:1 a 1:3	40:1 a 1:1	18:1 a 3:1
kasugamicina	75:1 a 1:30	25:1 a 1:10	3:1 a 1:3
kresoxim-metil	75:1 a 1:6	25:1 a 1:2	18:1 a 2:1
mancozeb	1800:1 a 2:1	600:1 a 4:1	180:1 a 20:1
mandipropamid	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	16:1 a 2:1
maneb	1800:1 a 2:1	600:1 a 4:1	180:1 a 20:1
mapanipirim	180:1 a 1:1	60:1 a 3:1	48:1 a 8:1
mepconil	75:1 a 1:12	25:1 a 1:4	12:1 a 2:1
meptildinocap	75:1 a 1:3	25:1 a 1:1	18:1 a 3:1
metalaxil	150:1 a 1:15	50:1 a 1:5	12:1 a 2:1
metalaxil-M	75:1 a 1:15	25:1 a 1:5	6:1 a 1:1
metconazol	30:1 a 1:6	10:1 a 1:2	8:1 a 2:1
metasulfocarb	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
metiram	1500:3 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
metominostrobin	90:1 a 1:4	30:1 a 1:2	24:1 a 3:1
metafrenona	60:1 a 1:4	20:1 a 1:2	16:1 a 2:1
micobutanilo	52:1 a 1:9	17:1 a 1:3	9:1 a 1:1
naftifina	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
neo-asozina (metanarsonato férrico)	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
nuriamol	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
octilina	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
ofurace	150:1 a 1:15	50:1 a 1:5	12:1 a 2:1
orissastrobin	90:1 a 1:4	30:1 a 1:2	24:1 a 3:1

ES 2 402 113 T3

Pareja de mezcla	Relación ponderal típica	Relación ponderal más típica	Relación ponderal aún más típica
oxadixilo	150:1 a 1:15	50:1 a 1:5	12:1 a 2:1
ácido oxolánico	300:1 a 1:3	100:1 a 1:1	60:1 a 7:1
oxpoconazol	150:1 a 1:12	50:1 a 1:4	15:1 a 2:1
oxicarboxina	180:1 a 1:2	60:1 a 2:1	36:1 a 4:1
oxitetraciclina	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	30:1 a 4:1
pefurazoato	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
penconazol	15:1 a 1:15	5:1 a 1:5	3:1 a 1:2
penicurón	1500:1 a 2:1	500:1 a 5:1	90:1 a 14:1
penflufén	120:1 a 1:3	40:1 a 1:1	18:1 a 3:1
pentiopirad	120:1 a 1:3	40:1 a 1:1	18:1 a 3:1
ácido y sales de fósforo	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
ftalida	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
picoxistrobina	75:1 a 1:16	25:1 a 1:2	15:1 a 2:1
piperalina	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
polioxina	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	30:1 a 4:1
probenazol	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
procloraz	225:1 a 1:2	75:1 a 3:1	60:1 a 7:1
procimidona	450:1 a 1:1	150:1 a 3:1	90:1 a 10:1
propamocarb	300:1 a 2:1	100:1 a 5:1	80:1 a 14:1
hidrocloruro de propamocarb	300:1 a 2:1	100:1 a 5:1	80:1 a 14:1
propiconazol	45:1 a 1:6	15:1 a 1:2	12:1 a 2:1
propineb	450:1 a 2:1	150:1 a 5:1	90:1 a 14:1
proquinazid	30:1 a 1:12	10:1 a 1:4	6:1 a 1:2
protioconazol	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	15:1 a 2:1
piraclostrobina	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	18:1 a 2:1
pirametostrobina	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	18:1 a 2:1
piraoxistrobina	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	18:1 a 2:1
pirazofós	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
piribencarb	150:1 a 1:2	50:1 a 2:1	36:1 a 4:1

ES 2 402 113 T3

Pareja de mezcla	Relación ponderal típica	Relación ponderal más típica	Relación ponderal aún más típica
pirifenox	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
pirimetanil	300:1 a 1:2	100:1 a 2:1	30:1 a 4:1
piriofenona	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	24:1 a 3:1
piroquilona	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
pirrolnitrina	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
quinmetionato	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
quinoxifeno	45:1 a 1:6	15:1 a 1:2	9:1 a 2:1
quintozeno	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
sedaxano	120:1 a 1:3	40:1 a 1:1	18:1 a 3:1
siltiofam	75:1 a 1:6	25:1 a 1:2	18:1 a 2:1
simeconazol	150:1 a 1:12	50:1 a 1:4	15:1 a 2:1
espiroxamina	225:1 a 1:2	75:1 a 3:1	45:1 a 7:1
estreptomina	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	30:1 a 4:1
azufre	3000:1 a 9:1	1000:1 a 25:1	600:1 a 67:1
tebuconazol	75:1 a 1:6	25:1 a 1:2	15:1 a 2:1
tebufloquina	45:1 a 1:6	15:1 a 1:2	9:1 a 2:1
tecloftalam	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:14	120:1 a 14:1
tecnaceno	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:14	120:1 a 14:1
terbinafina	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
tetraconazol	150:1 a 1:12	50:1 a 1:4	15:1 a 2:1
tiabendazol	450:1 a 1:2	150:1 a 3:1	90:1 a 10:1
tifluzamida	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
tiofanatotiofanato-metilo	450:1 a 2:1	150:1 a 4:1	90:1 a 11:1
tiram	1500:1 a 2:1	500:1 a 5:1	300:1 a 34:1
tiadinil	120:1 a 1:3	40:1 a 1:1	18:1 a 3:1
tolcoflos-metilo	1500:1 a 2:1	500:1 a 5:1	300:1 a 34:1
tolilfluanid	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
triadimefona	150:1 a 1:12	50:1 a 1:4	15:1 a 2:1
triadimenol	150:1 a 1:12	50:1 a 1:4	15:1 a 2:1

