

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 292**

51 Int. Cl.:

C07D 231/14 (2006.01)

A01N 43/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2008 E 08785959 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2013 EP 2176229**

54 Título: **Nueva forma cristalina de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida**

30 Prioridad:

12.07.2007 EP 07112393

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

30.12.2013

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)
67056 Ludwigshafen, DE**

72 Inventor/es:

**SAXELL, HEIDI EMILIA;
SMIDT, SEBASTIAN PEER;
DIETZ, JOCHEN y
DIELEMAN, CEDRIC**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 436 292 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

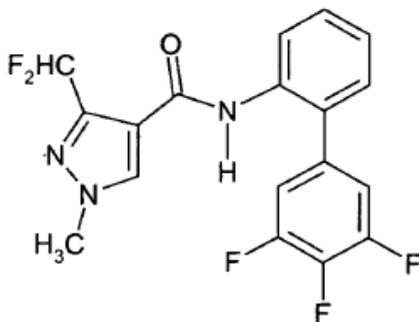
Nueva forma cristalina de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida. La invención también se refiere a un procedimiento para la producción de esta forma cristalina y formulaciones fitoprotectoras que contienen esta forma cristalina de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida.

Antecedentes de la invención

10 La 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida es representada por la siguiente fórmula:



15 La 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida y un procedimiento general para su producción son conocidos por el documento WO 2006/087343. Este procedimiento produce el compuesto en forma de un sólido amorfo. La 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida también se divulga en el documento WO 2007/017416.

20 Para la producción de las sustancias activas a escala industrial, pero también para la formulación de sustancias activas, en muchos casos son de vital importancia los conocimientos acerca de la posible existencia de modificaciones cristalinas (también descritas como formas cristalinas o polimorfos) o de los solvatos de la sustancia activa en cuestión, y el conocimiento de las propiedades específicas de dichas modificaciones y de los procedimientos para su preparación. Una selección de sustancias activas puede existir en varias modificaciones cristalinas diferentes, pero también en modificaciones amorfas. El polimorfismo es el término usado en estos casos. Un polimorfo es una fase cristalina, sólida, de un compuesto que se caracteriza a partir de otros polimorfos del compuesto de interés por un determinado empaquetamiento uniforme y una disposición de las moléculas en el sólido. A pesar de los esfuerzos que están haciendo los principales grupos de investigación de todo el mundo, la posible existencia o las posibles propiedades de las modificaciones cristalinas de una sustancia activa no son predecibles y, por lo tanto, no se pueden prever.

25 Las diferentes modificaciones de una sola sustancia activa pueden tener propiedades diferentes. Estas incluyen solubilidad, presión de vapor, velocidad de disolución, estabilidad frente a un cambio de fase en una modificación diferente, estabilidad durante la molienda, estabilidad de la suspensión, propiedades ópticas y mecánicas, higroscopicidad, forma cristalina y tamaño, capacidad de filtración, densidad, punto de fusión, estabilidad a la descomposición, color y, a veces, incluso reactividad química o actividad biológica.

Sumario de la invención

35 Los intentos de los solicitantes por convertir la 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida en un sólido cristalino mediante cristalización produjeron, en un primer momento, productos amorfos o una modificación cristalina denominada de aquí en adelante forma A, que solo se podía manejar con dificultad, y cuya estabilidad de formulación y estabilidad contra la transformación de fase no se podían controlar, resultando ser insatisfactorias.

40 Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que, mediante procedimientos adecuados, se obtiene, con una elevada pureza, una modificación estable cristalina previamente desconocida de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida que no presenta las desventajas del compuesto amorfo o de la forma cristalina A conocidos hasta el momento. Esta nueva modificación se describe de aquí en adelante como forma B.

Además, la forma cristalina B de la invención es más fácil de manejar que la 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida amorfa y su forma cristalina A previamente conocidas, en primer lugar, porque durante su producción específica, la forma B se obtiene en forma de cristales o cristalitas diferenciados. En comparación con el compuesto amorfo, la forma cristalina A o las mezclas de cualquiera de las formas, la forma B pura presenta una mayor estabilidad con respecto a la conversión en otra modificación. Se debería entender que la expresión "forma B pura" significa que la proporción de la modificación en cuestión, basándose en la cantidad total de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida es al menos del 90 % en peso, y en particular al menos del 95 % en peso.

Por consiguiente, un primer objeto de la presente invención se refiere a la forma cristalina B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida. También es un objeto una 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida con al menos un 90 % en peso que consiste en la forma cristalina B.

Breve descripción de las ilustraciones usadas para aclarar la invención

Figura 1: es un diagrama de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina B.

Figura 2: es una estructura de rayos X de un monocristal de la forma cristalina B.

Figura 3: es un espectro infrarrojo con transformada de Fourier (TF) de la forma cristalina B.

Figura 4: es un termograma de calorimetría diferencial de barrido (CDB) de la forma cristalina B.

Figura 5: es un diagrama de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina A.

Figura 6: es una estructura de rayos X de un monocristal de la forma cristalina A.

Figura 7: es un espectro infrarrojo con TF de la forma cristalina A.

Figura 8, 9 y 10: son termogramas de calorimetría diferencial de barrido (CDB) de la forma cristalina A con velocidades de calentamiento de 2, 5 y 10 °C/min respectivamente.

Figura 11 y 12: son termogramas de calorimetría diferencial de barrido (CDB) de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida amorfa con velocidades de calentamiento de 2 y 10 °C/min respectivamente.

Figura 13: es una imagen de un microscopio de platina caliente de la conversión de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida amorfa en sus formas cristalinas A y B (velocidad de calentamiento 5 °C/min).

Figura 14: es un diagrama de difracción de rayos X en polvo de una mezcla de formas cristalinas A y Bs.

Figura 15: son micrografías de ensayos de formulación con forma cristalina A (formulación I) y la forma cristalina B (formulación II).

Descripción detallada de la invención

Forma cristalina B

La nueva forma cristalina B de acuerdo con la invención se puede identificar mediante difracción de rayos X en polvo basándose en su diagrama de difracción. Por lo tanto, un diagrama de difracción de rayos X en polvo (Figura 1) registrado usando radiación de Cu-K α (1,54178 Å) a 25 °C muestra al menos 4, a menudo al menos 6, en particular al menos 8, y especialmente todas las reflexiones citadas en la siguiente tabla como valores 2 θ o como distancias interplanares d:

Figura 1: valores de 2 θ y distancias d de un diagrama de difracción de rayos X de la forma cristalina B.

2 θ	D[Å]
6,2 ± 0,2	14,27 ± 0,07
9,2 ± 0,2	9,62 ± 0,07
12,1 ± 0,2	7,32 ± 0,05
13,2 ± 0,2	6,70 ± 0,05
14,9 ± 0,2	5,92 ± 0,04
17,0 ± 0,2	5,20 ± 0,03
17,7 ± 0,2	5,00 ± 0,02
18,6 ± 0,2	4,76 ± 0,02
22,0 ± 0,2	4,03 ± 0,02
23,1 ± 0,2	3,84 ± 0,02

(continuación)

2 θ	D[Å]
26,7 \pm 0,2	3,33 \pm 0,02
27,6 \pm 0,2	3,23 \pm 0,02
30,5 \pm 0,2	2,93 \pm 0,02

5 La forma cristalina B tiene un hábito cristalino de tipo aguja. Los parámetros de las celdas unitarias y la estructura cristalina se pudieron determinar con la medición de la estructura de un solo cristal. La forma cristalina B presenta un sistema cristalino monoclinico con grupo espacial Pbc_a. Los datos cristalográficos (medidos a (-173) °C) y los parámetros más importantes se resumen en la Tabla 2. Además, en la Figura 2, se representa una imagen de la unidad asimétrica y una vista del empaquetamiento.

Tabla 2: Datos cristalográficos y parámetros de la forma cristalina B

Parámetro	Forma cristalina B
Sistema cristalino	ortorrómbico
Grupo espacial	Pbc _a
a	12,7270(9) Å
b	9,2220(8) Å
c	28,4050(1) Å
α	90
β	90
γ	90
Volumen	3333,8(4) Å ³
Z	8
Densidad (calculada)	1,519 g/cm ³
R ¹ ; ω R ²	0,058, 0,149
Longitud de onda	1,54178 Å
a, b, c = Ejes de las celdas unitarias α , β , γ = Ángulos de las celdas unitarias Z = Número de moléculas de la celda unitaria	

10 Por otra parte, como se muestra en la Figura 3, la forma cristalina B también presenta un espectro infrarrojo (IR) que tiene picos característicos a aproximadamente 1.639 y 3.256 cm⁻¹. Estos picos son la vibración del tramo carbonilo y la vibración del tramo de NH, respectivamente.

15 Además, como se muestra en la Figura 4, la forma cristalina B presenta un termograma con una endotermia de fusión característica en la región de 149 y 160 °C. El punto de fusión, determinado como el inicio de la endotermia de fusión en una medición de calorimetría diferencial de barrido (Figura 4), normalmente se encuentra en el intervalo de aproximadamente 155 °C a 158 °C, en particular en el intervalo de 156 a 157 °C. Los valores indicados en la presente memoria se refieren a valores determinados mediante calorimetría diferencial de barrido, CDB, (bandeja de aluminio abierta, velocidad de calentamiento de -271,15 °C/min). El calor de fusión para la forma cristalina B se encuentra en el intervalo de 90 J/g.

20 Cabe señalar que, en el caso de las formas en estado sólido de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, no se debería usar solo una medición de CDB y, especialmente, una medición del punto de fusión tradicional en la identificación de la forma en estado sólido o modificación cristalina resultante. Es decir, dependiendo de la velocidad de calentamiento y de otros parámetros de medición, así como de la técnica de detección de los datos de medición, las mediciones del punto de fusión y de la CDB de la forma amorfa y de la forma cristalina A se pueden malinterpretar, conduciendo a una identificación errónea de la forma B.

25 La producción de la forma cristalina B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida de acuerdo con la presente invención se efectúa mediante cristalización en una solución de 3-

(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1-*H*-pirazol-4-carboxamida en un disolvente orgánico adecuado. Los disolventes adecuados para la cristalización de la forma B son alcoholes como metanol, etanol y 2-propanol, ácido acético, éteres cíclicos como el tetrahidrofurano, disolventes apróticos como el acetonitrilo, nitrometano, dimetilsulfóxido, metiletilcetona, dietilcetona y metil-isobutilcetona, así como disolventes aromáticos tales como piridina, 1,2-diclorobenceno y tolueno.

Para ello, en una primera etapa i) se prepara una solución de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1-*H*-pirazol-4-carboxamida en uno de los disolventes orgánicos anteriormente mencionados y, a continuación, en una segunda etapa ii), se efectúa la cristalización del compuesto.

La concentración de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1-*H*-pirazol-4-carboxamida en la solución usada para la cristalización depende naturalmente de la naturaleza del disolvente y de la temperatura de la solución y, a menudo, se encuentra en el intervalo de 100 a 800 g/l. Las condiciones adecuadas pueden ser determinadas por el experto en la materia mediante experimentos habituales.

Preferentemente, la solución usada para la cristalización contiene 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1-*H*-pirazol-4-carboxamida en una pureza de al menos el 85 %, a menudo de al menos el 90 %, en particular, de al menos el 95 %, es decir, el contenido de impurezas orgánicas que no son disolventes orgánicos no es superior al 15 % en peso, a menudo no es superior al 10 % en peso, y en particular no es superior al 5 % en peso, basándose en la 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1-*H*-pirazol-4-carboxamida disuelta.

La solución usada para la cristalización está preferentemente esencialmente libre de disolventes distintos de los indicados anteriormente. En el presente contexto, "esencialmente libre" significa que la concentración de otros disolventes en la solución que contiene 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1-*H*-pirazol-4-carboxamida no supera el 10 % en peso, a menudo el 5 % en peso, basándose en la cantidad total de disolvente.

La solución de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1-*H*-pirazol-4-carboxamida se puede preparar, por ejemplo, mediante los siguientes procedimientos:

(1) Disolución de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1-*H*-pirazol-4-carboxamida, preferentemente, en una forma diferente de la forma cristalina B, en uno de los disolventes orgánicos anteriormente citados; o

(2) preparación de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1-*H*-pirazol-4-carboxamida mediante una reacción química y transferencia de la mezcla de reacción, si es necesario, tras la eliminación de los reactivos y/o productos secundarios, en un disolvente orgánico adecuado de acuerdo con la invención.

Para la preparación de una solución, se puede usar esencialmente cualquier forma conocida de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1-*H*-pirazol-4-carboxamida. Preferentemente, se usará 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1-*H*-pirazol-4-carboxamida amorfa o una mezcla de diferentes modificaciones cristalinas o una mezcla de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1-*H*-pirazol-4-carboxamida amorfa y cristalina.

La disolución de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1-*H*-pirazol-4-carboxamida a menudo se efectúa a temperaturas en el intervalo de 20 a 130 °C. En una realización preferida de la invención, la disolución de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1-*H*-pirazol-4-carboxamida se lleva a cabo a temperatura elevada, en particular, a al menos 50 °C y, naturalmente, la temperatura usada para la disolución no superará el punto de ebullición del disolvente. Normalmente, la disolución se efectúa a temperaturas en el intervalo de 50 a 130 °C.

La solución de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1-*H*-pirazol-4-carboxamida también se puede preparar mediante la transferencia de una mezcla de reacción obtenida mediante una reacción química, que contiene el compuesto, si es necesario tras la eliminación de los reactivos y/o los productos secundarios, en un disolvente orgánico adecuado de acuerdo con la invención. Esto se puede efectuar de manera que la reacción se lleve a cabo en un disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos que consista, al menos en parte, preferentemente, en al menos el 50 % en peso de un disolvente adecuado para la cristalización y, si es necesario, se realiza un tratamiento durante el cual se eliminan los reactivos en exceso, así como cualquier catalizador y cualquier disolvente inadecuado que estén presentes. La preparación de una solución de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1-*H*-pirazol-4-carboxamida mediante reacción química de un precursor adecuado de este compuesto se puede efectuar por analogía con los procedimientos que se describen en el estado de la técnica citados al comienzo, a los que se hace referencia en su totalidad en la presente memoria.

La cristalización de la forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1-*H*-pirazol-4-carboxamida se puede efectuar, por ejemplo, de la siguiente manera:

- mediante enfriamiento de la solución que contiene el compuesto disuelto;
- mediante la adición de un disolvente reductor de la solubilidad a la solución que contiene 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1-*H*-pirazol-4-carboxamida disuelta, en particular, mediante la adición de

- un disolvente orgánico no polar o mediante la adición de agua;
- mediante la concentración lenta de una solución saturada que contiene 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida disuelta y la evaporación del disolvente a presión ambiente o presión reducida (de 101,3 a 20 kPa), sobresaturándose la solución durante al menos 10 minutos, preferentemente 30 minutos, antes de comenzar la cristalización; o
- mediante una combinación de las medidas anteriormente mencionadas.

Por norma, la cristalización se lleva a cabo hasta que al menos el 80 % en peso, preferentemente al menos el 90 % en peso, de la 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida usada se separa mediante cristalización.

- 10 En una cristalización por enfriamiento, la temperatura inicial generalmente es de entre 50 °C y 130 °C, preferentemente entre 80 °C y 110 °C, y especialmente entre 75 °C y 90 °C. La temperatura inicial puede no ser superior al punto de ebullición del disolvente. La temperatura final es de entre 70 °C y (-20) °C, preferentemente de 60 °C a 0 °C, y especialmente de 0 °C a 30 °C. La velocidad de enfriamiento es de entre 20 °C/hora y 0,1 °C/hora, preferentemente de 15 °C/hora a 2 °C/hora, y especialmente de 10 °C/hora a 5 °C/hora.
- 15 La cristalización de la forma B se puede promover o acelerar mediante la siembra con cristales de siembra de la forma B, por ejemplo, mediante la adición de cristales de siembra de la forma B antes o durante la cristalización.

Si se añaden cristales de siembra durante la cristalización, la cantidad de los mismos es generalmente del 0,001 al 10 % en peso, a menudo del 0,005 al 5 % en peso, en particular del 0,01 al 1 % en peso, y especialmente del 0,05 al 0,5 % en peso, basándose en la carboxamida disuelta.