ES 2 402 113 T3

Pareja de mezcla	Relación ponderal típica	Relación ponderal más típica	Relación ponderal aún más típica
triazoxida	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
triciclazol	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
tridemorf	300:1 a 1:1	100:1 a 3:1	60:1 a 8:1
trifloxistrobina	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	16:1 a 2:1
triflumizol	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
triforina	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
trimorfamida	450:1 a 1:3	150:1 a 1:1	60:1 a 7:1
triticonazol	150:1 a 1:12	50:1 a 1:4	15:1 a 2:1
uniconazol	150:1 a 1:12	50:1 a 1:4	15:1 a 2:1
validamicina	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	24:1 a 3:1
valifenalato	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	16:1 a 2:1
valifenal	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	16:1 a 2:1
vinclozolina	1200:1 a 2:1	400:1 a 5:1	120:1 a 14:1
zineb	1500:1 a 2:1	500:1 a 5:1	300:1 a 34:1
ziram	1500:1 a 2:1	500:1 a 5:1	300:1 a 34:1
zoxamida	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	16:1 a 2:1
5-cloro-6-(2,4,6-trifluorofenil)-7-(4-metilpiperidin-1-il)[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]pirimidina	150:1 a 1:12	50:1 a 1:4	12:1 a 2:1
<i>N</i> -[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propin-1-il]oxi]-3-metoxi-fenil]etil]-3-metil-2-[(metilsulfonyl)amino] butanamida	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	16:1 a 2:1
<i>N</i> -[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propin-1-il]oxi]-3-metoxi-fenil]etil]-3-metil-2-[(etilsulfonyl)amino] butanamida	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	16:1 a 2:1
2-butoxi-6-yodo-3-propil-4 <i>H</i> -1-benzopiran-4-ona	30:1 a 1:12	10:1 a 1:4	6:1 a 1:2
3-[5-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-3-isoxazolidinil]piridina	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
<i>N</i> -[1-[[[1-(4-cianofenil)sulfonyl]metil]propil] carbamato de 4-fluorofenilo	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	16:1 a 2:1
<i>N</i> -[[[ciclopropilmetoxi]-amino][6-(difluorometoxi)-2,3-difluorofenil]metileno] bencenacetamida	15:1 a 1:30	5:1 a 1:10	3:1 a 1:3
$\alpha$ -[metoxiimino]- <i>N</i> -metil-2-[[[1-[3-(trifluorometil)fenil]etoxi]imino]-metil]bencenacetamida	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	24:1 a 3:1

Pareja de mezcla	Relación ponderal típica	Relación ponderal más típica	Relación ponderal aún más típica
N'-[4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2,5-dimetilfenil]-N-etil-N-metilmetanimidamida	150:1 a 1:6	50:1 a 1:2	24:1 a 3:1
2-[[[3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2-propen-1-ilideno]-amino]oxi]metil]- $\alpha$ -(metoxiimino)-N-metilbencenacetamida	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	18:1 a 2:1
2-[[[3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2-propen-1-ilideno]-amino]oxi]metil]- $\alpha$ -(metoxiimino)-N-metilbencenacetamida	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	36:1 a 4:1
3-cloro-5-(4-clorofenil)-6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)piridazina	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	24:1 a 3:1
N-[9-(diclorometileno)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il]-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	24:1 a 3:1
N-[6-[[[[[(1-metil-1H-tetrazol-il)fenil]metileno]amino]oxi]metil]-2-piridinil]carbamato de pentilo	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	24:1 a 3:1

Ejemplos de otros compuestos o agentes biológicamente activos con los que una forma sólida del compuesto 1 puede formularse son: insecticidas tales como abamectina, acefato, acetamiprid, amidoflumet (S-1955), avermectina, azadiractina, azinfós-metil, bifentrina, bifenazato, 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamida, buprofezina, carbofurano, cartap, clorantraniliprol clorfenapir, clorfluazurona, clorpirifós, clorpirifós-metil, cromafenozida, clotianidina, ciflumetofeno, ciflutrina,  $\beta$ -ciflutrina, cihalotrina,  $\lambda$ -cihalotrina, cipermetrina, ciromazina, deltametrina, diafentiurona, diazinona, dieldrina, diflubenzurona, dimelflutrina, dimetoata, dinotefurano, diofenolán, emamectina, endosulfán, esfenvalerato, etiprol, fenotiocarb, fenoxicarb, fenpropatrina, fenvalerato, fipronil, flonicamid, flubendiamida, flucitrinato,  $\tau$ -fluvalinato, flufenerim (UR-50701), flufenoxurón, fonofós, halofenozide, hexaflumurón, hidrametilnón, imidacloprid, indoxacarb, isofenofós, lufenurón, malatión, meperflutrina, metaflumizona, metaldehído, metamidofós, methidatión, metomil, metopreno, metoxiclor, metoflutrina, monocrotofós, metoxifenoazida, nitenpiram, nitiazina, novalurón, noviflumurón (XDE-007), oxamil, paratión, paratión-metil, permetrina, forato, fosadona, fosmet, fosfamidón, pirimicarb, profenofós, proflutrina, pimetrozina, pirafuprol, piretrina, piridalilo, pirfluquinazona, piriprol, piriproxifén, rotenona, rianodina, espinetoram, espinosad, espirodiclofén, espiromesifén (BSN 2060), espirotetramat, sulfoxaflor, sulprofós, tebufenozida, teflubenzurón, teflutrina, terbufós, tetraclorvinfós, tetrametilflutrina, tiacloprid, tiametoxam, tiodicarb, tiosultap-sodio, tralometrina, triazamato, triclorfón y triflumurón; y agentes biológicos incluyendo bacterias entomopatógenas, tales como *Bacillus thuringiensis* subsp. *aizawai*, *Bacillus thuringiensis* subsp. *kurstaki* y las  $\delta$ -endotoxinas encapsuladas de *Bacillus thuringiensis* (e.g., Cellcap, MPV, MPVII); hongos entomopatógenos, tales como el hongo verde muscardina; y virus entomopatógenos incluyendo baculovirus, virus nucleopolihédricos (VNP) tales como HzVNP, AfVNP; y virus de granulosis (VG) such as CpVG.

Las formas sólidas del compuesto 1 y sus composiciones pueden aplicarse a plantas genéticamente transformadas para expresar proteínas tóxicas para las plagas en invertebrados (tales como  $\delta$ -endotoxinas de *Bacillus thuringiensis*). El efecto de las composiciones fungicidas aplicadas de forma exógena de esta invención puede ser sinérgico con las proteínas expresadas de la toxina.

La tabla 8 muestra una lista de las combinaciones específicas de agentes de control de plagas en invertebrados con un componente (a) mezclas o composiciones ilustrativas de la presente invención que comprenden formas sólidas de compuesto 1. La primera columna de la tabla 8 muestra una lista de los agentes de control de plagas específicos de invertebrados (p. ej., "abamectina" en la primera línea). La segunda columna de la tabla 8 muestra una lista del modo de acción (si se conoce) o de la clase química de los agentes de control de la plaga en invertebrados. La tercera columna de la tabla 8 muestra realización o realizaciones de intervalos de proporciones de peso para las tasas para las proporciones en las que se aplica el agente de control de plagas en invertebrados por lo general en relación con un componente (a) (p. ej., "50:1 a 1:50" de abamectina con relación a unas mezclas o composiciones ilustrativas de la presente invención que comprende una forma sólida del compuesto 1 en peso). Así, por ejemplo, la primera línea de la tabla 8 específicamente da a conocer la combinación de un componente (a) mezclas de o composiciones de la presente invención que comprenden una forma sólida del compuesto 1 (p. ej., la forma polimórfica B) con abamectina se aplica por lo general en una proporción de 50:1 hasta 1:50. Las restantes líneas de la tabla 8 deben interpretarse de manera similar.

Tabla 8

Agente de control de pesticidas de invertebrados	Modo de actuación o clase química	Relación ponderal típica
Abamectina	lactonas macrocíclicas	50:1 a 1:50
Acetamiprid	neonicotinoides	150:1 a 1:200
Amitraz	ligandos del receptor de octopamina	200:1 a 1:100
Avermectina	lactonas macrocíclicas	50:1 a 1:50
Azadirachtina	agonistas de ecdisona	100:1 a 1:120
$\beta$ -ciflutrina	moduladores del canal de sodio	150:1 a 1:200
Bifentrina	moduladores del canal de sodio	100:1 a 1:10
Buprofezina	inhibidores de la síntesis de quitina	500:1 a 1:50
Cartap	análogos de nereistoxina	100:1 a 1:200
Clorantraniliprol	ligandos del receptor de rianodina	100:1 a 1:120
Clorfenapir	inhibidores de transporte de electrones en mitocondrias	300:1 a 1:200
Clorpirifós	inhibidores de colinesterasa	500:1 a 1:200
Clotianidina	neonicotinoides	100:1 a 1:400
Ciflutrina	moduladores del canal de sodio	150:1 a 1:200
Cihalotrina	moduladores del canal de sodio	150:1 a 1:200
Cipermetrina	moduladores del canal de sodio	150:1 a 1:200
Ciromazina	inhibidores de la síntesis de quitina	400:1 a 1:50
Deltametrina	moduladores del canal de sodio	50:1 a 1:400
Dieldrina	insecticidas de ciclodieno	200:1 a 1:100
Dinotefurano	neonicotinoides	150:1 a 1:20
Diofenolán	inhibidor de muda	150:1 a 1:200
Emamectina	lactonas macrocíclicas	50:1 a 1:10
Endosulfán	insecticidas de ciclodieno	200:1 a 1:100
Esfenvalerato	moduladores del canal de sodio	100:1 a 1:400
Etiprol	bloqueadores del canal de cloruro regulados por GABA	200:1 a 1:100
Fenotiocarb		150:1 a 1:200
Fenoxicarb	imitadores de la hormona juvenil	500:1 a 1:100
Fenvalerato	moduladores del canal de sodio	150:1 a 1:200
Fipronil	bloqueadores del canal de cloruro regulados por GABA	150:1 a 1:100

## ES 2 402 113 T3

Agente de control de pesticidas de invertebrados	Modo de actuación o clase química	Relación ponderal típica
Flonicamid		200:1 a 1:100
Flubendiamida	ligandos del receptor de rianodina	100:1 a 1:120
Flufenoxurón	inhibidores de la síntesis de quitina	200:1 a 1:100
Hexaflumurón	inhibidores de la síntesis de quitina	300:1 a 1:50
Hidramentilnón	inhibidores del transporte de electrones en mitocondrias	150:1 a 1:250
Imidacloprid	neonicotinoides	1000:1 a 1:1000
Indoxacarb	moduladores del canal de sodio	200:1 a 1:50
$\lambda$ -ciahaloctrina	moduladores del canal de sodio	50:1 a 1:250
Lufenurón	inhibidores de la síntesis de quitina	500:1 a 1:250
Metaflumizona		200:1 a 1:200
Metomil	inhibidores de colinesterasa	500:1 a 1:100
Metopreno	imitadores de la hormona juvenil	500:1 a 1:100
Metoxifenzida	agonistas de ecdisona	50:1 a 1:50
Nitempiram	neonicotinoides	150:1 a 1:200
Nitiazina	neonicotinoides	150:1 a 1:200
Novalurón	inhibidores de la síntesis de quitina	500:1 a 1:150
Oxamil	inhibidores de colinesterasa	200:1 a 1:200
Pimetrozina		200:1 a 1:100
Piretrina	moduladores del canal de sodio	100:1 a 1:10
Piridabén	inhibidores del transporte de electrones en mitocondrias	200:1 a 1:100
Piridallil		200:1 a 1:100
Piriproxifeno	imitadores de la hormona juvenil	500:1 a 1:100
Rianodina	ligandos del receptor de rianodina	100:1 a 1:120
Espinetoram	lactonas macrocíclicas	150:1 a 1:100
Espinosad	lactonas macrocíclicas	500:1 a 1:10
Espirodiclofeno	inhibidores de biosíntesis de lípidos	200:1 a 1:200
Espiromesifeno	inhibidores de biosíntesis de lípidos	200:1 a 1:200
Tebufenozida	agonistas de ecdisona	500:1 a 1:250
Tiacloprid	neonicotinoides	100:1 a 1:200

Agente de control de pesticidas de invertebrados	Modo de actuación o clase química	Relación ponderal típica
Tiametoxam	neonicotinoides	1250:1 a 1:1000
Tiodicarb	inhibidores de colinesterasa	500:1 a 1:400
Tiosultap-sodio		150:1 a 1:100
Tralometrina	moduladores del canal de sodio	150:1 a 1:200
Triazamato	inhibidores de colinesterasa	250:1 a 1:100
Triflumurona	inhibidores de la síntesis de quitina	200:1 a 1:100
<i>Bacillus thuringiensis</i>	agentes biológicos	50:1 a 1:10
<i>Bacillus thuringiensis</i> $\delta$ -endotoxina	agentes biológicos	50:1 a 1:10
VNP (p. ej., Gemstar	agentes biológicos	50:1 a 1:10

Una realización de agentes de control de plagas en invertebrados (p. ej., insecticidas y acaricidas) para la mezcla con una forma sólida del compuesto **1** (p. ej., la forma polimórfica B) incluyen moduladores del canal de sodio tales como bifentrina, cipermetrina, cihalotrina,  $\lambda$ -cihalotrina, ciflutrina,  $\beta$ -ciflutrina,  $\delta$ -metrina, dimeflutrina, esfenvalerato, fenvalerato, indoxacarb, metoflutrina, proflutrina, piretrina y tralometrina; inhibidores de colinesterasa tales como clorpirifós, metomil, oxamil, tiodicarb y triazamato; neonicotinoides tales como acetamiprid, clotianidina, dinotefurano, imidacloprid, nitenpiram, nitiazina, tiacloprid y tiametoxam; lactonas macrocíclicas insecticidas tales como espinetoram, espinosad, abamectina, avermectina y emamectina; bloqueadores del canal de cloruro regulados por GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico) como endosulfán, ehiprol y fipronil; inhibidores de la síntesis de quitina tales como buprofezina, ciromazina, flufenoxurón, hexaflumurón, lufenurón, novalurón, noviflumurón y triflumurón; imitadores de la hormona juvenil tales como diofenolán, fenoxicarb, metopreno y piriproxifeno; ligandos receptores de octopamina tal como amitraz; agonistas de ecdisona tales como azadiractina, metoxifenozida y tebufenozida; ligandos de receptores de rianodina tales como rianodina, diamidas antranílicas tales como clorantraniliprol, flubendiamida, 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-[(1-metiletil)amino]carbonil]fenil]-1*H*-pirazol-5-carboxamida, 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1*H*-pirazol-5-carboxamida y 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1*H*-pirazol-5-carboxamida y 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-[(1-metiletil)amino]carbonil]fenil]-1*H*-pirazol-5-carboxamida; análogos de nereistoxina tal como cartap; inhibidores del transporte de electrones en mitocondrias tales como clorfenapir, hidrametilnón y piridabén; inhibidores de la biosíntesis de lípidos tales como espiroclorfenol y espiromesifeno; insecticidas de cicloclodieno tales como dieldrina; ciflometofeno; fenotiocarb; flonicamid; metaflumizona; pirafluprol; idaalil; piriproxifeno; pimetozina; espirotetramat; y tiosultap de sodio. Una realización de agentes biológicos para la mezcla con una forma sólida del compuesto **1** incluyen virus nucleopolihédrico tal como HzVNP y AfVNP; *Bacillus thuringiensis* y  $\delta$ -endotoxinas encapsuladas de *Bacillus thuringiensis* tales como Cellcap, MPV y MPVII; así como insecticidas víricos naturales y modificados genéticamente como miembros de la familia Baculoviridae así como hongos entomófagos. De interés es una composición que comprende una forma sólida del compuesto **1** y al menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional seleccionado de los agentes de control de plagas en invertebrados relacionados en la tabla 8.