- 20 Si la cristalización se lleva a cabo en presencia de cristales de siembra de la forma B, estos solo se añaden preferentemente a una temperatura a la que se haya alcanzado la concentración de saturación de la 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida en el disolvente en cuestión, es decir, a o por debajo de la temperatura a la que la cantidad disuelta de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida forma una solución saturada en el disolvente en cuestión. El experto en la materia puede determinar la dependencia de la temperatura de la concentración de saturación en un disolvente en experimentos habituales.

- Como alternativa, la cristalización también se puede efectuar mediante la adición de un disolvente no polar o mediante la adición de agua, por ejemplo, del 5 al 100 % en volumen, en particular del 20 al 80 % en volumen, y especialmente del 30 al 60 % en volumen, basándose en el volumen del disolvente orgánico polar o de la mezcla de disolventes orgánicos polares usados para la disolución de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida. La adición del disolvente no polar o la adición del agua se efectúan preferentemente durante un período prolongado, por ejemplo, durante un período de 30 minutos a 3 horas, en particular, durante un período de 40 minutos a 2,5 horas. A menudo, esto se realizará de manera que el disolvente no polar o el agua se añaden hasta que se distingue el inicio de la cristalización, y la mezcla así obtenida se deja a continuación durante un tiempo en el que se produce la cristalización de la forma B. Si es necesario, luego se puede enfriar la mezcla para completar la cristalización.

En particular, se pueden combinar la adición del disolvente no polar o la adición del agua y la adición de los cristales de siembra.

- 40 La adición del disolvente no polar se puede efectuar en forma de un disolvente no polar puro o en forma de una mezcla de un disolvente no polar con un disolvente usado para la disolución. Los ejemplos de disolventes no polares son hidrocarburos alifáticos y cicloalifáticos, preferentemente con 5 a 10 átomos de carbono tales como pentano, hexano, ciclopentano, ciclohexano, isohexano, heptano, cicloheptano, octano, decano o mezclas de los mismos.

- El aislamiento de la forma B del producto de cristalización, es decir, la separación de la forma B del licor madre, se efectúa mediante técnicas habituales para la separación de componentes sólidos de los líquidos, por ejemplo, mediante filtración, centrifugación o decantación. Como norma general, el sólido aislado se lavará, por ejemplo, con el disolvente usado para la cristalización, con agua o con una mezcla del disolvente orgánico usado para la cristalización con agua. El lavado se puede efectuar en una o más etapas, usándose a menudo el lavado con agua en la última etapa de lavado. El lavado se efectúa generalmente a temperaturas inferiores a 30 °C, a menudo inferiores a 25 °C y, en particular inferiores a 20 °C, con el fin de mantener la menor pérdida posible de producto de valor. A continuación, la forma cristalina B obtenida se puede secar y luego suministrar para su posterior procesamiento. Sin embargo, normalmente, la sustancia activa húmeda obtenida tras el lavado, en particular, una sustancia activa humedecida con agua, se suministrará directamente para el siguiente procesamiento.

- Además de la cristalización en una solución, la forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida también se puede conseguir meramente mediante el calentamiento del compuesto amorfo, su forma cristalina A, mezclas de estas dos formas, así como mezclas de la forma B con todas y cada una de las formas conocidas previamente.

Este procedimiento se lleva a cabo a una temperatura de 80 °C a 154 °C, preferentemente de 100 °C a 140 °C, y especialmente de 105 °C a 120 °C, durante al menos 30 minutos, preferentemente durante aproximadamente 1 hora. La presión de reacción puede ser de aproximadamente la presión normal (101,3 kPa) a 0,5 kPa. Preferentemente, se tiene una presión de 101,3 kPa a 20 kPa, especialmente de 80 kPa a 40 kPa. En este caso, la transformación de fase tiene lugar principalmente a través de la sublimación, que se ve favorecida por las presiones más bajas.

Por medio de la cristalización de acuerdo con la invención, se obtiene la forma cristalina B con un contenido de carboxamida, por norma, de al menos el 90 % en peso, a menudo del 94 % en peso, y en particular al menos del 96 % en peso. El contenido de forma B, basándose en la cantidad total de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1-*H*-pirazol-4-carboxamida es, en general, al menos del 90 %, y a menudo al menos del 96 %.

La preparación de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1-*H*-pirazol-4-carboxamida en bruto para la producción de la forma cristalina B se puede efectuar mediante los procedimientos descritos en el documento WO 2006/087343.

El material de partida usado para la preparación de la forma cristalina B puede ser cualquier forma de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1-*H*-pirazol-4-carboxamida, incluyendo la forma amorfa, forma cristalina A y la forma cristalina B.

En relación con el estudio y el descubrimiento acerca de la cristalización de la forma B, se caracterizaron la 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1-*H*-pirazol-4-carboxamida amorfa y su forma cristalina A detalladamente. A diferencia de la forma cristalina B, la forma A y la 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1-*H*-pirazol-4-carboxamida amorfa no se pueden formular de manera estable.

Forma A

La forma cristalina A de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1-*H*-pirazol-4-carboxamida se puede identificar mediante difracción de rayos X en polvo basándose en su diagrama de difracción (Figura 5). Por lo tanto, un diagrama de difracción de rayos X en polvo registrado usando radiación Cu-K α (1,54178 Å) a 25 °C muestra al menos 3, a menudo al menos 5, y especialmente todas las reflexiones indicadas en la siguiente tabla como valores de 2 θ o como espacios interplanares *d*:

Figura 3: valores de 2 θ y de distancias *d* de un diagrama de difracción de rayos X de la forma cristalina A.

2 θ	<i>d</i> [Å]
9,4 ± 0,2	9,38 ± 0,07
10,1 ± 0,2	8,78 ± 0,06
12,2 ± 0,2	7,28 ± 0,05
16,0 ± 0,2	5,52 ± 0,05
16,8 ± 0,2	5,27 ± 0,05
21,7 ± 0,2	4,10 ± 0,03
23,0 ± 0,2	3,87 ± 0,03
25,5 ± 0,2	3,49 ± 0,02
29,8 ± 0,2	2,99 ± 0,02
32,8 ± 0,2	2,72 ± 0,02

La forma cristalina A tiene un hábito cristalino de tipo bloque. Los parámetros de las celdas unitarias y la estructura cristalina se pudieron determinar con la medición de la estructura de un solo cristal. La forma A presenta un sistema cristalino monoclinico con grupo espacial P2(1)/c. Los datos cristalográficos (medidos a (-173) °C) y los parámetros más importantes se resumen en la Tabla 4. Además, en la Figura 6, se representa una imagen de la unidad asimétrica y una vista del empaquetamiento.

Tabla 4: Datos cristalográficos y parámetros de la forma cristalina A

Parámetro	Forma A
Sistema cristalino	monocíclico

(continuación)

Parámetro	Forma A
Grupo espacial	P2(1)/c
a	11,639(2) Å
b	17,067(2) Å
c	8,5951(1) Å
α	90
β	108,95(1)°
γ	90
Volumen	-1614,8 Å ³
Z	4
Densidad (calculada)	1,57 g/cm ³
R ¹ ; ω R ²	0,087, 0,184
Longitud de onda	1,54178 Å
a, b, c = Ejes de la celda unitaria α , β , γ = Ángulos de la celda unitaria Z = Número de moléculas de la celda unitaria	

Por otra parte, como se muestra en la Figura 7, la forma A también presenta un espectro infrarrojo (IR) que tiene picos característicos a aproximadamente 1.659, 3.138 y 3.426 cm⁻¹. Estos picos son la vibración del tramo carbonilo (1.659 cm⁻¹) y la vibración del tramo de N-H (3.138 y 3.426 cm⁻¹), respectivamente.

- 5 La medición del punto de fusión de la forma A es complicada y es muy fácil que produzca un resultado erróneo, como el valor del punto de fusión de la forma cristalina B. Esto se debe al hecho de que durante un procedimiento de fusión de los cristales de tipo bloque de forma A, se produce una transformación de fase, y en una medición de CDB (calorimetría diferencial de barrido), la endotermia de fusión de la forma A se enmascara fácilmente por la exotermia relacionada con la transformación de fase y la cristalización de la forma B recién identificada. La velocidad de calentamiento es un parámetro crucial en dichos sistemas, y se obtienen trazos de CDB enormemente diferentes a diferentes velocidades de calentamiento (véanse las Figuras 8, 9 y 10). Con una velocidad de calentamiento muy baja (2 °C/min), la fusión y la transformación de fase de la forma A en la forma B no se puede detectar y, esencialmente, solo se representa el pico de fusión de la forma B. Con velocidades de calentamiento más rápidas (véanse las Figuras 9 y 10), la endotermia de fusión de la forma A se hace visible, pudiéndose observar claramente en la Figura 10 con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. En la Figura 10, la fusión de la forma A es seguida directamente por la cristalización de la forma B y, finalmente, la fusión de la forma B. Otros factores experimentales que influyen en la calidad de la medición de la CDB de la forma A incluyen la masa de la muestra, el tamaño de partícula, la presencia de impurezas, la forma de las partículas cristalinas y la presencia de núcleos o semillas de diferentes polimorfos (véase también J. Bernstein, "Polymorphism in Molecular Crystals", IUCR Monographs of crystallography, Oxford University Press, 2002, p. 104-111).

La forma A muestra un termograma con un pico de fusión característico en la región de 138 y 145 °C. El pico máximo normalmente se encuentra en el intervalo de 142 a 144 °C. El punto de fusión, determinado como el inicio del pico de fusión, por lo general, se encuentra en el intervalo de aproximadamente 142 °C a 144 °C. Los valores indicados en la presente memoria se refieren a valores determinados mediante calorimetría diferencial (calorimetría diferencial de barrido: CDB, bandeja de aluminio abierta, velocidad de calentamiento de -263,15 °C/min).

La forma cristalina A de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida se puede preparar mediante cristalizaciones de evaporación rápida en disolventes como diclorometano, tolueno y monoclorobenceno o mediante cristalizaciones de enfriamiento rápido en los mismos disolventes.

El material de partida usado para preparar la forma A puede ser cualquier forma de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, incluyendo la forma amorfa, la forma cristalina A y forma cristalina B.

Carboxamida amorfa

La forma amorfa de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida se puede caracterizar, por ejemplo, mediante difracción de rayos X en polvo. En un diagrama de difracción de rayos X en

polvo, la forma amorfa solo da una señal de fondo, sin las señales significativas típicas del material cristalino.

En otro aspecto, la forma amorfa se convierte lentamente a temperatura ambiente en la forma cristalina A o, normalmente, en mezclas de la forma A y la forma B. La conversión no se puede controlar fácilmente, pero se puede dirigir hacia la forma B mediante el uso de temperaturas de almacenamiento elevadas. La transformación de fase se puede ver, por ejemplo, en una medida de CDB o bajo un microscopio de platina caliente.

La forma amorfa de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se puede preparar mediante precipitación o evaporación de un material impuro (pureza inferior al 70 %) o la fusión de cualquiera de sus formas cristalinas y el enfriamiento de la masa fundida hasta la temperatura ambiente. Durante el calentamiento, la forma amorfa cristaliza en la forma A o forma B, o mezclas de estas dos formas. La conversión se puede acelerar mediante calentamiento o un alto contenido de humedad o el contacto directo con disolventes.

En una medición típica del punto de fusión, la conversión de la forma amorfa en una de las formas cristalinas A o B, o en una mezcla de estas dos formas, se produce entre 95 a 130 grados (véanse la Figura 10 y 11). Al igual que en la medición de CDB de la forma cristalina A, la medición de CDB de la forma amorfa depende mucho de los parámetros de medición. A una velocidad de calentamiento típica de una medición del punto de fusión (10 °C/min, véase la Figura 11), el pico máximo para el procedimiento de cristalización está, por ejemplo, a aproximadamente 115 °C. En una medición visual o automática del punto de fusión, este punto se puede malinterpretar como un punto de fusión. El riesgo de una mala interpretación aumenta enormemente por el hecho de que la forma amorfa de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se sublima fácilmente a esta temperatura dando un efecto visual similar a la fusión.

La presente descripción, junto con la descripción del comportamiento térmico de la forma cristalina A demuestra que los procedimientos térmicos y las mediciones del punto de fusión no se pueden usar para mostrar de manera contundente la modificación actualmente presente a temperatura ambiente. Cuando se usan procedimientos térmicos en la caracterización de las formas en estado sólido de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida es crucial usar también un procedimiento comparativo (por ejemplo, difracción en polvo o espectrometría IR-TF).

La forma amorfa de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida también se puede obtener mediante cristalización en solución, especialmente si hay impurezas presentes.

El material de partida usado para la preparación de la forma amorfa puede ser cualquier forma de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida, incluyendo la forma cristalina A y la forma cristalina B, así como la propia forma amorfa.

Mezclas de la forma a y la forma b con carboxamida amorfa

La forma cristalina B a veces aparece mezclada con la forma A (Figura 14). Sin embargo, dichas mezclas son desfavorables a efectos de formulación. Mediante el uso de la siembra con cristales de forma B, se puede potenciar significativamente la formación de la forma B, por ejemplo, en tolueno.

Descripción detallada de las figuras

Las siguientes ilustraciones y los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención, y no se deberían considerar limitantes de la misma.

La Figura 1 muestra un diagrama de difracción de rayos X en polvo característico de la forma cristalina B. El diagrama de difracción de rayos X de la forma B se registró con un difractor D-5000 Bruker-AXS Co. en geometría de reflexión en el intervalo de $2\theta = 2^\circ$ - 40° con un ancho de paso de $0,02^\circ$, usando radiación Cu-K α (1,54178 Å) a 25 °C.

La figura 2 muestra un dibujo de la estructura de un monocristal de la forma B. A la izquierda, se representa la unidad asimétrica y, a la derecha, el empaquetamiento del cristal. Los datos de difracción de rayos X para la forma cristalina B se recogieron en el sincrotrón SLS (Villingen, Suiza) en la línea de luz PX. La estructura se resolvió usando procedimientos directos, perfeccionados y expandidos mediante técnicas de Fourier con el paquete de software SHELX (G. M. Sheldrick, SHELX-97 de la Universidad de Goettingen, 1997).

La Figura 3 muestra un espectro IR-TF de la forma cristalina B. La muestra se preparó en forma de gránulos de KBr y el espectro se registró en un espectrómetro de IR-TF (por ejemplo, Nicolet Magna) en el modo de transmisión ($T = 25$ °C; 32 exploraciones, resolución de 4 cm^{-1}).

La Figura 4 muestra un trazo de CDB de la forma B con el máximo de la endotermia de fusión a aproximadamente 157 °C medido usando un aparato Mettler Toledo DSC 25 de Mettler Co. con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min en el intervalo de 30 °C a 200 °C. El peso de la muestra fue de 5 a 10 mg.

La Figura 5 muestra un diagrama de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina A. El diagrama de difracción de rayos X de la forma A se registró con un difractor D-5000 Bruker-AXS Co. en geometría de

reflexión en el intervalo de $2\theta = 2^\circ\text{-}40^\circ$ con un ancho de paso de $0,02^\circ$, usando radiación Cu-K α (1,54178 Å) a 25 °C.

La figura 6 muestra un dibujo de la estructura de un monocristal de la forma B. A la izquierda, se representa la unidad asimétrica y, a la derecha, el empaquetamiento del cristal. Los datos de difracción de rayos X para la forma cristalina A se recogieron en un detector AXS CCD de Bruker, usando radiación de Cu-K α monocromada con grafito (1,54178 Å). La estructura se resolvió usando procedimientos directos, perfeccionados y expandidos mediante técnicas de Fourier con el paquete de software SHELX (G. M. Sheldrick, SHELX-97 de la Universidad de Goettingen, 1997).

La Figura 7 muestra un espectro IR-TF de la forma cristalina B. La muestra se preparó en forma de gránulos de KBr y el espectro se registró en un espectrómetro de IR-TF (por ejemplo, Nicolet Magna) en el modo de transmisión ($T = 25\text{ }^\circ\text{C}$; 32 exploraciones, resolución de 4 cm^{-1}).

Las Figuras 8, 9 y 10 muestran dos trazos de CDB significativamente diferentes de la forma A. La Figura 8 es una medición con velocidad de calentamiento de $2\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$, y solo muestra una fusión a aproximadamente $156\text{ }^\circ\text{C}$. En este diagrama, la fusión de la forma A se enmascara realmente con la cristalización simultánea de la forma B. Sin embargo, la fusión de la forma A ya se puede detectar en la medición de $5\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ (Figura 9) y muy bien en la medición de $10\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ (Figura 10). Esta última muestra a aproximadamente $145\text{ }^\circ\text{C}$ la endotermia de fusión de la forma A, que es seguida por la exotermia de cristalización instantánea hacia la forma B y, finalmente, con la endotermia de fusión de la forma B. Los trazos de CDB se midieron con un aparato Mettler Toledo DSC 25 de Mettler Co. con velocidades de calentamiento de $-271,15$; $-268,15$ y $-263,15\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ en el intervalo de $30\text{ }^\circ\text{C}$ a $200\text{ }^\circ\text{C}$. El peso de la muestra fue de 5 a 10 mg.

Las Figuras 11 y 12 muestran termogramas de CDB de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida amorfa con velocidades de calentamiento de $-271,15\text{ }^\circ\text{C}$ y $-263,15\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ respectivamente. La Figura 11 muestra primero la exotermia de cristalización del compuesto amorfo hacia la forma cristalina A, la forma B o mezclas de estas dos formas a aproximadamente $100\text{-}120\text{ }^\circ\text{C}$. No se observa el pico de fusión de la forma A, mientras que el pico de fusión de la forma B sí está presente. Debido a la posible transformación de fase de la forma cristalina A en la forma B y a los efectos de enmascaramiento a las velocidades de calentamiento lentas (véase la descripción de las Figuras 7 y 8), no se puede sacar ninguna conclusión acerca de la forma cristalina presente basándose únicamente en esta medición. En la Figura 12 (velocidad de calentamiento de $-261,15\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$), se puede observar la cristalización de la forma amorfa. Tras ella, la CDB es similar a la de la forma A, con una velocidad de calentamiento de $-263,15\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$, dando primero la fusión de la forma A, seguida de la cristalización de la forma B y, a continuación, la fusión de la forma B. Los trazos de la CDB se midieron con un aparato Mettler Toledo DSC 25 de Mettler Co. con una velocidad de calentamiento de $-263,15\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ en el intervalo de $25\text{ }^\circ\text{C}$ a $140\text{ }^\circ\text{C}$. El peso de la muestra fue de 5 a 10 mg.

La Figura 13 muestra un diagrama de difracción de rayos X en polvo de una mezcla de las formas cristalinas A y B. El diagrama de difracción de rayos X de la mezcla de las formas A y B se registró con un difractor D-5000 Bruker-AXS Co en geometría de reflexión en el intervalo de $2\theta = 2^\circ\text{-}40^\circ$ con un ancho de paso de $0,02^\circ$, usando radiación Cu-K α (1,54178 Å) a $25\text{ }^\circ\text{C}$.

La Figura 14 muestra una imagen de microscopio de platina caliente de un experimento de calentamiento de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida amorfa. Este experimento de calentamiento se llevó a cabo en una película amorfa (partes negras de la imagen) con una velocidad de calentamiento de $5\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$. En el momento de la imagen, la temperatura era de $115\text{ }^\circ\text{C}$. Se puede observar claramente la cristalización simultánea de la forma amorfa en la forma A y forma B. La medición se llevó a cabo en una platina caliente Mettler.

La Figura 15 muestra micrografías de ensayos de formulación con la forma A (formulación I) y la forma B (formulación II).

La presente invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Preparación de la forma cristalina B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida mediante cristalización en una mezcla de reacción

Se disolvieron 9,55 kg de 3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il-amina (I) en 51,4 kg de tolueno, y se añadieron 6 kg de piridina. Se agitó la mezcla a $45\text{ }^\circ\text{C}$ y se administraron 8,3 kg de cloruro de 3-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbonilo (II) durante una hora. Debido a la naturaleza exotérmica de la reacción, la temperatura se elevó hasta $55\text{ }^\circ\text{C}$. A esto, le siguió una reacción posterior mediante agitación durante 1 hora a $55\text{ }^\circ\text{C}$. Le siguieron tres extracciones a $85\text{ }^\circ\text{C}$ con 16 litros de ácido clorhídrico (5 %), 14 litros de bicarbonato de sodio (8 %) y 14 litros de agua desionizada. Se enfrió la solución transparente resultante en tolueno a partir de $85\text{ }^\circ\text{C}$ con una velocidad de $10\text{ }^\circ\text{C}$ por hora hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$. A aproximadamente $75\text{ }^\circ\text{C}$, se observó la primera turbidez, y a $75\text{ }^\circ\text{C}$ y $73\text{ }^\circ\text{C}$, respectivamente, se sembró el lote con 10 g de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-

pirazol-4-carboxamida (III) cada uno (> 98 % de forma B). Se filtró la suspensión resultante a 0 °C sobre un filtro de procedimientos y se lavó la torta del filtro con 10 kg de tolueno a 0 °C. Tras secar en la estufa de secado a 80 °C y 2 kPa durante 12 horas, se aislaron 13,5 kg de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1-*H*-pirazol-4-carboxamida (III) de > 99,5 % de pureza (CG, HPLC, RMN). Mediante difracción en polvo (DRXP) y espectrometría de infrarrojos en estado sólido con transformada de Fourier (IR-TF), se comprobó que el material consistía en > 98 % de forma B.

Ejemplo 2

Preparación de la forma cristalina B mediante cristalización en un disolvente orgánico con enfriamiento

Se disolvieron 615 g de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1-*H*-pirazol-4-carboxamida a 85 °C en 2,5 l de tolueno en ebullición en un recipiente de ensayo. Se enfrió la solución de 85 °C hasta 25 °C con una velocidad de calentamiento de 1 °C por hora. No se aplicó agitación. Se separaron los cristales largos en forma de aguja (longitud de los cristales de hasta 1-2 cm) por decantación. La medición de la estructura por rayos X de un monocristal mostró que la modificación cristalina era la forma B.

Ejemplo 3

15 Preparación de la forma B mediante cristalización en un disolvente orgánico por evaporación

Se preparó una solución saturada de aproximadamente 1 g de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1-*H*-pirazol-4-carboxamida (pureza > 95 %) en metanol en un recipiente de ensayo cerca del punto de ebullición del disolvente. Se colocó una tapa perforada sobre el recipiente de ensayo a temperatura ambiente, permitiendo que el disolvente se evaporara lentamente. De esta manera, se obtuvo 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1-*H*-pirazol-4-carboxamida en 2 semanas en forma de cristales, que se aislaron y analizaron por difracción de rayos X (DRX) en polvo y calorimetría diferencial de barrido (CDB). Basándose en las reflexiones características, se identificó la forma B. También se pudo repetir el mismo experimento, que dio como resultado la forma B, en etanol, 2-propanol, ácido acético, tetrahydrofurano, acetonitrilo, nitrometano, dimetilsulfóxido, metiletilcetona, metil-isobutilcetona, piridina y tolueno.

25 Ejemplo 4

Preparación de la forma B mediante cristalización en un disolvente orgánico por evaporación

Se disolvió 1 g de forma A en 20 ml de acetofenona en 100 °C en un matraz de fondo redondo. Se evaporó el disolvente mediante la aplicación de un flujo de nitrógeno sobre la superficie de la solución. Una vez evaporado todo el disolvente, se analizó la muestra cristalina, resultando ser la forma B, por difracción (DRX) en polvo. El mismo experimento también se pudo llevar a cabo con 1,2-diclorobenceno y dietilcetona.

Ejemplo 5

Preparación de la forma B pura por calentamiento

Se calentaron 2 kg de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1-*H*-pirazol-4-carboxamida que, de acuerdo con la difracción de rayos X en polvo contenía > 10 % de la forma A, en un horno a 115 °C y 80 kPa durante 16 horas. Se analizó el sólido resultante (mediante DRXP y CDB), resultando ser > 98 % de forma B pura.

Ejemplo 6

Preparación de la forma B pura por calentamiento

Se calentó 1 g de forma A pura en un horno a 110 °C y presión normal durante 24 horas. Se analizó el sólido resultante (por difracción de rayos X y CDB), resultando ser > 98 % de forma B pura.

40 Ejemplo comparativo 7

Preparación de la forma A mediante cristalización en tolueno y monoclorobenceno bajo presión reducida (no de acuerdo a la invención)

Se calentaron 5 g de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1-*H*-pirazol-4-carboxamida (pureza de > 95 %) en 50 ml de monoclorobenceno, en un matraz de fondo redondo a 100 °C. Se evaporó el disolvente a presión reducida mediante un rotavapor de laboratorio convencional a 70 °C. Una vez evaporado todo el disolvente, se analizó el sólido resultante por difracción de rayos X (DRX) en polvo. Basándose en las reflexiones características, se identificó la forma cristalina A.

Ejemplo comparativo 8

Preparación de la forma A mediante cristalización en diclorometano (no de acuerdo a la invención)

Se disolvieron 200 mg de forma A en 3 ml de diclorometano a aproximadamente 35 °C en un tubo pequeño de vidrio. Se dejó evaporar el disolvente bajo presión normal a 30 °C. El experimento dio como resultado cristales en forma de bloque que resultaron ser la forma A según lo confirmado mediante una medición de rayos X de un solo cristal.

Ejemplo comparativo 9

5 Preparación de carboxamida amorfa

Se introdujo una muestra de 1 g de forma cristalina A en un horno en un matraz de fondo redondo a la temperatura de 160 °C durante 20 minutos. Luego se llevó la masa fundida de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1-*H*-pirazol-4-carboxamida hasta la temperatura ambiente y se dejó enfriar. Se produjo un material en forma de película amorfa que no dio ningún patrón de difracción en una medición de difracción en polvo.

10 Experimentos comparativos que se producen como mezclas de las formas A y B

Ejemplo comparativo 10

15 Se preparó una solución saturada de aproximadamente 300 mg de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1-*H*-pirazol-4-carboxamida (pureza > 95 %) en éter dietílico a temperatura ambiente. Se dejó evaporar el disolvente a 30 °C desde un tubo de vidrio abierto. Se analizó el material cristalino resultante mediante difracción de rayos X en polvo, resultando ser una mezcla de la forma A y B (véase la Figura 10 para la DRX característica).

Ejemplo comparativo 11

Se llevó a cabo un experimento similar al Ejemplo 10 en tolueno. La evaporación del disolvente duró varios días, tras lo que se analizó la muestra de sólido cristalino. De acuerdo con la difracción de rayos X en polvo, contenía una mezcla de la forma A y B.

20 **Ejemplo 12 y 13**

Ejemplos de suspensiones que prueban la estabilidad de la forma B

Se suspendieron la forma en cuestión o las mezclas de diferentes formas de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1-*H*-pirazol-4-carboxamida en agua a 30 °C. Se mantuvo la mezcla a esta temperatura y se agitó con un agitador magnético.

25 **Ejemplo 12:** tras 1 día en estas condiciones, la forma amorfa se había convertido (basándose en el análisis de DRX) en la forma B.

Ejemplo 13: tras 2 días en estas condiciones, la forma cristalina A se había convertido (basándose en el análisis de DRX) en la forma B.

Ejemplos 14 y 15

30 Ejemplos de formulaciones que prueban la estabilidad de la forma cristalina B

Se analizó la estabilidad de las formas cristalinas mediante la formulación de la forma A o forma B de acuerdo con los ejemplos 1 y 2, y el análisis de la estabilidad de las formulaciones en la forma de sedimentación, el crecimiento del tamaño de partícula y el cambio en la modificación cristalina.

Ejemplo 14

35 Formulación CS que contiene la forma cristalina A de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1-*H*-pirazol-4-carboxamida

Se preparó una formulación CS I que tenía las composiciones descritas en la Tabla 5.

Tabla 5: Composición de la formulación CS I

Componente	Nombre	Cantidad (% p/p)
Principio activo	Forma cristalina A	15
Dispersante 1	Copolímero es bloques de EO-PO	3
Agente humectante	Condensado de ácido naftalenosulfónico y formaldehído, Sal de Na	4
Espesante	Goma de xantano	2
Agente anticongelante	Propilenglicol	2

(continuación)

Agente antiespumante	Desespumante típico a base de silicio, como el tipo Silfoam de Wacker	0,5
Componente	Nombre	Cantidad (% p/p)
Conservante	Isotiazolin-3-ona sustituida	0,2
Disolvente	Agua	73,8

Se introduce la cantidad de agua restante en un recipiente adecuado. Se mezclan el principio activo, el agente humectante, el agente dispersante, el conservante y el agente anticongelante con agua. Se añade el principio activo y parte del agente antiespumante a esa preparación.

- 5 Luego se muele la mezcla en un molino de bolas (como un molino de tipo Dyno de Bachofen, Suiza) con suficiente carga en las bolas para asegurar una molienda eficaz. Se conecta un dispositivo de refrigeración al molino de bolas para asegurar un enfriamiento adecuado del dispositivo durante el procedimiento de molienda. La molienda se detiene al obtenerse la distribución de tamaños de partícula deseada (medida con el aparato Mastersizer 2000 de Malvern). Se añade a la composición la cantidad restante de agente antiespumante, así como el espesante con
10 agitación para asegurar una distribución homogénea del componente.

Ejemplo 15

Formulación CS que contiene la forma cristalina B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida

Se preparó una formulación CS similar a la descrita en el Ejemplo 14, pero usando la forma B (formulación II).

15 Tabla 6: Composición de la formulación CS II

Componente	Nombre	Cantidad (% p/p)
Principio activo	Forma cristalina B	15
Dispersante 1	Copolímero en bloques de EO-PO	3
Agente humectante	Condensado de ácido naftalenosulfónico y formaldehído	4
Espesante	Goma de xantano	2
Agente anticongelante	Propilenglicol	2
Agente antiespumante	Desespumante típico a base de silicio, como el tipo Silfoam de Wacker	0,5
Conservante	Isotiazolin-3-ona sustituida	0,2
Disolvente	Agua	73,8

Evaluación de las formulaciones

- Se evaluó la estabilidad tras el almacenamiento a 40 °C durante una semana de las formulaciones obtenidas. Se tomaron imágenes microscópicas de la formulación antes y después del almacenamiento a 40 °C para ejemplificar el cambio del tamaño de partícula. Se evaluó la estabilidad en dispersión usando una dilución al 2 % de la formulación en agua en un cilindro cónico. Se registró el volumen de sedimentación tras 2 horas de reposo. Se recogió el sedimento y se analizó usando CDB y difracción de polvo para caracterizar el sedimento sólido (dando así pruebas de la cantidad de sedimento y la modificación cristalina presente en la sedimentación). Los resultados de la tabla 7, así como de la Figura 15 demuestran claramente que la formulación del Ejemplo 14 con la forma A resultó ser inestable y tener significativamente más sedimentación y crecimiento del tamaño de los
20 cristalitas que la formulación del Ejemplo 15 con la forma B.

- Además, mediante las mediciones de CDB y DRXP, se pudo observar que la forma A formulada sometida a una transformación de fase se había convertido completamente en cristales de tipo aguja de forma B. La conversión de la forma A en la forma B condujo a completar la cristalización del principio activo en la formulación. En la práctica, esto sería muy desfavorable y provocaría la obstrucción de la boquilla durante la aplicación, así como una
30 distribución no homogénea del principio activo en la formulación.

Por el contrario, la formulación del Ejemplo 15 con la forma B como material de partida fue estable en términos de sedimentación, tamaño de partícula, así como modificación cristalina.