Las referencias generales de agentes fitosanitarios agrícolas (es decir, insecticidas, fungicidas, nematocidas, acaricidas, herbicidas y agentes biológicos) incluyen *The Pesticide Manual*, 13ª edición, C. D. S. Tomlin, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, Reino Unido, 2003 y *The Biopesticide Manual*, 2ª edición, L. G. Copping, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, Reino Unido, 2001.

Las pruebas siguientes demuestran la eficacia del control de formulaciones de formas sólidas del compuesto **1** en agentes patógenos específicos. La protección de control de patógeno proporcionada por las formulaciones de formas sólidas del compuesto **1** no se limita, sin embargo, a estas especies.

#### Ejemplos biológicos de la invención

Protocolo general para la preparación de suspensiones de prueba para pruebas A a E: Las composiciones formuladas que comprenden la forma polimórfica B de compuesto **1** probado se dispersaron en agua para proporcionar suspensiones acuosas que contienen 54 ppm de compuesto **1**. Las suspensiones acuosas diluidas se pulverizaron a continuación en las plantones de prueba justo antes del punto de escurrimiento para proporcionar una tasa de aplicación equivalente a 50 g ai/ha.

Prueba A

5 Plantones de vides se inocularon con una suspensión de esporas de *Plasmopara viticola* (agente causal de mildiu) y se incubaron en atmósfera saturada a 20°C durante 24 horas. Después un periodo adicional de secado de 24 horas, la suspensión de la prueba se pulverizó sobre los plantones de vides y luego se trasladó a una cámara de crecimiento a 20°C durante 4 días, después de los cuales las unidades de prueba se colocaron en un ambiente saturado a 20°C durante 24 horas. Al retirarlas, se hicieron valoraciones de la enfermedad a simple vista.

Prueba B

10 La suspensión de la prueba se pulverizó en plantones de vides que a continuación se dejaron secar durante la noche en una cámara de secado. Al día siguiente las plantones se inocularon con una suspensión de esporas de *Plasmopara viticola* (agente causal de mildiu) y se incubaron en atmósfera saturada a 20°C durante 24 horas. Las plantones se trasladaron a una cámara de crecimiento a 20°C durante 5 días, tras los cuales las unidades de prueba se volvieron a colocar en una atmósfera saturada a 20°C durante 24 horas. Al retirarlas, se hicieron valoraciones de la enfermedad a simple vista.

Prueba C

15 Plantas de patata de cuatro semanas se inocularon con una suspensión de esporas de *Phytophthora infestans* (agente causal del tizón tardío de la patata) y se incubaron en un ambiente saturado a 20°C durante 24 horas. Tras un corto periodo de secado, la suspensión de la prueba se pulverizó sobre las plantas de patata y a continuación se trasladó a una cámara de crecimiento a 20°C durante 5 días, tras lo cual se hicieron evaluaciones de la enfermedad.

Prueba D

20 La suspensión de la prueba se pulverizó en plantas de patata de 4 semanas que a continuación se dejaron secar durante la noche en una cámara de secado. Al día siguiente las plantas fueron inoculadas con una suspensión de esporas de *Phytophthora infestans* (agente causal del tizón tardío de la patata) y se incubaron en una atmósfera saturada a 20°C durante 24 horas y luego se trasladaron a una cámara de crecimiento a 20°C durante 4 días, después de lo cual se hicieron evaluaciones de la enfermedad a simple vista.

25 Prueba E

30 Plantas de patata de cuatro semanas se inocularon con una sola gota de 5 µl que contiene una suspensión de esporas de *Phytophthora infestans* (agente causal del tizón tardío de la patata) en cada uno de 2 hojas. Se incubaron en una atmósfera saturada a 20°C durante 24 horas. Después de un periodo de secado adicional de 24 horas, la suspensión de la prueba se pulverizó sobre las plantas de patata y a continuación se trasladaron a una cámara de crecimiento a 20°C durante 3 días s los cuales las unidades de prueba se volvieron a colocar en una atmósfera saturada a 20°C durante 24 h y se midió el % de inhibición de la esporulación. Se midió el porcentaje inhibición de esporulación extirpando las lesiones de la hoja, colocándolas en agua esterilizada y contando el número de esporas por ml con un hemacitómetro.

35 Los resultados de las pruebas A a E se dan en la tabla A. En la tabla, una calificación de 100 indica control de enfermedad del 100% (pruebas A a D) o 100% de inhibición de la esporulación (prueba E), y una puntuación de 0 indica que no hay control de enfermedades (en relación con los controles). Un guión (-) indica que no hay resultados de la prueba. Un asterisco (\*) indica que los compuestos se probaron a 5,4 ppm.

Tabla A

Ejemplo de formulación

<u>nº</u>	<u>Prueba A</u>	<u>Prueba B*</u>	<u>Prueba C</u>	<u>Prueba D*</u>	<u>Prueba E</u>
14d	99	100	100	100	-
14c	99	100	99	100	-
13a	74	99	99	100	-
14a	99	100	99	100	
13b	98	100	99	100	
13c	99	100	99	100	

Ejemplo de formulación

<u>nº</u>	<u>Prueba A</u>	<u>Prueba B*</u>	<u>Prueba C</u>	<u>Prueba D*</u>	<u>Prueba E</u>
14e	99	100	99	99	
13d	99	-	99	-	-
13e	96	-	99	100	-
12b	-	-	-	-	87
12c	-	-	39	-	-

5 Protocolo general para la preparación de suspensiones de prueba para pruebas F a H: Las composiciones formuladas que comprenden la forma polimórfica B del compuesto 1 probado se dispersaron en agua para proporcionar suspensiones acuosas del compuesto 1. Las suspensiones acuosas diluidas se pulverizaron después en plantones de prueba justo antes del punto de escurrimiento para proporcionar una tasa de aplicación equivalente a 90 o 100 g ai/ha para la prueba de la vid (prueba F) y una tasa de aplicación de 25 g ai/ha para la prueba de la patata (prueba de G y H).

Prueba F

10 Se inocularon plantones de vid con una suspensión de esporas de *Plasmopara viticola* (agente causal de mildiu vellosa de la vid) y se incubaron en atmósfera saturada a 20°C durante 24 horas. Después de otras 48 horas de secado en una cámara de crecimiento a 20°C, la suspensión de la prueba se pulverizó sobre los plantones de vides. Las plantones se trasladaron a continuación a una cámara de crecimiento a 20°C durante 4 días, tras los cuales las unidades de prueba se volvieron a colocar en un ambiente saturado a 20°C durante 24 horas. Al retirarlas, se hicieron evaluaciones de la enfermedad a simple vista.

Prueba G

15 Plantas de patata de diez semanas, reproducidas mediante clones se inocularon con una suspensión de esporas de *Phytophthora infestans* (agente causal del tizón tardío de la patata) y se incubaron en atmósfera saturada a 15°C durante 24 horas. Tras un corto periodo de secado, la suspensión de la prueba se pulverizó sobre las plantas de patata y a continuación se trasladó a un invernadero a 24°C durante 5 días, tras lo cual se hicieron evaluaciones de la enfermedad a simple vista.

20 Prueba H

25 Plantas de patata de once semanas, reproducidas mediante clones se inocularon con una suspensión de esporas de *Phytophthora infestans* (agente causal del tizón tardío de la patata) y se incubaron en atmósfera saturada a 15°C durante 24 horas. Tras un corto periodo de secado, la suspensión de la prueba se pulverizó sobre las plantas de patata y a continuación se trasladó a un invernadero a 24°C durante 5 días, tras lo cual se hicieron evaluaciones de la enfermedad a simple vista.

Los resultados de pruebas F a H se dan en la tabla B. En la tabla, una calificación de 100 indica control de la enfermedad del 100% y una calificación de 0 indica que no hay control de enfermedades (en relación con los controles). Un guión (-) indica que hay resultados de la prueba para una formulación determinada.

Tabla B

Ejemplo de formulación

<u>nº</u>	<u>Prueba F</u>	<u>Prueba G</u>	<u>Prueba H</u>
16a	90	-	66
16b	88	-	91
16c	92	90	83
16d	-	100	-

Ejemplo de formulación

nº	<u>Prueba F</u>	<u>Prueba G</u>	<u>Prueba H</u>
16e	94	100	89
16f	-	100	-
16h	-	99	-
16i	-	90	-
16g	91	99	-
16j	95	100	93
16m	93	99	97
16k	86	100	-
16l	96	100	91
15a	-	82	69
15b	-	93	-
15c	-	92	-
15d	-	98	-
15e	-	96	87

5 Protocolo general para la elaboración de composiciones de prueba para las pruebas I a K: Se formuló amisulbrom y se obtuvo ametoctradina como materiales no formulados, grado técnico. El compuesto 1 se formuló como una dispersión de aceite que contiene una mezcla de hexaoleato de POE (polioxietileno) sorbitol 40, trioleato de sorbitán POE 20 y tensioactivos de resina de alquil-peg en un portador líquido consistente en un éster metílico de ácido graso C18 destilado. Se disolvió ametoctradina en primer lugar en acetona y a continuación se puso en suspensión a la concentración deseada (en ppm) en acetona y agua purificada (mezcla 50/50 en volumen) que contiene 250 ppm de tensioactivo Trem® 014 (ésteres de alcohol polihídricos). Se dispersó amisulbrom en suficiente agua para obtener la concentración deseada y no se añadió tensioactivo ni solvente orgánico a la suspensión. Las mezclas resultantes de la prueba se utilizaron en las pruebas I a K. La pulverización de una mezcla de la prueba de 200 ppm hasta el punto de escurrimiento en las plantas de la prueba fue el equivalente de una tasa de 800 g/ha. Las pruebas se repitieron tres veces y los resultados se expresan como el promedio medio de las tres réplicas.

10 La presencia de un efecto sinérgico entre dos principios activos se demostró con ayuda de la ecuación de Colby (véase Colby, S. R. "Calculating Sinergistic and Antagonistic Responses of Herbicide Combinations", *Weeds*, (1967), 15, 20-22):

$$15 \quad p = A + B - [A \times B/100]$$

20 Utilizando el método de Colby, la presencia de una interacción sinérgica entre dos principios activos se demuestra calculando en primer lugar la actividad prevista, p, de la mezcla basada en las actividades de los dos componentes aplicados solos. Si p es menor que el efecto experimentalmente demostrado, se ha producido el sinergismo. En la ecuación anterior, A es la actividad fungicida en porcentaje referencia de un componente aplicado solo en la cantidad x. El término B se aplica a la actividad fungicida en porcentaje referencia del segundo componente en la cantidad y. La ecuación estima p, la actividad fungicida esperada de la mezcla de A en la cantidad x con B en la cantidad y si sus efectos son estrictamente aditivos y no ha ocurrido ninguna interacción.

## Prueba I

25 La mezcla de prueba se pulverizó hasta el punto de escurrimiento en plántones de tomate. Al día siguiente las plántones se inocularon con una suspensión de esporas de *Phytophthora infestans* (agente causal del tizón tardío de tomate) y se incubaron en atmósfera saturada a 20°C durante 24 horas, y a continuación se trasladaron a una cámara de crecimiento a 20°C durante 4 días, tras cuyo tiempo se realizaron las evaluaciones de la enfermedad.

Prueba J

5 La mezcla de prueba se pulverizó hasta el punto de escurrimiento en plántones de pepino. Al día siguiente las plántones se inocularon con una suspensión de esporas de *Pseudoperonospora cubensis* (agente causal de pepino mildiu veloso) se incubaron en atmósfera saturada a 20°C durante 24 h y se trasladaron a una cámara de crecimiento a 20°C durante 6 días, tras cuyo tiempo se realizaron las evaluaciones de la enfermedad.

Prueba K

10 Se inocularon plántones de tomate con una suspensión de esporas de *Phytophthora infestans* (agente causal del tizón tardío de tomate) y se incubaron en atmósfera saturada a 20°C durante 17 horas. Tras un corto periodo de secado, se pulveriza la suspensión de la prueba hasta el punto de escurrimiento en las plántones de tomate, que luego se trasladaron a una cámara de crecimiento a 20°C durante 3 días, después de lo cual se hicieron las evaluaciones visuales de la enfermedad.