Tabla 7: Analíticas de las formulaciones

Estabilidad en dispersión tras el almacenamiento		
	Formulación del Ejemplo 14	Formulación del Ejemplo 15
Estabilidad en dispersión (2 %, 2 h de reposo)	Trazas de sedimento	Trazas de sedimento
Distribución del tamaño de partícula (Malvern)		
< 2 μm^1	61,3 %	54,06 %
100 % < ²⁾	96,8 μm	65,23 μm
Estabilidad en dispersión tras el almacenamiento		
Estabilidad en dispersión (2 %, 2 h de reposo)	0,4 ml de sedimento	Trazas de sedimento
Distribución del tamaño de partícula (Malvern)		
< 2 μm^1	30,86 %	52,21 %
100 % < ²⁾	440,1 μm	67,45 μm
¹⁾ % p/p de partículas por debajo de 2 μm ²⁾ Tamaño máximo de partícula		

Composiciones fungicidas y uso de la forma cristalina B

5 Al igual que la 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida amorfa y su forma cristalina A, la forma B es adecuada como fungicida. Sin embargo, es superior a esta en cuanto a su manipulación y, especialmente, a sus propiedades de formulación. Por lo tanto, la invención también se refiere a agentes fitoprotectores que contienen la forma cristalina B junto con adyuvantes de formulación habituales para la formulación de agentes fitoprotectores, en particular, agentes fitoprotectores en forma de concentrados en suspensión acuosa (denominados CS) o concentrados en suspensión no acuosa (denominados DA) y agentes fitoprotectores en forma de polvos dispersables en agua (denominados PA) y gránulos dispersables en agua (denominados GA).

10 La invención también se refiere a un procedimiento para combatir el crecimiento vegetal no deseado que se caracteriza por el hecho de que la forma cristalina B, preferentemente en forma de una preparación de sustancia activa adecuada, se usa en plantas, su hábitat y/o en semillas.

15 La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida presenta excelente actividad contra un amplio espectro de hongos fitopatógenos, en particular, de la clase de los Ascomycetos, Deuteromicetos, Basidiomicetos y Peronosporomicetos (sin. *Oomycetes*) y hongos imperfectos. Algunos de ellos son sistémicamente activos y se pueden usar en la protección de cultivos como fungicidas foliares, como fungicidas para el tratamiento de semillas y como fungicidas de suelo.

20 La forma B es particularmente importante para el control de un gran número de hongos en diversas plantas de cultivo tales como trigo, centeno, cebada, triticale, avena, arroz, maíz, pasto, plátano, algodón, soja, café, caña de azúcar, vid, frutas y plantas ornamentales, y hortalizas tales como pepino, judía, tomate, patata y cucurbitáceas, así como en las semillas de estas plantas. También se pueden usar en cultivos que son tolerantes contra el ataque de insectos u hongos, o aplicaciones de herbicidas debido a la reproducción, incluyendo procedimientos de ingeniería genética. Además, son adecuados para el control de la especie *Botryosphaeria*, especie *Cylindrocarpon*, *Eutypa lata*, *Neonectria liriodendri* y *Stereum hirsutum*, que ataca, entre otros, a la madera o las raíces de la vid.

25 La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar la especie *Alternaria* en hortalizas, semilla de colza, remolacha, fruta, arroz, soja y en la patata (por ejemplo, *A. solani* o *A. alternata*) y el tomate (por ejemplo, *A. solani* o *A. alternata*) y *Alternaria* sp. (ennegrecimiento de la espiga) en el trigo.

30 La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar la especie *Aphanomyces* en la remolacha y hortalizas.

La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar la especie *Ascochyta* en cereales y hortalizas, por ejemplo, *Ascochyta tritici* (manchas en las hojas) en el trigo.

35 La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida es adecuada

para controlar las especies *Bipolaris* y *Drechslera* en el maíz (por ejemplo, *D. Maydis*), cereales, arroz y césped.

La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar *Blumeria graminis* (mildíu polvoroso) en cereales (por ejemplo, trigo o cebada).

5 La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar *Botrytis cinerea* (moho gris) en fresa, hortalizas, flores, vid y trigo (mildíu de la espiga).

La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar *Bremia lactucae* en la lechuga.

10 La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar la especie *Cercospora* en el maíz, arroz, remolacha y, por ejemplo, *Cercospora sojina* (manchas en las hojas) o *Cercospora kikuchii* (manchas en las hojas) en la soja.

La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar *Cladosporium herbarum* (ennegrecimiento de la espiga) en el trigo.

15 La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar la especie *Cochliobolus* en el maíz, cereales (por ejemplo, *Cochliobolus sativus*) y arroz (por ejemplo, *Cochliobolus miya-beanus*).

La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar la especie *Colletotricum* en el algodón y, por ejemplo, *Colletotrichum truncatum* (antracnosis) en la soja.

20 La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar *Corynespora cassicola* (manchas en las hojas) en la soja.

La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar *Dematophora necatrix* (podredumbre de raíz/tallo) en la soja.

La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar *Diaporthe phaseolorum* (enfermedad del tallo) en la soja.

25 La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar la especie *Drechslera*, la especie *Pyrenophora* en el maíz, cereales, arroz y césped, en cebada (por ejemplo, *D. teres*) y en el trigo (por ejemplo, *D. tritici-repentis*).

30 La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar la yesca en la vid provocada por *Phaeoacremonium chlamydosporium*, *Ph. Aleophilum* y *Formitipora punctata* (sin. *Phellinus punctatus*).

La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar *Elsin.oe ampelina* en la vid. La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar *Epicoccum* sp. (ennegrecimiento de la espiga) en el trigo.

35 La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar la especie *Exserohilum* en el maíz.

La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar *Erysiphe cichoracearum* y *Sphaerotheca fuliginea* en el pepino.

40 La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar las especies *Fusarium* y *Verticillium* en diversas plantas: por ejemplo, *F. graminearum* o *F. culmorum* (podredumbre de la raíz) en cereales (por ejemplo, trigo o cebada) o, por ejemplo, *F. oxysporum* en el tomate y *Fusarium solani* (enfermedad del tallo) en la soja.

La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar *Gaeumanomyces graminis* (ennegrecimiento de la raíz) en cereales (por ejemplo, trigo o cebada).

45 La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar la especie *Gibberella* en cereales y arroz (por ejemplo, *Gibberella fujikuroi*).

La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar *Glomerella cingulata* en la vid y otras plantas.

La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar el complejo de manchas en arroz.

- La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar *Guignardia budwelli* en la vid.
- La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar la especie *Helminthosporium* en el maíz y el arroz.
- 5 La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar *Isariopsis clavispora* en la vid.
- La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar *Macrophomina phaseolina* (podredumbre de raíz/tallo) en la soja.
- 10 La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar *Microdochium nivale* (moho de la nieve) en cereales (por ejemplo, trigo o cebada) .
- La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar *Microsphaera diffusa* (mildíu polvoroso) en la soja.
- 15 La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar la especie *Mycosphaerella* en cereales, plátano y cacahuete, tales como, por ejemplo, *M. graminicola* en el trigo o *M. fijiensis* en el plátano.
- La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar la especie *Peronospora* en la calabaza (por ejemplo, *P. brassicae*), plantas bulbosas (por ejemplo, *P. destructor*) y, por ejemplo, *Peronospora manshurica* (mildíu algodonoso) en la soja.
- 20 La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar *Phakopsara pachyrhizi* (roya de soja) y *Phakopsara meibomiae* (roya de soja) en la soja.
- La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar *Phialophora gregata* (enfermedad del tallo) en la soja.
- 25 La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar la especie *Phomopsis* en girasol, vid (por ejemplo, *P. viticola*) y soja (por ejemplo, *Phomopsis phaseoli*) .
- La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar la especie *Phytophthora* en diversas plantas, por ejemplo, *P. capsici* en el pimiento, *Phytophthora megasperma* (podredumbre de la hoja/tallo) en la soja, *Phytophthora infestans* en la patata y el tomate.
- 30 La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar *Plasmopara viticola* en la vid.
- La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar *Podosphaera leucotricha* en la manzana.
- 35 La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar *Pseudoperonospora* en diversas plantas, por ejemplo, *P. cubensis* en el pepino o *P. humili* en el lúpulo.
- La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar *Pseudopezicula tracheiphilae* en la vid.
- 40 La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar la especie *Puccinia* en diversas plantas, por ejemplo, *P. triticina*, *P. striiformis*, *P. hordei* o *P. graminis* en cereales (por ejemplo, trigo o cebada), o en el espárrago (por ejemplo, *P. asparagi*) .
- 45 La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar *Pyricularia oryzae*, *Corticium sasakii*, *Sarocladium oryzae*, *S. attenuatum*, *Pyrenophora tritici-repentis* (manchas en las hojas) en el trigo o *Pyrenophora teres* (helmintopirosis) en cebada.
- La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es para controlar *Entyloma oryzae* en el arroz.
- La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar la especie *Pyricularia grisea* en césped y cereales.

La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar *Pythium* sp. en el césped, arroz, maíz, trigo, algodón, semilla de colza, girasol, remolacha, hortalizas y otras plantas (por ejemplo, *P. ultimum* o *P. aphanidermatum*).

5 La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar *Ramularia collocygni* (Ramularia/complejo de quemaduras solares/ manchas fisiológicas en las hojas) en cebada.

10 La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar la especie *Rhizoctonia* en el algodón, arroz, patata, césped, maíz, semilla de colza, patata, remolacha, hortalizas y en diversas plantas por ejemplo, *Rhizoctonia solani* (podredumbre de raíz/tallo) en la soja o *Rhizoctonia cerealis* (cercosporiosis) en el trigo o cebada.

La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar *Rhynchosporium secalis* en cebada (manchas en las hojas), arroz y triticale.

15 La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar la especie *Sclerotinia* en la semilla de colza y girasol, y, por ejemplo, *Sclerotinia sclerotiorum* (enfermedad del tallo) o *Sclerotinia rolfsii* (enfermedad del tallo) en la soja.

La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar *Septoria glycines* (manchas en las hojas) en la soja.

La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar *Septoria tritici* (melanosis) y *Stagonospora nodorum* en el trigo.

20 La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar *Erysiphe* (sin. *Uncinula*) *necator* en la vid.

La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar la especie *Setosphaeria* en el maíz y césped.

25 La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar *Sphacelotheca reilinia* en el maíz. La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar *Stagonospora nodorum* (septoriasis de la espiga) en el trigo.

La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar la especie *Thievaliopsis* en la soja y el algodón.

30 La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar la especie *Tilletia* en cereales.

La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar *Typhula incarnata* (podredumbre de la nieve) en el trigo o la cebada.

35 La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar la especie *Ustilago* en cereales, el maíz (por ejemplo, *U. maydis*) y la caña de azúcar.

La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida es adecuada para controlar la especie *Venturia* (moteado) en la manzana (por ejemplo, *V. inaequalis*) y la pera.

40 La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida también es adecuada para controlar hongos nocivos en la protección de materiales (por ejemplo, madera, papel, dispersiones de pintura, fibras o tejidos) y en la protección de productos almacenados. En la protección de la madera, se presta especial atención a los siguientes hongos nocivos: Ascomicetos tales como *Ophiostoma* sp., *Ceratocystis* sp., *Aureobasidium pullulans*, *Sclerophoma* sp., *Chaetomium* sp., *Humicola* sp., *Petriella* sp., *Trichurus* sp.; Basidiomicetos tales como *Coniophora* sp., *Coriolus* sp., *Gloeophyllum* sp., *Lentinus* sp., *Pleurotus* sp., *Poria* sp., *Serpula* sp. y *Tyromyces* sp.; Deuteromicetos tales como *Aspergillus* sp., *Cladosporium* sp., *Penicillium* sp., *Trichoderma* sp., *Alternaria* sp., *Paecilomyces* sp.; y Zigomicetos tales como *Mucor* sp.; además, en la protección de materiales, las siguientes levaduras: *Candida* sp. y *Saccharomyces cerevisiae*.

50 La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida se emplea mediante el tratamiento de los hongos o las plantas, las semillas o los materiales por proteger contra el ataque de los hongos o el suelo con una cantidad fungicidamente eficaz del compuesto activo. La aplicación puede ser tanto antes como después de la infección de los materiales, las plantas o las semillas por los hongos.

Por consiguiente, la invención proporciona además un procedimiento para el control de hongos fitopatógenos, en el que los hongos o los materiales, las plantas, el suelo o las semillas que se han de proteger contra el ataque de los

hongos se trata/n con una cantidad eficaz de la forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida.

5 La invención proporciona además una composición para el control de hongos fitopatógenos, cuya composición comprende la forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida y al menos un vehículo sólido o líquido.

Las composiciones fungicidas comprenden generalmente entre el 0,1 y 95 % en peso, preferentemente entre el 0,5 y 90 % en peso, de compuesto activo.

Cuando se emplean en la protección de cultivos, las proporciones de aplicación son, dependiendo del tipo de efecto deseado, de entre 0,01 y 2,0 kg de compuesto activo por hectárea.

10 En el tratamiento de semillas, las cantidades de compuesto activo necesarias son, en general, de entre 1 y 1.000 g/100 kg de semillas, preferentemente de 5 a 100 g/100 kg de semilla.

15 Cuando se usan en la protección de materiales o productos almacenados, las proporciones de aplicación de compuesto activo dependen de la clase de la zona de aplicación y del efecto deseado. Normalmente, las cantidades aplicadas en la protección de materiales son, por ejemplo, de 0,001 g a 2 kg, preferentemente de 0,005 g a 1 kg, de compuesto activo por metro cúbico de material tratado.

La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida se puede convertir en formulaciones habituales, por ejemplo, soluciones, emulsiones, suspensiones, polvos finos, polvos, pastas y gránulos. La forma de aplicación depende del propósito particular; en cada caso, debería garantizar una distribución fina y uniforme del compuesto de acuerdo con la invención.

20 Las formulaciones se preparan de una manera conocida, por ejemplo, extendiendo el compuesto activo con disolventes y/o vehículos, si se desea usando emulsionantes y dispersantes. Los disolventes/adyuvantes adecuados para este propósito son esencialmente:

- agua, disolventes aromáticos (por ejemplo, productos Solvesso, xileno), parafinas (por ejemplo, fracciones de aceite mineral), alcoholes (por ejemplo, metanol, butanol, pentanol, alcohol bencílico), cetonas (por ejemplo, ciclohexanona, gamma-butirolactona), pirrolidonas (*N*-metilpirrolidona, *N*-octilpirrolidona), acetatos (diacetato de glicol), glicoles, dimetilamidas de ácidos grasos, ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos. En principio, también se pueden usar mezclas de disolventes.
- vehículos tales como minerales naturales molidos (por ejemplo, caolinas, arcillas, talco, tiza) y minerales sintéticos molidos (por ejemplo, sílice finamente dividida, silicatos); emulsionantes tales como emulsionantes no ionógenos y aniónicos (por ejemplo, éteres de alcoholes grasos de polioxietileno, alquilsulfonatos y arilsulfonatos) y dispersantes tales como licores residuales de lignosulfito y metilcelulosa.

35 Adecuadas para su uso como tensioactivos son las sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos y de amonio de ácido lignosulfónico, ácido naftalenosulfónico, ácido fenolsulfónico, ácido dibutilnaftalenosulfónico, alquilarilsulfonatos, alquilsulfatos, alquilsulfonatos, sulfatos de alcoholes grasos, ácidos grasos y glicoléteres de alcoholes grasos sulfatados, además, condensados de naftaleno y derivados de naftaleno sulfonado con formaldehído, condensados de naftaleno o de ácido naftalenosulfónico con fenol y formaldehído, éter de polioxietileno-octilfenilo, isoctilfenol etoxilado, octilfenol, nonilfenol, poliglicoléteres de alquilfenilo, poliglicoléter de tributilfenilo, poliglicoléter de triestearilfenilo, alcoholes de alquilarilpoliéter, condensados de óxido de etileno de alcohol y alcohol graso, aceite de ricino etoxilado, alquiléteres de polioxietileno, polioxipropileno etoxilado, acetal de poliglicoléter de alcohol laurílico, ésteres de sorbitol, licores residuales de lignosulfito y metilcelulosa.

45 Adecuados para la preparación de soluciones, emulsiones, pastas o dispersiones en aceite directamente pulverizables son fracciones de aceite mineral de medio a alto punto de ebullición, tales como queroseno o gasóleo, además, aceites de alquitrán de carbón y aceites de origen vegetal o animal, hidrocarburos alifáticos, cíclicos y aromáticos, por ejemplo, tolueno, xileno, parafina, tetrahidronaftaleno, naftalenos alquilados o sus derivados, metanol, etanol, propanol, butanol, ciclohexanol, ciclohexanona, isoforona, disolventes muy polares, por ejemplo, dimetilsulfóxido, *N*-metilpirrolidona y agua.