15 Resultados de las pruebas I a K se dan en las tablas C a E. Cada tabla corresponde a un conjunto de evaluaciones realizadas conjuntamente al mismo tiempo. En cada tabla, una calificación de 100 indica el 100% de control de enfermedad y una puntuación de 0 indica que no hay control de la enfermedad (en relación con los controles). Las columnas etiquetadas "Obs" indican el promedio de los resultados observados de tres repeticiones. Las columnas con la etiqueta "Esp" indican el valor esperado de cada mezcla de tratamiento utilizando la ecuación de Colby.

Tabla C

Efectos observados y esperados del compuesto 1 solo y mezclas con Amisulbrom y Ametoctradin en la lucha contra el tizón tardío de tomate y el mildiu veloso del pepino						
Índice de aplicación (ppm) del compuesto 1	Componente (b)	Índice de aplicación (ppm) del componente (b)	Prueba 1		Prueba J	
			Obd.	Esp.	Obs.	Esp.
0	-	0	0	-	0	-
0,00001	-	0	39	-	17	-
0,0001	-	0	63	-	47	-
0,001	-	0	72	-	40	-
0,01	-	0	100	-	94	-
0,1	-	0	100	-	100	-
0	amisulbrom	0,08	57	-	0	-
0	amisulbrom	0,4	52	-	0	-
0	amisulbrom	2	82	-	95	-
0	amisulbrom	10	100	-	100	-
0	amisulbrom	40	100	-	100	-
0,001	amisulbrom	0,08	46	88	0	40
0,001	amisulbrom	0,4	67	86	0	40
0,001	amisulbrom	2	80	95	85	97
0,001	amisulbrom	10	100	100	100	100
0,001	amisulbrom	40	100	100	100	100
0,01	amisulbrom	0,08	91	100	40	94

ES 2 402 113 T3

Efectos observados y esperados del compuesto 1 solo y mezclas con Amisulbrom y Ametoctradin en la lucha contra el tizón tardío de tomate y el mildiu veloso del pepino						
Índice de aplicación (ppm) del compuesto 1	Componente (b)	Índice de aplicación (ppm) del componente (b)	Prueba 1		Prueba J	
			Obd.	Esp.	Obs.	Esp.
0,01	amisulbrom	0,4	99	100	82	94
0,01	amisulbrom	2	100	100	100	100
0,01	amisulbrom	10	100	100	100	100
0,01	amisulbrom	40	100	100	100	100
0	ametoctradina	0,08	8	-	0	-
0	ametoctradina	0,4	23	-	0	-
0	ametoctradina	2	63	-	0	-
0	ametoctradina	10	83	-	26	-
0	ametoctradina	40	83	-	95	-
0,001	ametoctradina	0,08	8	74	0	40
0,001	ametoctradina	0,4	39	78	0	40
0,001	ametoctradina	2	63	90	0	40
0,001	ametoctradina	10	67	95	63	56
0,001	ametoctradina	40	97	95	96	97
0,01	ametoctradina	0,08	100	100	53	94
0,01	ametoctradina	0,4	90	100	77	94
0,01	ametoctradina	2	100	100	93	94
0,01	ametoctradina	10	100	100	97	96
0,01	ametoctradina	40	100	100	100	100

Tabla D

Efectos observados y esperados del compuesto 1 solo y mezclas con Amisulbrom y Ametoctradina en la lucha contra el tizón tardío del tomate				
Índice de aplicación (ppm) del compuesto 1	Componente (b)	Índice de aplicación (ppm) del componente (b)	Prueba 1	
			Obs.	Esp.
0	-	0	0	-
0,00001	-	0	0	-
0,0001	-	0	0	-
0,001	-	0	80	-
0,01	-	0	93	-
0,1	-	0	100	-

ES 2 402 113 T3

Efectos observados y esperados del compuesto 1 solo y mezclas con Amisulbrom y Ametoctradina en la lucha contra el tizón tardío del tomate				
Índice de aplicación (ppm) del compuesto 1	Componente (b)	Índice de aplicación (ppm) del componente (b)	Prueba 1	
			Obs.	Esp.
0	amisulbrom	0,016	0	-
0	amisulbrom	0,08	9	-
0	amisulbrom	0,4	63	-
0	amisulbrom	2	85	-
0	amisulbrom	10	86	-
0,0001	amisulbrom	0,016	0	0
0,0001	amisulbrom	0,08	50	9
0,0001	amisulbrom	0,4	40	63
0,0001	amisulbrom	2	74	85
0,0001	amisulbrom	10	97	86
0,001	amisulbrom	0,016	53	80
0,001	amisulbrom	0,08	9	90
0,001	amisulbrom	0,4	0	88
0,001	amisulbrom	2	92	95
0,001	amisulbrom	10	97	99
0	ametoctradina	0,08	9	-
0	ametoctradina	0,4	0	-
0	ametoctradina	2	0	-
0	ametoctradina	10	94	-
0	ametoctradina	40	93	-
0,0001	ametoctradina	0,08	24	9
0,0001	ametoctradina	0,4	47	0
0,0001	ametoctradina	2	80	0
0,0001	ametoctradina	10	79	94
0,0001	ametoctradina	40	87	93
0,001	ametoctradina	0,08	0	85
0,001	ametoctradina	0,4	9	89
0,001	ametoctradina	2	26	96
0,001	ametoctradina	10	76	96
0,001	ametoctradina	40	87	97

Tabla E

Efectos observados y esperados del compuesto 1 solo y de las mezclas con Amisulbrom y Ametoctradin en la lucha contra el tizón tardío de tomate				
Índice de aplicación (ppm) del compuesto 1	Componente (b)	Índice de aplicación (ppm) del componente (b)	Prueba K	
			Obs.	Esp.
0	-	0	0	-

ES 2 402 113 T3

Efectos observados y esperados del compuesto 1 solo y de las mezclas con Amisulbrom y Ametoctradin en la lucha contra el tizón tardío de tomate				
Índice de aplicación (ppm) del compuesto 1	Componente (b)	Índice de aplicación (ppm) del componente (b)	Prueba K	
			Obs.	Esp.
0,001	-	0	0	-
0,01	-	0	17	-
0,1	-	0	80	-
1	-	0	99	-
10	-	0	100	-
0	amisulbrom	0,4	0	-
0	amisulbrom	2	0	-
0	amisulbrom	10	0	-
0	amisulbrom	40	0	-
0	amisulbrom	200	0	-
0,01	amisulbrom	0,4	0	17
0,01	amisulbrom	2	0	17
0,01	amisulbrom	10	0	17
0,01	amisulbrom	40	0	17
0,01	amisulbrom	200	0	17
0,1	amisulbrom	0,4	64	80
0,1	amisulbrom	2	40	80
0,1	amisulbrom	10	33	80
0,1	amisulbrom	40	63	80
0,1	amisulbrom	200	77	80
0	ametoctradina	0,4	0	-
0	ametoctradina	2	0	-
0	ametoctradina	10	0	-
0	ametoctradina	40	0	-
0	ametoctradina	200	0	-
0,01	ametoctradina	0,4	0	17
0,01	ametoctradina	2	0	17
0,01	ametoctradina	10	0	17
0,01	ametoctradina	40	0	17
0,01	ametoctradina	200	0	17
0,1	ametoctradina	0,4	72	80
0,1	ametoctradina	2	72	80
0,1	ametoctradina	10	80	80
0,1	ametoctradina	40	86	80
0,1	ametoctradina	200	88	80