Los polvos, materiales para esparcir y productos espolvoreables se pueden preparar mezclando o moliendo concomitantemente las sustancias activas con un vehículo sólido.

50 Los gránulos, por ejemplo, gránulos recubiertos, gránulos impregnados y gránulos homogéneos, se pueden preparar mediante la unión de los compuestos activos a vehículos sólidos. Los ejemplos de vehículos sólidos son tierras minerales tales como geles de sílice, silicatos, talco, caolín, arcilla acicular, piedra caliza, cal, creta, bolus, loess, arcilla, dolomita, tierra de diatomeas, sulfato de calcio, sulfato de magnesio, óxido de magnesio, materiales sintéticos molidos, fertilizantes tales como, por ejemplo, sulfato de amonio, sulfato de amonio, fosfato de amonio, nitrato de amonio, ureas y productos de origen vegetal tales como harina de cereales, harina de corteza de árbol, harina de madera y harina de cáscara de nuez, polvos de celulosa y otros vehículos sólidos.

En general, las formulaciones comprenden del 0,01 al 95 % en peso, preferentemente del 0,1 al 90 % en peso, del compuesto activo. Los compuestos activos se emplean con una pureza del 90 % al 100 %, preferentemente del 95 % al 100 % (de acuerdo con el espectro de RMN).

5 Una realización preferida de la invención se refiere a formulaciones líquidas de la forma B. Además de la fase de sustancia activa sólida, estas tienen al menos una fase líquida, en la que hay 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida en la forma B en forma de partículas finas dispersas. Las posibles fases líquidas son esencialmente agua y aquellos disolventes orgánicos en los que la forma B solo sea ligeramente soluble, o insoluble, por ejemplo, aquellos en los que la solubilidad de la forma B a 25 °C y 101,3 kPa no sea superior al 1 % en peso, en particular que no sea superior al 0,1 % en peso y, especialmente que no sea superior al 0,01 % en peso.

10 De acuerdo con una primera realización preferida, la fase líquida consiste en agua y disolventes acuosos, es decir, mezclas de disolventes que, además de agua, también contienen hasta el 20 % en peso, preferentemente, sin embargo, no más del 10 % en peso, basándose en la cantidad total de agua y disolvente, de uno o más disolventes orgánicos hidromiscibles, por ejemplo, éteres hidromiscibles tales como tetrahidrofurano, metilglicol, metildiglicol, alcanoles tales como isopropanol o polioles tales como glicol, glicerina, dietilenglicol, propilenglicol y similares. Dichas formulaciones también se denominan más adelante concentrados en suspensión (CS).

15 Dichos concentrados en suspensión contienen 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida como forma B en forma de partículas finamente divididas, encontrándose las partículas de la forma B suspendidas en una fase acuosa. El tamaño de las partículas de sustancia activa, es decir, el tamaño que no supera el 90 % en peso de las partículas de sustancia activa, en la presente memoria, normalmente se encuentra por debajo de 30 µm, en particular por debajo de 20 µm. Ventajosamente, en los CS de acuerdo con la invención, al menos el 40 % en peso y, en particular al menos el 60 % en peso de las partículas tienen diámetros por debajo de 2 µm.

20 En dichos CS, la cantidad de sustancia activa, es decir, la cantidad total de carboxamida y de otras sustancias activas, si son necesarias, por lo general, se encuentra en el intervalo del 10 al 70 % en peso, en particular en el intervalo del 20 al 50 % en peso, basándose en el peso total del concentrado en suspensión.

Además de la sustancia activa, los concentrados en suspensión acuosa, por lo general, contienen sustancias tensioactivas, y también si es necesario, agentes antiespumantes, espesantes (= modificadores de la reología), agentes anticongelantes, estabilizadores (biocidas), agentes para ajustar el pH y agentes antiaglomerantes.

30 Las posibles sustancias tensioactivas son las sustancias tensioactivas anteriormente nombradas. Preferentemente, los agentes fitoprotectores acuosos de acuerdo con la invención contienen al menos uno de los tensioactivos aniónicos previamente nombrados y, si es necesario, uno o más tensioactivos no iónicos, si es necesario, en combinación con un coloide protector. La cantidad de sustancias tensioactivas, por regla general, será del 1 al 50 % en peso, en particular del 2 al 30 % en peso, basándose en el peso total de los CS acuosos de acuerdo con la invención. Preferentemente, las sustancias tensioactivas incluyen al menos una sustancia tensioactiva aniónica y al menos una sustancia tensioactiva no iónica, y la proporción de sustancia tensioactiva aniónica con respecto a la no iónica normalmente se encuentra en el intervalo de 10:1 a 1:10.

En cuanto a la naturaleza y la cantidad de los agentes antiespumantes, espesantes, agentes anticongelantes y biocidas, las mismas se aplican como se ha mencionado.

40 Si es necesario, los CS acuosos de acuerdo con la invención pueden contener tampones para la regulación del pH. Los ejemplos de tampones son sales de metales alcalinos de ácidos inorgánicos u orgánicos débiles tales como, por ejemplo, ácido fosfórico, ácido bórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido oxálico y ácido succínico.

45 De acuerdo con una primera realización preferida, la fase líquida consiste en disolventes orgánicos no acuosos en los que la solubilidad de la forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida a 25 °C y 101,3 kPa no es superior al 1 % en peso, en particular no es superior al 0,1 % en peso, y especialmente no es superior al 0,01 % en peso. Estos incluyen, en particular, hidrocarburos y aceites alifáticos y cicloalifáticos, en particular los de origen vegetal, y también ésteres de alquilo de C₁-C₄ de ácidos grasos o mezclas de ácidos grasos saturados o insaturados, en particular, los ésteres metílicos, por ejemplo, oleato de metilo, estearato de metilo y éster metílico de aceite de colza, pero también aceites minerales parafínicos y similares. Por consiguiente, la presente invención también se refiere a agentes fitoprotectores en forma de un concentrado en suspensión no acuosa, que también se denominarán más adelante DA (dispersión en aceite). Dichas DA contienen la forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida en forma de partículas finamente divididas, encontrándose las partículas de la forma B suspendidas en una fase no acuosa. El tamaño de las partículas de la sustancia activa, es decir, el tamaño que el 90 % en peso de las partículas de sustancia activa no supera, en la presente memoria, normalmente se encuentra por debajo de 30 µm, en particular por debajo de 20 µm. Ventajosamente, en los concentrados en suspensión no acuosa, al menos el 40 % en peso y, en particular al menos el 60 % en peso de las partículas tiene diámetros inferiores a 2 µm.

En dichas DA, la cantidad de sustancia activa, es decir, la cantidad total de carboxamida y de otras sustancias activas, si son necesarias, por lo general, se encuentra en el intervalo del 10 al 70 % en peso, en particular en el intervalo del 20 al 50 % en peso, basándose en el peso total del concentrado en suspensión no acuosa.

5 Además de la sustancia activa y el vehículo líquido, los concentrados en suspensión no acuosa, por lo general, contienen sustancias tensioactivas, y también si es necesario, agentes antiespumantes, agentes para modificar la reología y estabilizadores (biocidas).

10 Las posibles sustancias tensioactivas son preferentemente las sustancias tensioactivas anteriormente nombradas. La cantidad de sustancias tensioactivas, por regla general, será del 1 al 30 % en peso, en particular del 2 al 20 % en peso, basándose en el peso total de los concentrados en suspensión no acuosa de acuerdo con la invención. Preferentemente, las sustancias tensioactivas incluyen al menos una sustancia tensioactiva aniónica y al menos una sustancia tensioactiva no iónica, y la proporción de sustancia tensioactiva aniónica con respecto a la no iónica normalmente se encuentra en el intervalo de 10:1 a 1:10.

15 La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida de acuerdo con la invención también se puede formular como agentes fitoprotectores sólidos. Estos incluyen agentes en polvo, de esparciendo y espolvoreo, pero también polvos y gránulos hidrodispersables, por ejemplo, gránulos recubiertos, impregnados y homogéneos. Dichas formulaciones se pueden producir mediante mezcla o molienda simultánea de la forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida con un vehículo sólido y, si es necesario, otros aditivos, en particular, sustancias tensioactivas. Los gránulos se pueden producir mediante la unión de las sustancias activas a vehículos sólidos. Los vehículos sólidos son tierras minerales tales como ácidos silícicos, geles de sílice, silicatos, talco, caolín, piedra caliza, cal, creta, bolus, loess, arcilla, dolomita, tierra de diatomeas, sulfato de calcio y de magnesio, óxido de magnesio, plásticos molidos, fertilizantes tales como sulfato de amonio, fosfato de amonio, nitrato de amonio, ureas y productos vegetales tales como harina de cereales, corteza de árbol, madera y harina de cáscara de nuez, polvo de celulosa u otros vehículos sólidos. Las formulaciones sólidas también se pueden producir mediante secado por pulverización, si es necesario, en presencia de adyuvantes de secado poliméricos o inorgánicos, y si es necesario, en presencia de vehículos sólidos. Para la producción de formulaciones sólidas de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida de forma B, son adecuados los procedimientos de extrusión, granulación en lecho fluidizado, granulación por pulverización y tecnologías comparables.

20 25 30 Son posibles sustancias tensioactivas los tensioactivos anteriormente nombrados y coloides protectores. La cantidad de sustancias tensioactivas, por regla general, será del 1 al 30 % en peso, en particular del 2 al 20 % en peso, basándose en el peso total de la formulación sólida de acuerdo con la invención.

35 En dichas formulaciones sólidas, la cantidad de sustancia activa, es decir, la cantidad total de carboxamida y de otras sustancias activas, si son necesarias, por lo general, se encuentra en el intervalo del 10 al 70 % en peso, en particular en el intervalo del 20 al 50 % en peso, basándose en el peso total del concentrado en suspensión no acuosa.

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran la producción de dichas preparaciones:

I. Polvo hidrodispersable:

40 se mezclan bien 20 partes en peso de forma B con 3 partes en peso de la sal de sodio de ácido diisobutilnaftalenosulfónico, 17 partes en peso de la sal de sodio de un ácido ligninsulfónico de un licor residual de sulfito y 60 partes en peso de gel de sílice en polvo, y se muele en un molino de martillos. De esta manera, se obtiene un polvo hidrodispersable que contiene la forma B.

II. Agente de espolvoreo:

se mezclan 5 partes en peso de forma B con 95 partes en peso de caolín finamente dividido. De esta manera, se obtiene un agente de espolvoreo que contiene un 5 % en peso de forma B.

45 III. Concentrado en suspensión no acuosa:

se mezclan bien 20 partes en peso de forma B con 2 partes en peso de la sal de calcio del ácido dodecilbencenosulfónico, 8 partes en peso de poliglicoléter de alcohol graso, 2 partes en peso de la sal de sodio de un condensado de ácido fenolsulfónico, urea y formaldehído y 68 partes en peso de un aceite mineral parafínico. Se obtiene un concentrado en suspensión no acuosa, estable, de forma B.

50 IV. Concentrado en suspensión no acuosa:

se muelen 20 partes en peso de forma B hasta obtenerse una suspensión fina de sustancia activa en un molino de bolas con agitador, con la adición de 10 partes en peso de dispersantes y agentes humectantes, y 70 partes en peso de un aceite mineral parafínico. Se obtiene un concentrado en suspensión no acuosa, estable, de forma B. Al diluir en agua, se obtiene una suspensión estable de la sustancia activa. El contenido de sustancia activa en la formulación es del 20 % en peso.

55 V. Concentrado en suspensión acuosa:
se formulan 10 partes en peso de forma B como un concentrado en suspensión acuosa en una solución de 17

partes en peso de un copolímero en bloques de poli(etilenglicol) (propilenglicol), 2 partes en peso de un condensado de formaldehído y ácido fenolsulfónico, y aproximadamente 1 parte en peso de otros aditivos (espesantes, antiespumantes) en una mezcla de 7 partes en peso de propilenglicol y 63 partes en peso de agua.

5 VI. Concentrado en suspensión acuosa:
se muelen 20 partes en peso de forma B hasta obtenerse una suspensión fina de sustancia activa en un molino de bolas agitado, con la adición de 10 partes en peso de dispersantes y agentes humectantes, y 70 partes en peso de agua. Al diluir en agua, se obtiene una suspensión estable de la sustancia activa. El contenido de sustancia activa en la formulación es del 20 % en peso.

10 VII. Gránulos hidrodispersables e hidrosolubles:
se muelen finamente 50 partes en peso de forma B con la adición de 50 partes en peso de dispersantes y agentes humectante, y se formulan en forma de gránulos hidrodispersables o hidrosolubles por medio de dispositivos industriales (por ejemplo, extrusión, torre de pulverización, lecho fluidizado). Al diluir en agua, se obtiene una dispersión o solución estable de la sustancia activa. La formulación tiene un contenido de sustancia activa del 50 % en peso.

15 VIII. Polvo hidrodispersable e hidrosoluble:
se muelen 75 partes en peso de forma B en un molino de rotor-estator con la adición de 25 partes en peso de dispersantes y agentes humectantes, y también de gel de sílice. Al diluir en agua, se obtiene una dispersión o solución estable de la sustancia activa. El contenido de sustancia activa de la formulación es del 75% en peso.

20 IX. Formulaciones en gel:
se muelen 20 partes en peso de forma B, 10 partes en peso de dispersante, 1 parte en peso de agente gelificante y 70 partes en peso de agua o un disolvente orgánico hasta obtenerse una suspensión fina en un molino de bolas. Al diluir en agua, se obtiene una suspensión estable. El contenido de sustancia activa de la formulación es del 20 % en peso.

25 X. Gránulos que se pueden usar directamente (GR, FG, GG, MG):
se muelen finamente 0,5 partes en peso de forma B y se combinan con 99,5 partes en peso de vehículos. En este caso, los procedimientos comunes son extrusión, secado por pulverización o lecho fluidizado. Así pues, se obtienen gránulos de aplicación directa con 0,5 % en peso de contenido de sustancia activa.

30 Las suspensiones (S), los polvos finos (PF), los polvos hidrodispersables e hidrosolubles (PHD, PHS) se usan generalmente para el tratamiento de semillas. Estas formulaciones se pueden aplicar a la semilla en forma no diluida o, preferentemente, diluida. La aplicación se puede llevar a cabo antes de la siembra.

35 El compuesto activo se puede usar como tal, en forma de sus formulaciones o las formas de uso preparadas a partir de las mismas, por ejemplo, en forma de soluciones directamente pulverizables, polvos, suspensiones o dispersiones, emulsiones, dispersiones en aceite, pastas, productos espolvoreables, materiales para propagación o gránulos, por medio de pulverización, atomización, espolvoreo, dispersión o riego. Las formas de uso dependen totalmente de los propósitos pretendidos; la intención es garantizar en cada caso la mejor distribución posible del compuesto activo de acuerdo con la invención.

40 Las formas de uso acuosas se pueden preparar a partir de pastas o polvos humectables (polvos pulverizables, dispersiones en aceite) mediante la adición de agua. Para preparar emulsiones, pastas o dispersiones en aceite, las sustancias, como tales o disueltas en un aceite o disolvente, se pueden homogeneizar en agua por medio de un humectante, agente de pegajosidad, dispersante o emulsionante. Como alternativa, es posible preparar concentrados compuestos de sustancia activa, humectante, agente de pegajosidad, dispersante o emulsionante y, si es apropiado, disolvente o aceite, siendo dichos concentrados adecuados para diluirse con agua.

45 Las concentraciones de compuesto activo en las preparaciones listas para usar pueden variar dentro de intervalos relativamente amplios. En general, varían del 0,0001 al 10 %, preferentemente del 0,01 al 1 %.

El compuesto activo también se puede usar satisfactoriamente en el procedimiento de volumen ultra bajo (VUB), mediante el cual es posible aplicar formulaciones que comprenden más del 95 % en peso de compuesto activo, o incluso aplicar el compuesto activo sin aditivos.

50 Se pueden añadir diversos tipos de aceites, humectantes, adyuvantes, herbicidas, fungicidas, otros pesticidas o bactericidas al compuesto activo, si es apropiado, no hasta inmediatamente antes de su uso (mezcla en tanque). Estas composiciones se pueden mezclar con las composiciones de acuerdo con la invención en una proporción en peso de 1:100 a 100:1, preferentemente de 1:10 a 10:1.