Las Tablas C a E muestran composiciones de la presente invención que comprenden mezclas del compuesto 1 con compuestos de componente (b) demuestran control sinérgico del tizón tardío de tomate y del mildiu veloso del

5 pepino. Como el control no puede superar el 100%, el aumento actividad fungicida esperada anterior puede ser máximo cuando los componentes solos del principio activo separado están en las proporciones de aplicación proporcionando considerablemente menos de 100% de control. La sinergia puede no ser evidente en proporciones de aplicación bajas donde los componentes solos del principio activo tienen poca actividad. Sin embargo, en algunos casos se observó mayor actividad para las combinaciones en las que principios activos individuales solos a las mismas proporciones de aplicación esencialmente no presentaban actividad. Como se ha demostrado anteriormente, esta invención proporciona un método ventajoso de combatir contra el tizón tardío del tomate (*Phytophthora infestans*) y enfermedades del mildiu veloso del pepino (*Pseudoperonospora cubensis*).

## REIVINDICACIONES

1. Un polimorfo cristalino de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona denominado Forma B caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de Cu(K $\alpha$ 1) en polvo que tiene al menos las posiciones de reflexión de  $2\theta$

20
14,902
18,123
18,87
20,204
20,883
21,79
24,186
26,947

5 2. Un método para la preparación de un polimorfo cristalino deseado de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona, que comprende formar una mezcla de reacción poniendo en contacto 2-bromo-1-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil]etanona y 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidincarbonoamida en presencia de un disolvente alcohólico; neutralizar la mezcla de reacción con una base; y añadir agua y cristales de siembra del polimorfo cristalino deseado a la mezcla de reacción.

10

3. El método de la reivindicación 2 en el que el disolvente alcohólico se selecciona de metanol y etanol, incluyendo una de sus mezclas.

4. Un método para la preparación de un polimorfo cristalino de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona denominado Forma B caracterizado por un patrón difracción de rayos X de Cu(K $\alpha$ 1) en polvo que tiene al menos las posiciones de reflexión de  $2\theta$

15

<u>20</u>
14,902
18,123
18,87
20,204
20,883
21,79
24,186
26,947

que comprende mezclar un polimorfo cristalino de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona denominado Forma A caracterizado por un patrón difracción de rayos X de Cu(K $\alpha$ 1) en polvo que tiene al menos las posiciones de reflexión de  $2\theta$

2θ
13,321
17,353
17,563
19,329
22,93
24,326
25,852
26,792

con un disolvente que comprende un alcohol para formar una suspensión; añadir cristales de siembra de la forma polimórfica B a la suspensión, y manteniendo la suspensión mientras que la forma polimórfica A se convierte en la forma polimórfica B.

- 5 5. El método de la reivindicación 4 en el que el disolvente comprende hasta aproximadamente 30% de agua en volumen y el alcohol se selecciona de metanol y etanol, incluyendo las mezclas de los mismos.
6. El método de la reivindicación 4 en el que la forma polimórfica A mezclada con el disolvente se mezcla con la forma polimórfica B.
- 10 7. Una composición fungicida que comprende (a) un polimorfo cristalino de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona denominado Forma B caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de Cu(Kα1) en polvo que tiene al menos las posiciones de reflexión de 2θ

2θ
14,902
18,123
18,87
20,204
20,883
21,79
24,186
26,947

y (b) al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos, diluyentes sólidos y excipientes líquidos.

- 15 8. La composición fungicida según la reivindicación 7 que comprende un excipiente líquido que forma una fase líquida continua en la que se dispersa el componente (a).
9. La composición fungicida según la reivindicación 8 en la que el excipiente líquido que forma la fase líquida continua contiene al menos aproximadamente 50% de agua en peso del excipiente líquido.

10. La composición fungicida según la reivindicación 9 que comprende además un componente líquido inmiscible en agua emulsionada en la fase líquida continua.
11. La composición fungicida según la reivindicación 8 en la que el excipiente líquido que forma la fase líquida continua es inmiscible en agua.
- 5 12. Una composición fungicida que comprende (a) el polimorfo cristalino definido por la reivindicación 1; y (b) al menos otro fungicida y/o insecticida.
- 10 13. Una composición fungicida de reivindicación 12 en la que el componente (b) se selecciona de entre los fungicidas: ametoctradina, amisulbrom, azoxistrobina, bentiavalicarb, bentiavalicarb-isopropilo, caldo bordelés, boscalid (nicobifeno), carboxina, clorotalonil, hidróxido de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre, ciazofamida, cimoxanil, ciproconazol, difenoconazol, dimetomorfo, famoxadona, fluazinam, fludioxonil, fluopicolida, flusilazol, folpet, fosetil-aluminio, iprovalicarb, cresoxim-metil, mancozeb, mandipropamid, metalaxil, metalaxil M, miclobutanil, orisastrobina, pentiopirad, ácido fosfónico, ácidos y sales de fósforo, picoxistrobina, propamocarb, propamocarb-HCl, propiconazol, proquinazid, piraclostrobina, quinoxifeno, espiroxamina, tebuconazol, tetraconazol, trifloxistrobina y valiphenal.
- 15 14. Un método para controlar enfermedades de las plantas causadas por patógenos fúngicos de las plantas que comprende aplicar a una planta o a una parte de la misma, o a una semilla de la planta, una cantidad eficaz desde el punto de vista fungicida de al menos una forma sólida del polimorfo cristalino definido en la reivindicación 1.