55 Los siguientes son particularmente adecuados como adyuvantes en el presente contexto: polisiloxanos modificados orgánicamente, por ejemplo, Break Thru S 240®; alcoholes alcoxilados, por ejemplo, Atplus 245®, Atplus MBA 1303®, Plurafac LF 300® y Lutensol EN 30®; polímeros en bloques de EO-PO, por ejemplo, Pluronic RPE 2035® y Genapol B®; alcoholes etoxilados, por ejemplo, Lutensol XP 80®; y dioctilsulfosuccinato sódico, por ejemplo,

Leophen RA®.

La forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida en la forma de aplicación como fungicida también puede estar presente junto con otros compuestos activos, por ejemplo, con herbicidas, insecticidas, reguladores del crecimiento, fungicidas o bien con fertilizantes. Cuando se mezclan los compuestos o las composiciones que los comprenden con uno o más compuestos activos adicionales, en particular fungicidas, en muchos casos, es posible, por ejemplo, ampliar el espectro de actividad o prevenir el desarrollo de resistencia. En muchos casos, se obtienen efectos sinérgicos.

La presente invención proporciona además una combinación de la forma B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida y al menos un compuesto activo fungicida, insecticida, herbicida y/o regulador del crecimiento adicional.

La siguiente lista de fungicidas, con los que se pueden aplicar los compuestos de acuerdo con la invención, pretende ilustrar las posibles combinaciones, pero no limitarlas:

estrobilurinas

azoxistrobina, dimoxistrobina, enestroburina, fluoxastrobina, cresoxim-metilo, metominostrobrina, picoxistrobina, piraclostrobina, trifloxistrobina, orisastrobina, (2-cloro-5-[1-(3-metilbenciloxiimino)etil]bencil)carbamato de metilo, (2-cloro-5-[1-(6-metil-piridin-2-ilmetoxiimin)etil]bencil)carbamato de metilo, 2-(orto-(2,5-dimetil-feniloximetilen)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo;

carboxamidas

- carboxanilidas: benalaxil, benodanil, boscalid, carboxina, mepronil, fenfuram, fenhexamid, flutolanil, furametpir, metalaxil, ofurace, oxadixil, oxicarboxina, pentiopirad, tifulzamida, tiadinil, *N*-(4'-bromobifenil-2-il)-4-difluorometil-2-metiltiazol-5-carboxamida, *N*-(4'-trifluorometilbifenil-2-il)-4-difluorometil-2-metiltiazol-5-carboxamida, *N*-(4'-cloro-3'-fluorobifenil-2-il)-4-difluoro-metil-2-metiltiazol-5-carboxamida, *N*-(3',4'-dicloro-4-fluorobifenil-2-il)-3-difluorometil-1-metilpirazol-4-carboxamida, *N*-(3',4'-dicloro-5-fluorobifenil-2-il)-3-difluorometil-1-metil-pirazol-4-carboxamida, *N*-(2-cianofenil)-3,4-dicloroisotiazol-5-carboxamida;
- morfolidas de ácido carboxílico: dimetomorf, flumorf;
- benzamidas: flumetover, fluopicolida (picobenzamid), zoxamida;
- otras carboxamidas: carpropamid, diclocimet, mandipropamid, *N*-(2-(4-[3-(4-cloro-fenil)prop-2-iniloxi]-3-metoxifenil)etil)-2-metanosulfonil-3-metil-butiramida, *N*-(2-(4-[3-(4-clorofenil)prop-2-iniloxi]-3-metoxifenil)etil)-2-etanosulfonilamino-3-metilbutiramida;

azoles

- triazoles: bitertanol, bromuconazol, ciproconazol, difenoconazol, diniconazol, enilconazol, epoxiconazol, fenbuconazol, flusilazol, fluquinconazol, flutriafol, hexaconazol, imibenconazol, ipconazol, metconazol, miclobutanil, penconazol, propiconazol, protioconazol, simeconazol, tebuconazol, tetraconazol, triadimenol, triadimefon, triticonazol;
- imidazoles: ciazofamida, imazalil, pefurazoato, procloraz, triflumizol;
- bencimidazoles: benomilo, carbendazim, fuberidazol, tiabendazol;
- otros: etaboxam, etridiazol, himexazol;

compuestos heterocíclicos nitrogenados

- piridinas: fluazinam, pirifenox, 3-[5-(4-clorofenil)-2,3-dimetilisoxazolidin-3-il]-piridina;
- pirimidinas: bupirimato, ciprodinil, ferimzona, fenarimol, mepanipirim, nuarimol, pirimetanil;
- piperazinas: triforina;
- pirroles: fludioxonil, fenciclonil;
- morfolinas: aldimorf, dodemorf, fenpropimorf, tridemorf;
- dicarboximidias: iprodiona, procimidona, vinclozolina;
- otros: acibenzolar-S-metilo, anilazina, captano, captafol, dazomet, diclomezina, fenoxanil, folpet, fenpropidina, famoxadona, fenamidona, octilnona, probenazol, proquinazid, piroquilona, quinoxifeno, triciclazol, 5-cloro-7-(4-metil-piperidin-1-il)-6-(2,4,6-trifluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, 6-(3,4-diclorofenil)-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamina, 6-(4-*terc*-butilfenil)-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamina, 5-metil-6-(3,5,5-trimetilhexil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamina, 5-metil-6-octil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamina, 5-etil-6-octil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2,7-diamina, 6-etil-5-octil-[1,2,4]triazolo [1,5-a]pirimidin-7-ilamina, 5-etil-6-octil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamina, 5-etil-6-(3,5,5-trimetilhexil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamina, 6-octil-5-propil-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimidin-7-ilamina, 5-metoxi-metil-6-octil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamina, 6-octil-5-trifluoro-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamina, 5-trifluorometil-6-(3,5,5-trimetil-hexil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimidin-7-ilamina, 2-butoxi-6-yodo-3-propilcromen-4-ona, *N,N*-dimetil-3-(3-bromo-6-fluoro-2-metilindol-1-sulfonil)-[1,2,4]triazol-1-sulfonamida;

carbamatos y ditiocarbamatos

- ditiocarbamatos: ferbam, mancozeb, maneb, metiram, metam, propineb, tiram, zineb, ziram;
- carbamatos: dietofencarb, flubentiavalicarb, iprovalicarb, propamocarb, 3-(4-clorofenil)-3-(2-isopropoxycarbonilamino-3-metilbutirilamino)propionato de metilo, *N*-(1-(1-(4-cianofenil)etanosulfonil) but-2-il)carbamato de 4-fluorofenilo;

5 otros fungicidas

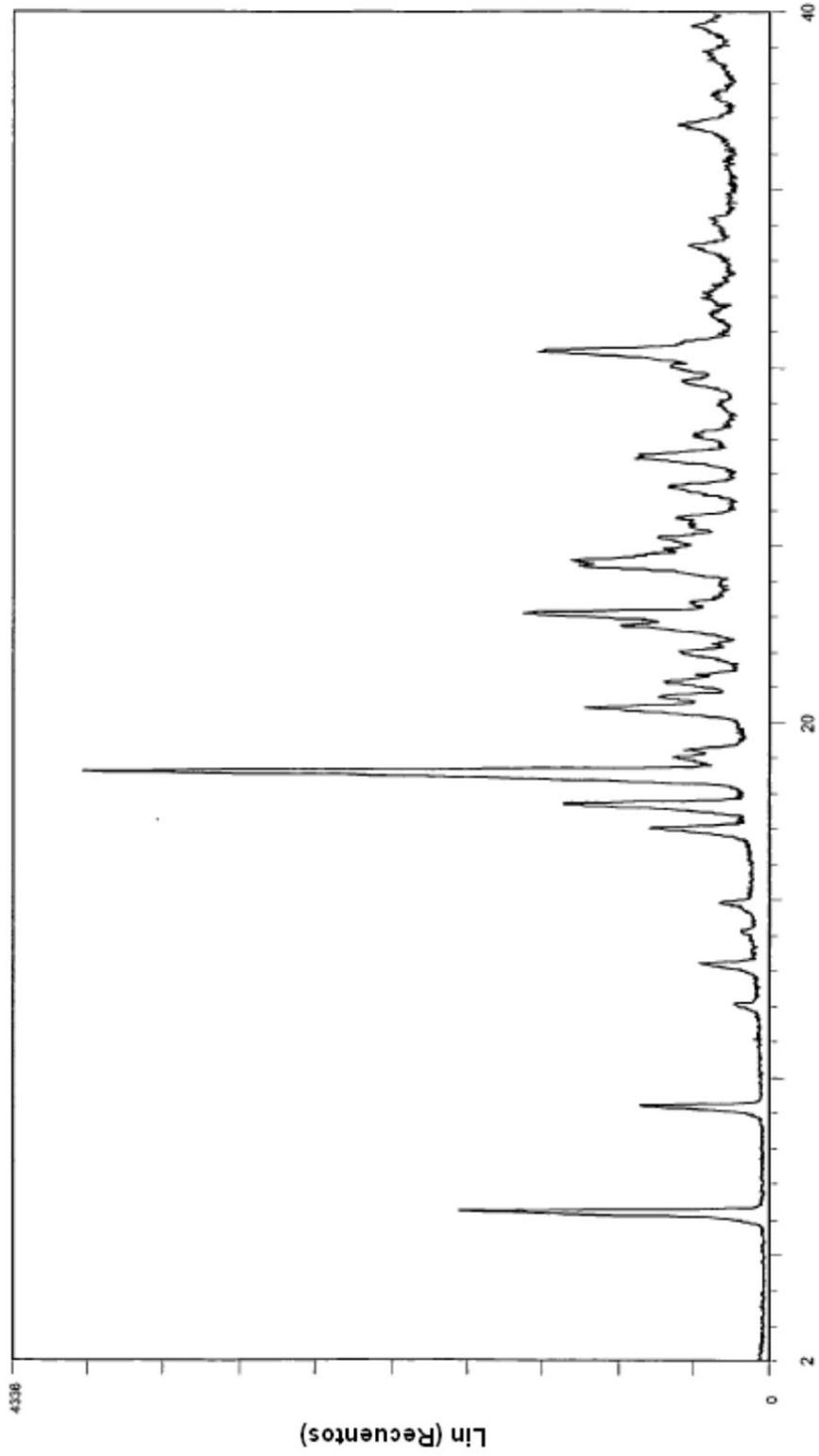
- guanidinas: dodina, iminoctadina, guazatina;
- antibióticos: kasugamicina, polioxinas, estreptomycin, validamicina A;
- compuestos organometálicos: sales de fentina;
- compuestos heterocíclicos que contienen azufre: isoprotilano, ditionona;
- 10 - compuestos organofosforados: edifenfós, fosetil, fosetil-aluminio, iprobenfós, pirazofós, tolclófós-metilo, ácido fosforoso y sus sales;
- compuestos organoclorados: tiofanato-metilo, clorotalonil, diclofluanid, toliifluanida, flusulfamida, ftalida, hexaclorobenceno, pencicuron, quintoceno;
- derivados de nitrofenilo: binapacril, dinocap, dinobutona;
- 15 - compuestos activos inorgánicos: mezcla de Bordeaux, acetato de cobre, hidróxido de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre básico, azufre;
- otros: espiroxamina, ciflufenamid, cimoxanil, metrafenona.

Los compuestos activos mencionados anteriormente, su preparación y su acción contra hongos nocivos son ampliamente conocidos (véase: <http://www.hclrss.demon.co.uk/index.html>); se encuentran disponibles en el mercado. Los compuestos nombrados de acuerdo con la IUPAC, su preparación y su acción fungicida son igualmente conocidos [véanse los documentos EP-A 226 917; EP-A 10 28 125; EP-A 10 35 122; EP-A 12 01 648; WO 98/46608; WO 99/24413; WO 03/14103; WO 03/053145; WO 03/066609; WO 04/049804 y WO 07/012598].

20

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida, que en un diagrama de difracción de rayos X en polvo a 25 °C y radiación Cu-K α , presenta al menos 3 de las siguientes reflexiones indicadas como valores de 2 θ : 6,2 \pm 0,2°, 9,2 \pm 0,2°, 13,2 \pm 0,2°, 14,9 \pm 0,2°, 17,7 \pm 0,2°, 18,6 \pm 0,2°, 23,1 \pm 0,2°, 27,6° \pm 0,2°, 30,5 \pm 0,2°.
2. Una forma cristalina B de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida según lo reivindicado en la reivindicación 1, **caracterizada por** comprender bandas de absorción características según espectroscopia de infrarrojos con transformada de Fourier a las longitudes de onda de 3.256 cm⁻¹ y 1.639 cm⁻¹.
3. La forma cristalina B según lo reivindicado en la reivindicación 1 con un contenido de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida del al menos 94 % en peso.
4. 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida que consiste al menos en un 90 % en peso de la forma cristalina B según lo reivindicado en la reivindicación 1.
5. Un procedimiento de producción de la forma cristalina B según lo reivindicado en la reivindicación 1 o 2 que comprende:
- preparación de una solución de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida en un disolvente orgánico que está seleccionado de entre metanol, etanol, 2-propanol, éteres cíclicos, ácido acético, disolventes apróticos y disolventes aromáticos a una temperatura de 50 a 130 °C.
 - enfriamiento de la solución a una velocidad de entre 20 °C/hora y 0,1 °C/hora a una temperatura de entre 70 °C y (-20) °C; y
 - separación de la forma B del licor madre.
6. Un procedimiento de producción de la forma cristalina B según lo reivindicado en la reivindicación 1 o 2 que comprende:
- preparación de una solución de 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida en un disolvente orgánico que está seleccionado de entre metanol, etanol, 2-propanol, éteres cíclicos, ácido acético, disolventes apróticos y disolventes aromáticos a una temperatura de 50 a 130 °C.
 - adición de un disolvente reductor de la solubilidad a la solución durante un período de tiempo de 40 minutos a 2,5 horas;
 - separación de la forma B del licor madre.
7. Un procedimiento de producción de la forma cristalina B según lo reivindicado en la reivindicación 1 o 2 que comprende calentar el compuesto amorfo, su forma cristalina A, una mezcla de la forma amorfa con forma A o mezclas de forma B con la forma amorfa o la forma A a una temperatura de 80 °C a 154 °C, en el que la forma cristalina A se **caracteriza por** un sistema cristalino monocíclico con un grupo espacial P2(1)/C.
8. Un agente fitoprotector que contiene 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida que consiste al menos en un 90 % en peso de la forma cristalina B según lo reivindicado en la reivindicación 1, y uno o más aditivos normales para la formulación de agentes fitoprotectores.
9. El agente fitoprotector según lo reivindicado en la reivindicación 8 en forma de un concentrado en suspensión acuosa.
10. El agente fitoprotector según lo reivindicado en la reivindicación 8 en forma de un concentrado en suspensión no acuosa.
11. El agente fitoprotector según lo reivindicado en la reivindicación 8 en forma de un polvo o gránulos hidrodispersables.
12. Un procedimiento para combatir el crecimiento vegetal no deseado, en el que se usa la 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida que consiste al menos en un 90 % en peso de la forma cristalina B según lo reivindicado en la reivindicación 1 o 2 en plantas, el hábitat de las mismas y/o en semillas.