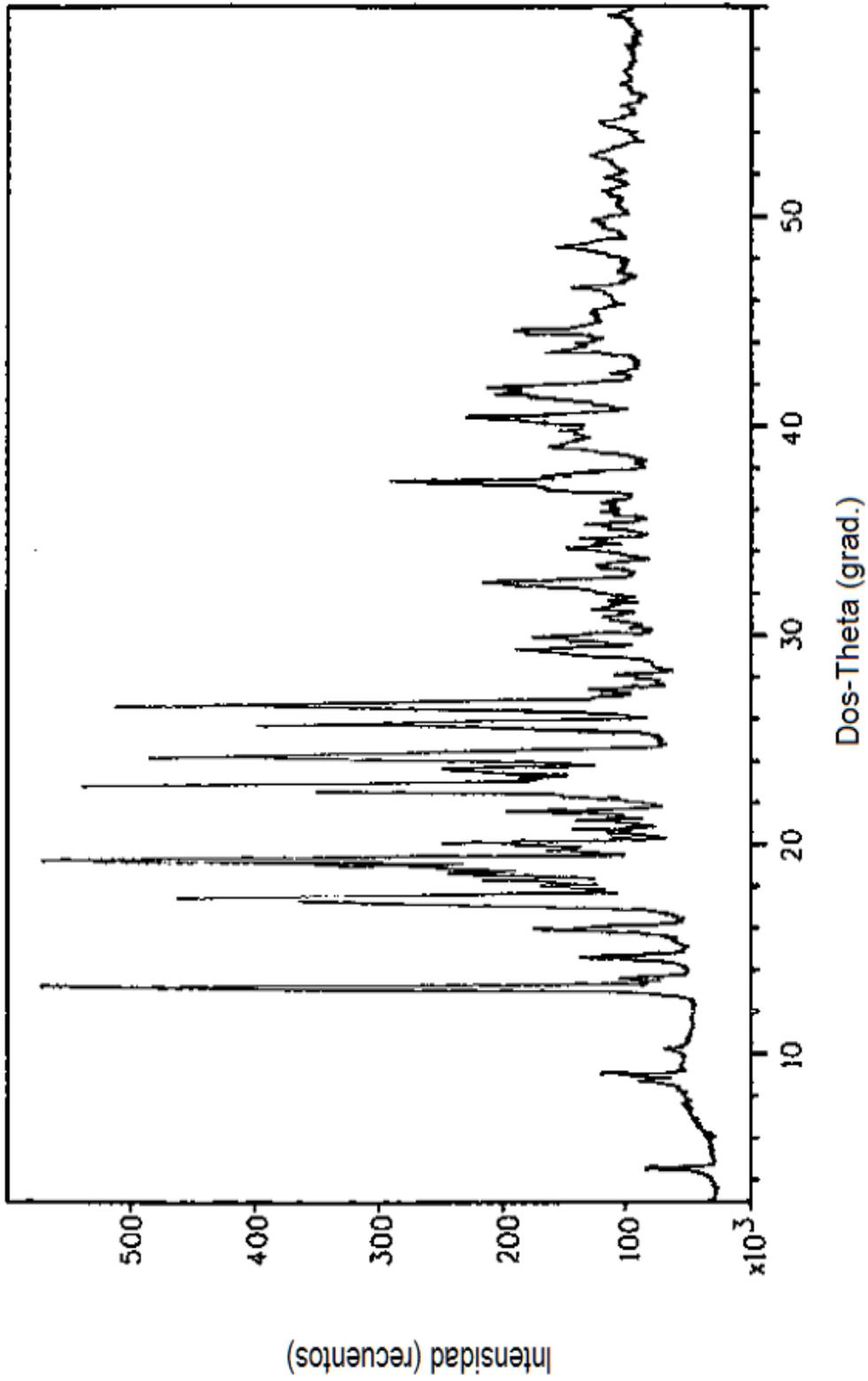
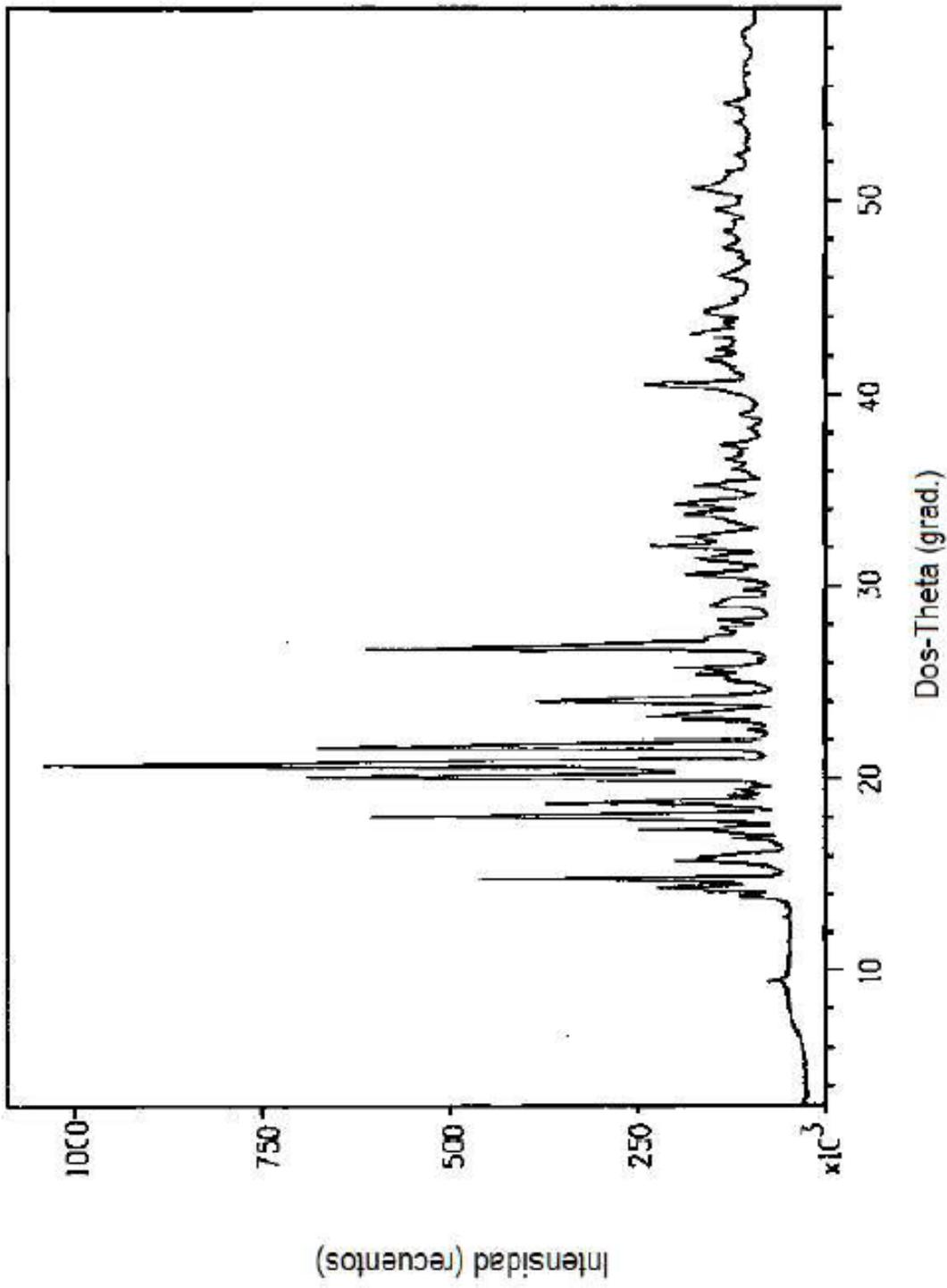


FIG. 1



**FIG. 2**