2-Theta - Escala

FIGURA 1. Diagrama de difracción de rayos X en polvo de la forma B

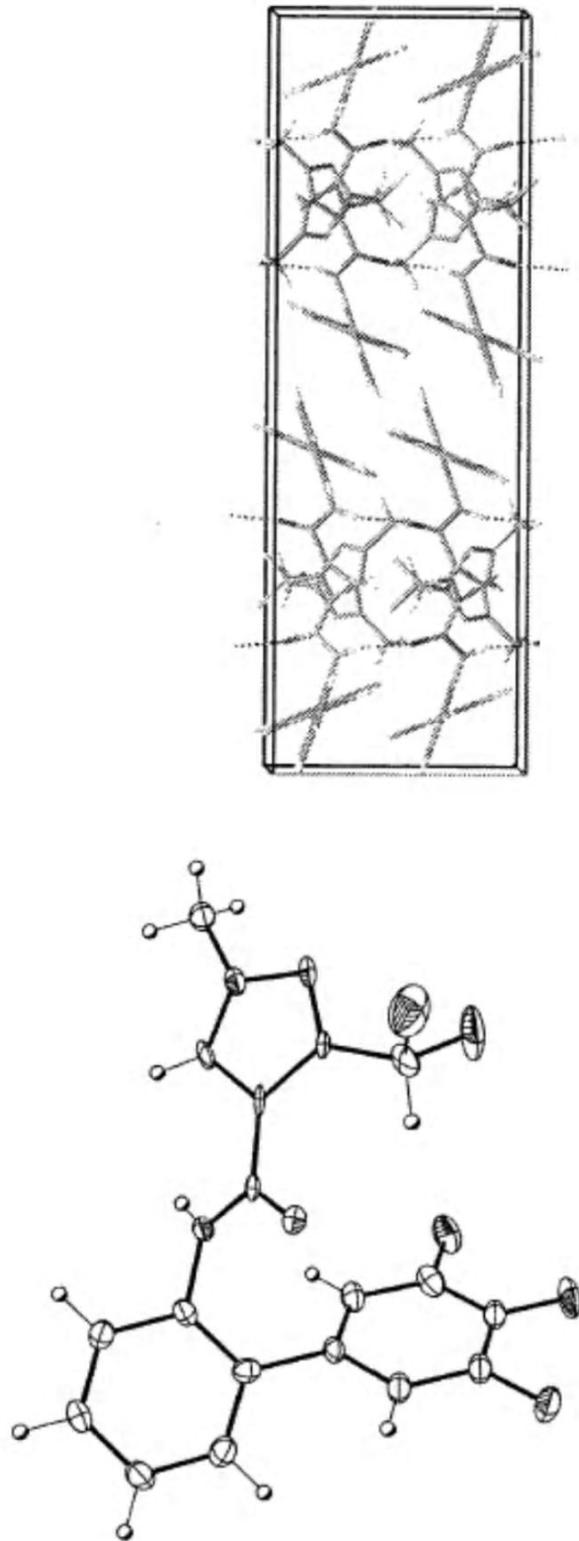


FIGURA 2. Estructura de un monocristal de la forma B

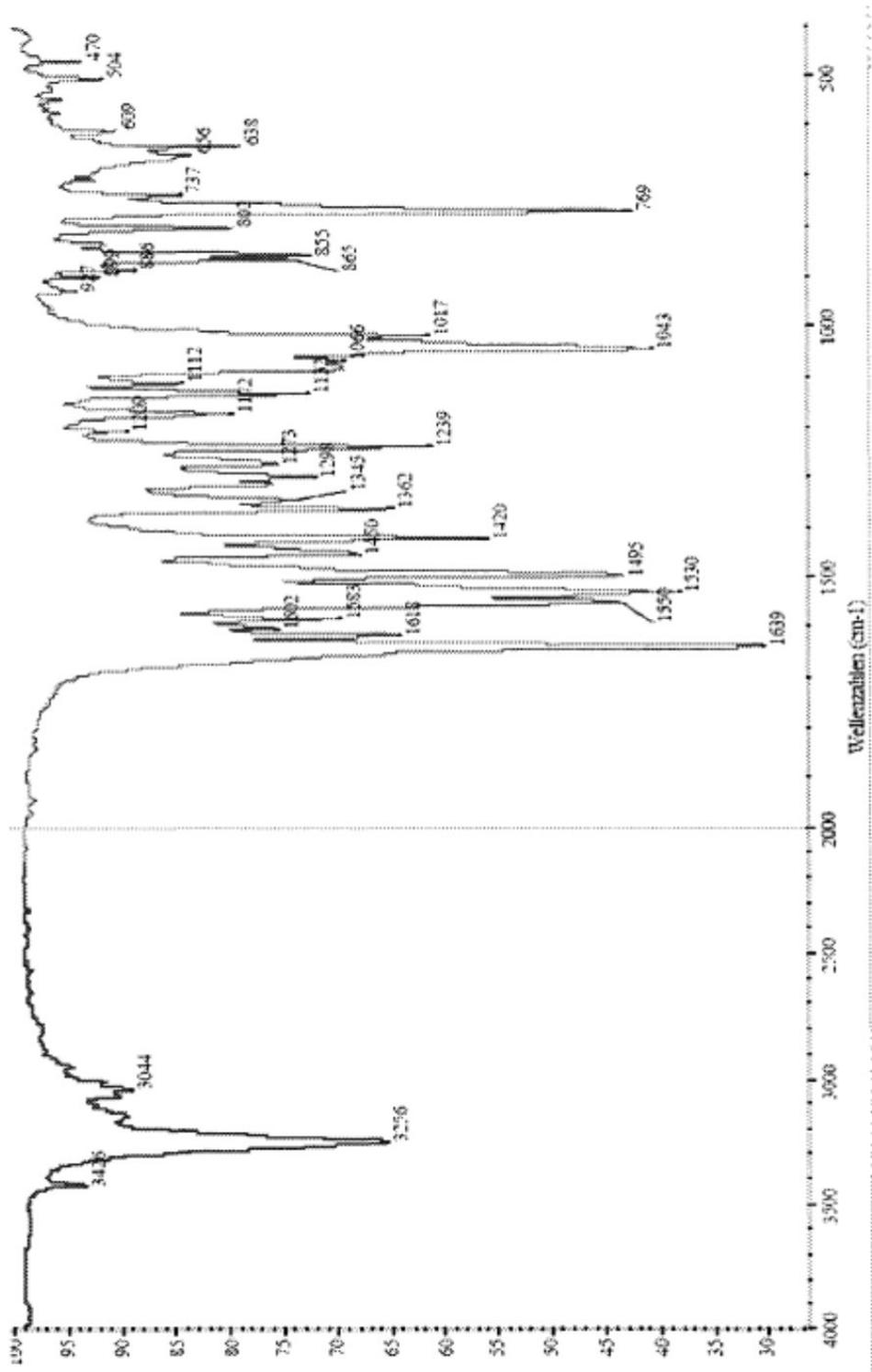


FIGURA 3. Espectros IR-TF de la forma B

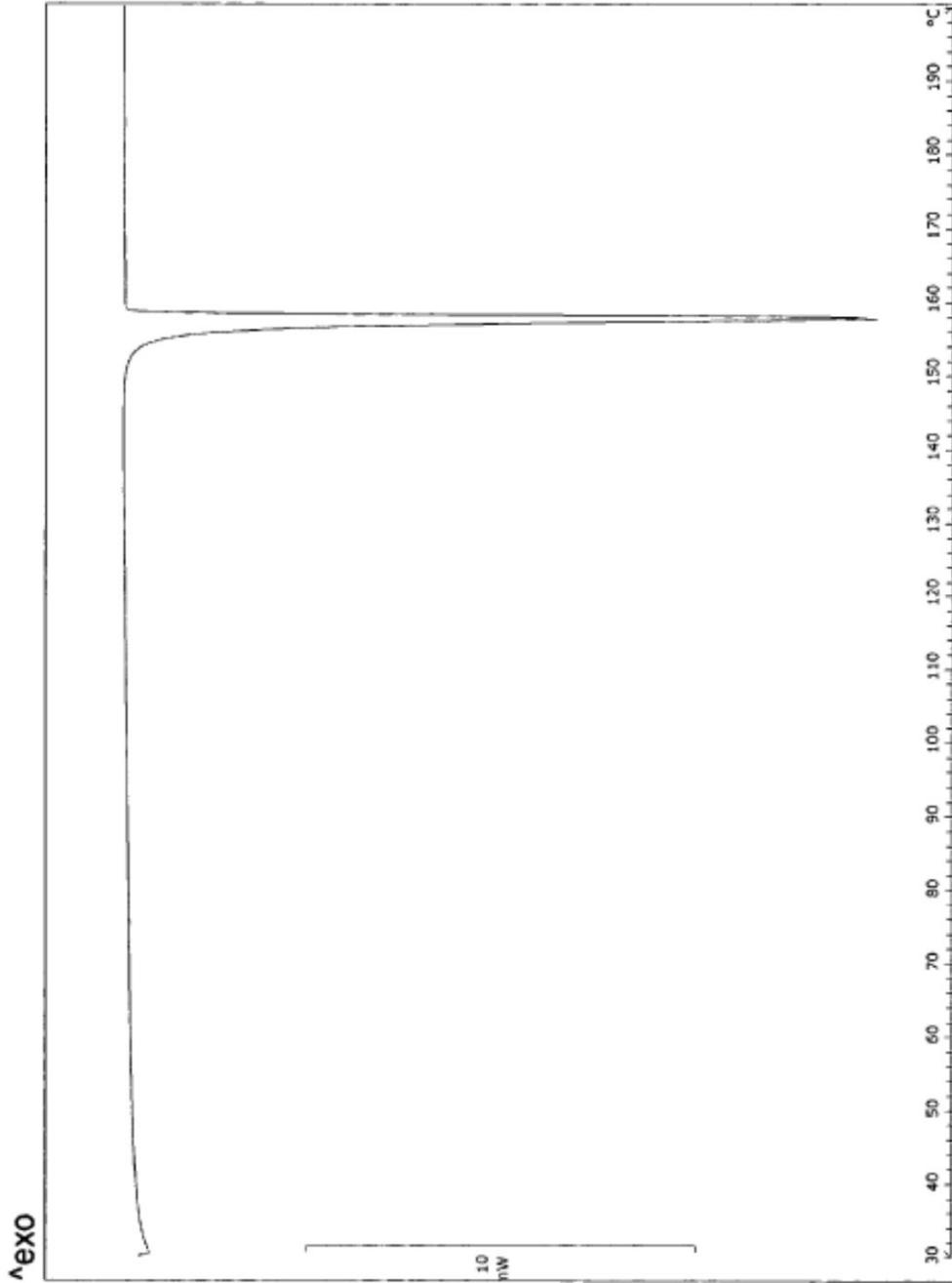


FIGURA 4. CDB de la forma B

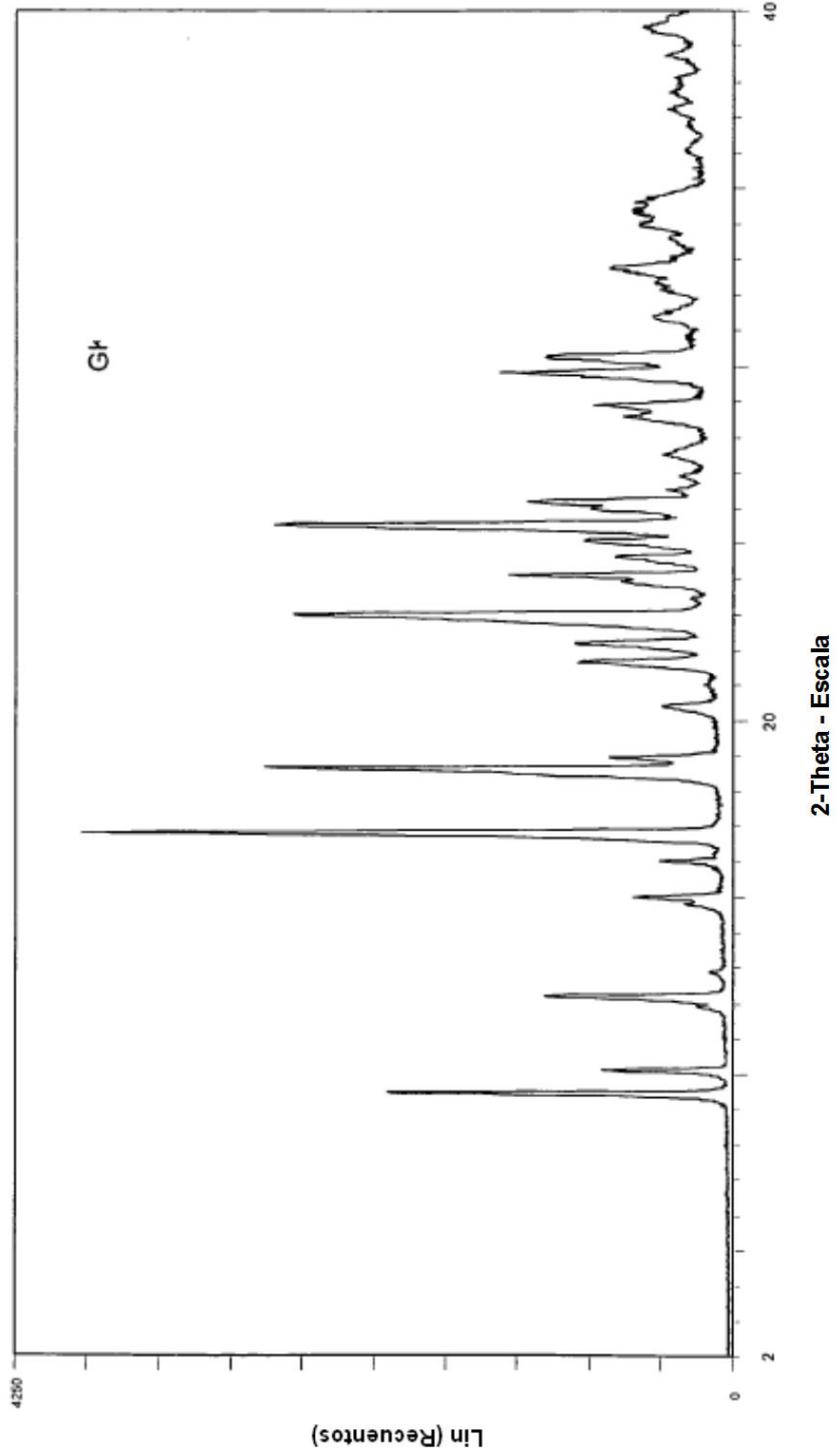


FIGURA 5. Diagrama de difracción de rayos X en polvo de la forma A

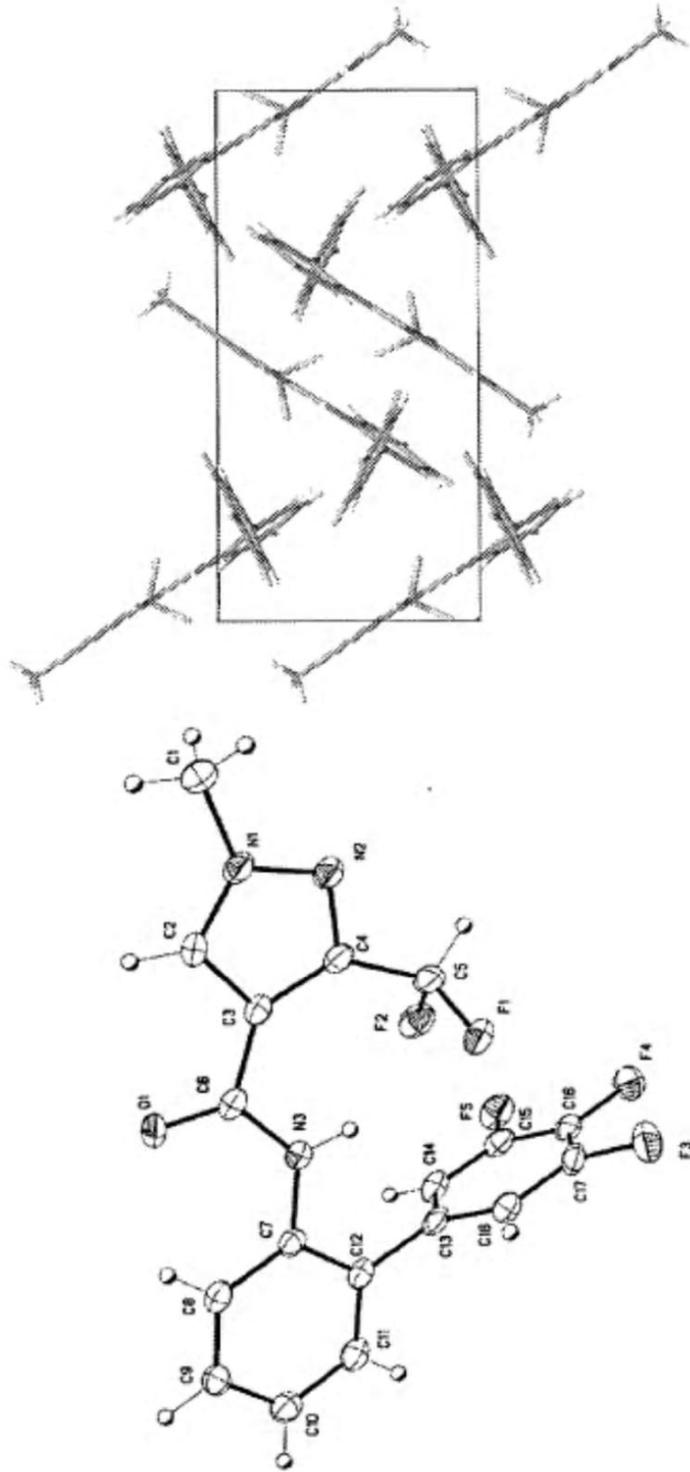


FIGURA 6. Estructura de un monocristal de la forma A

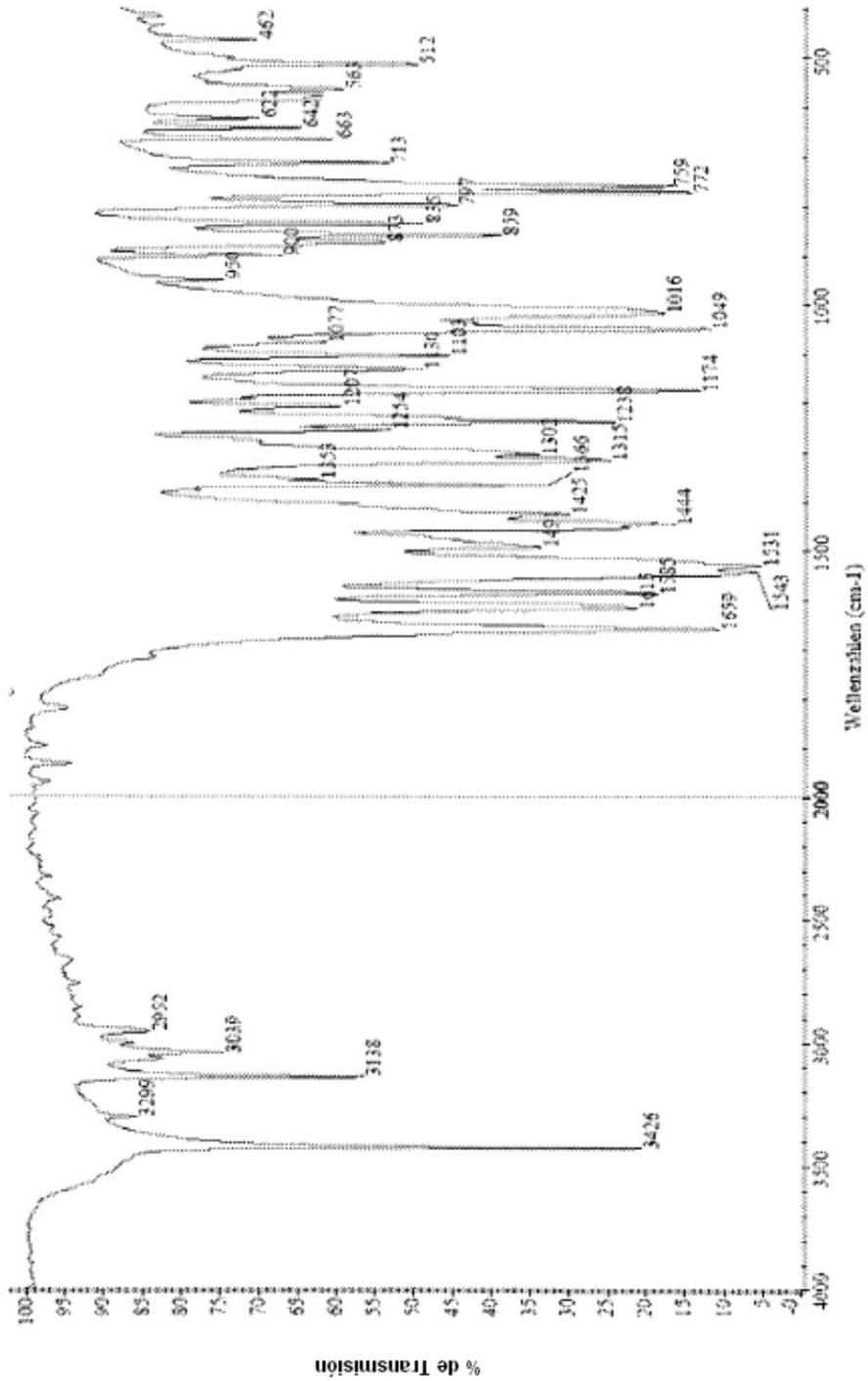


FIGURA 7. Espectros IR-TR de la forma A

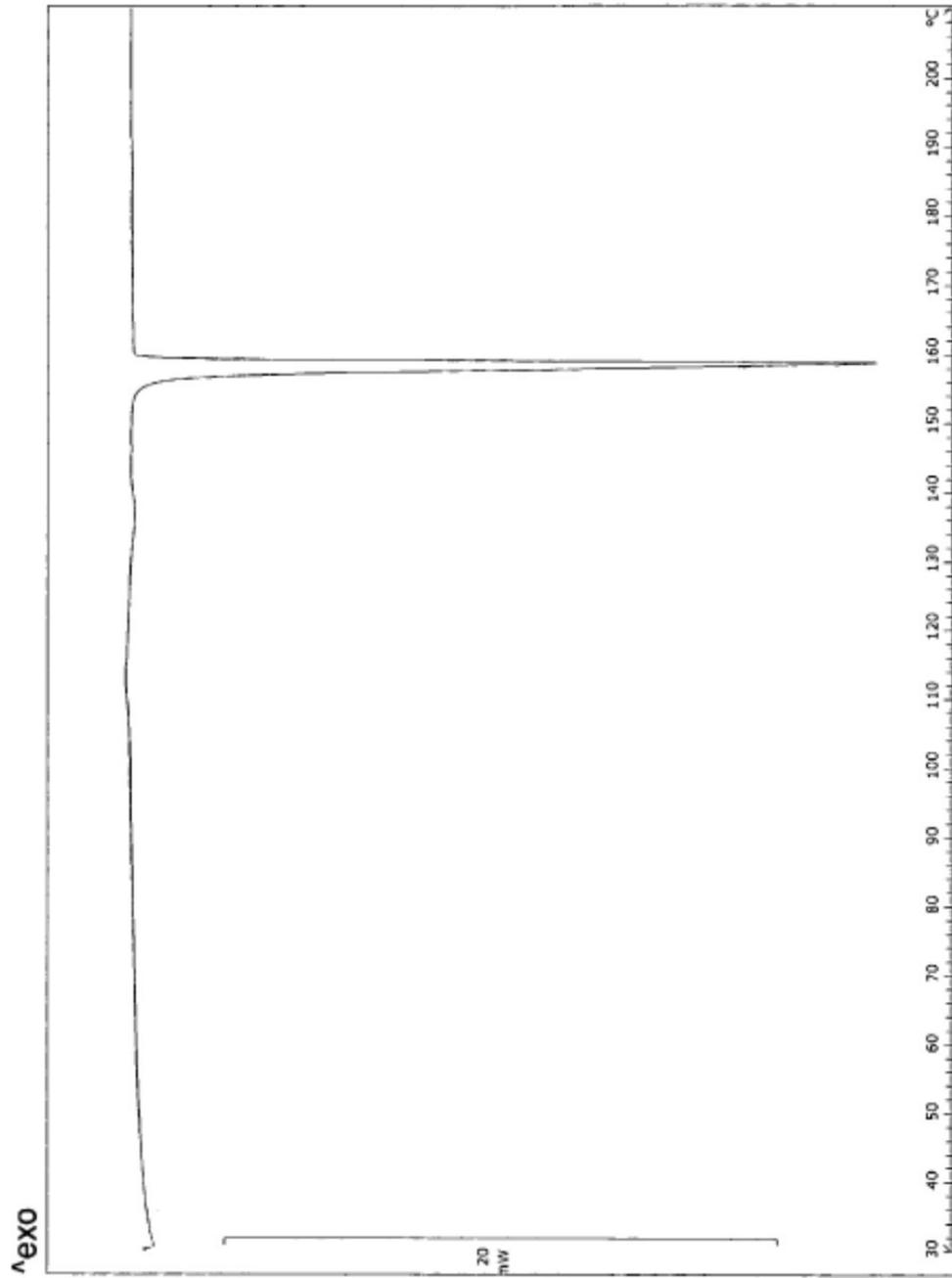


FIGURA 8. Curva de CDB de la forma A con velocidad de calentamiento de 2 °C/minuto

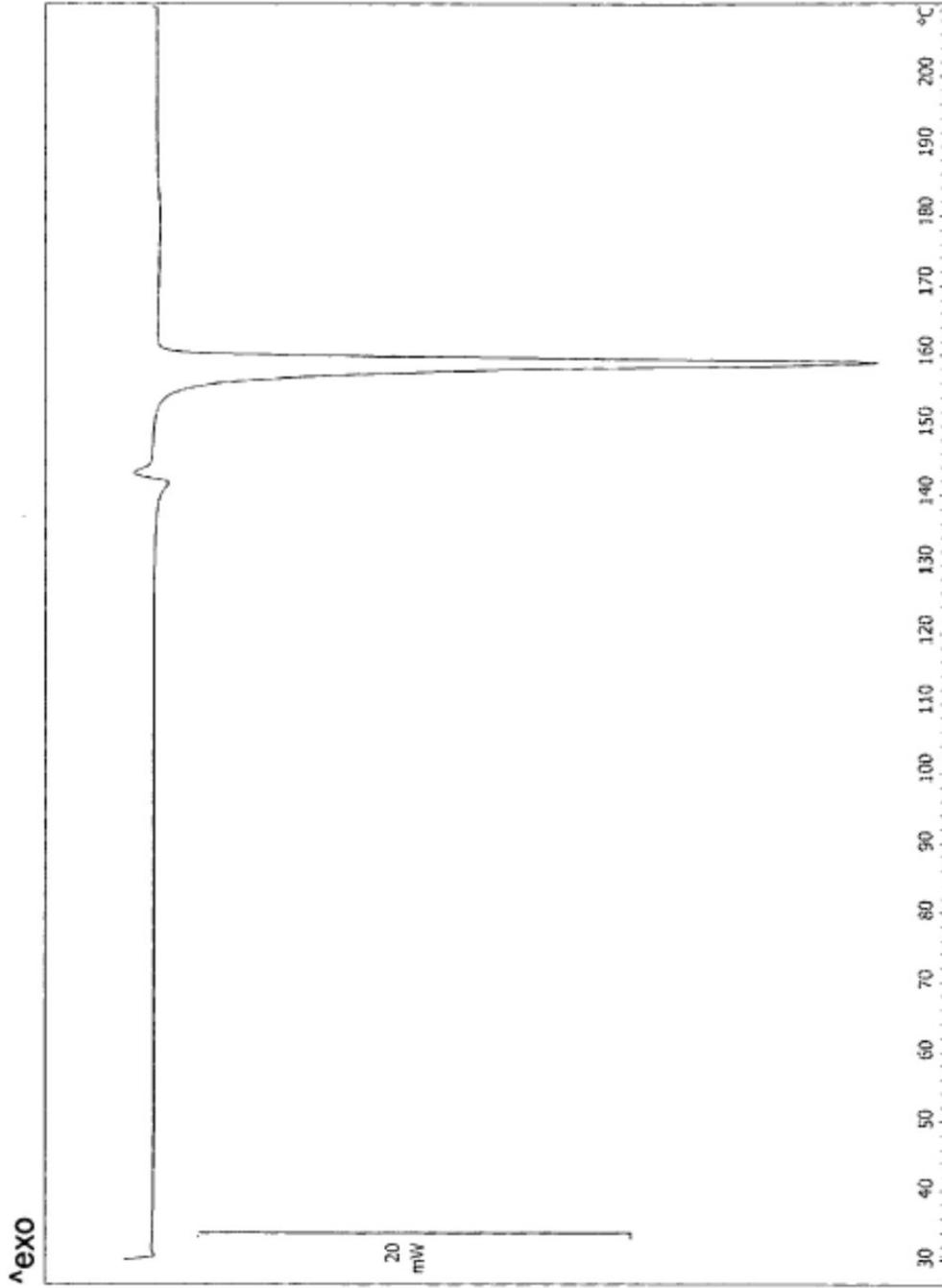


FIGURA 9. Curva de CDB de la forma A con velocidad de calentamiento de 5 °C/minuto

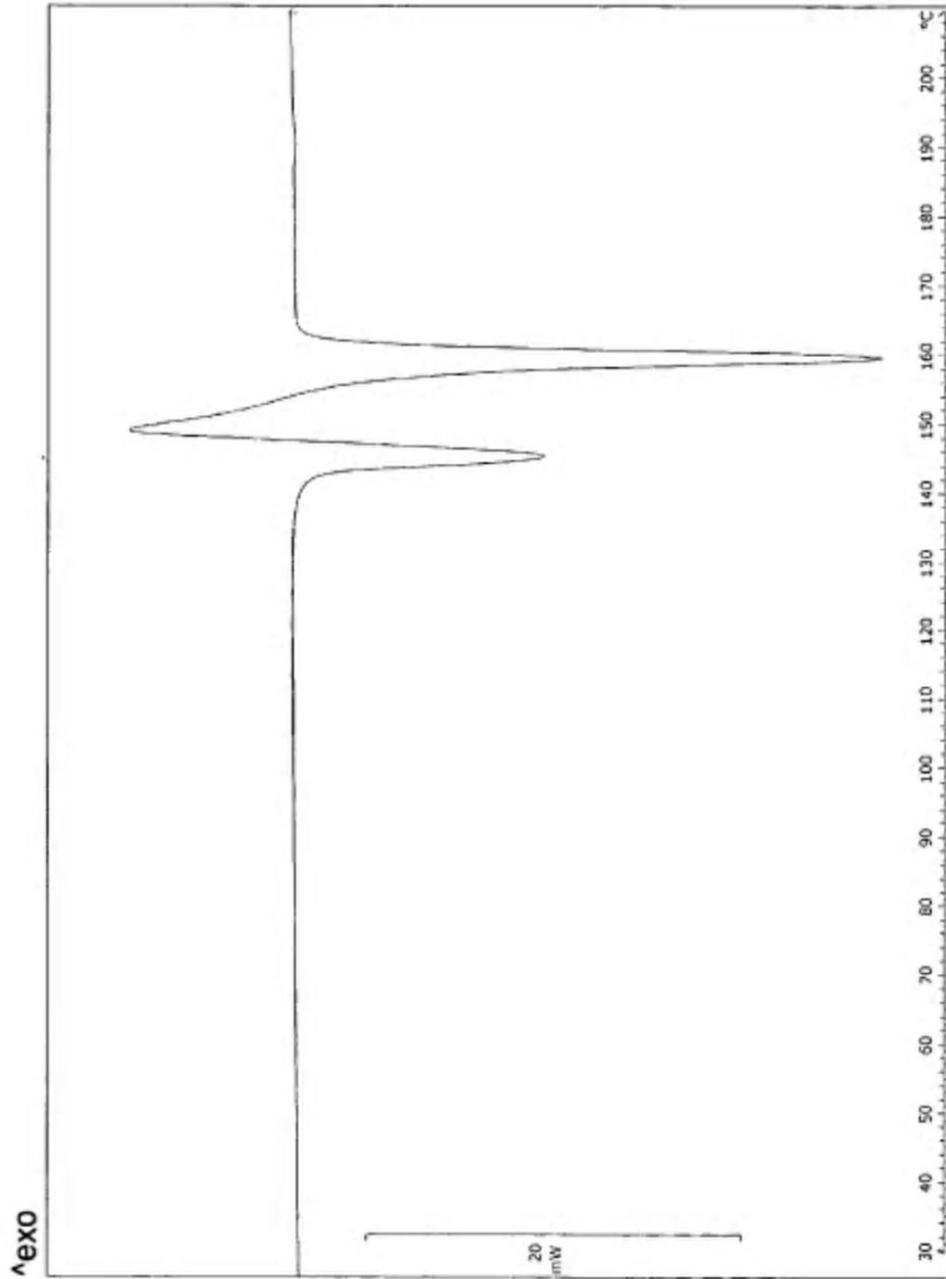


FIGURA 10. Trazo de CDB de la forma A con velocidad de calentamiento de 10 °C/minuto

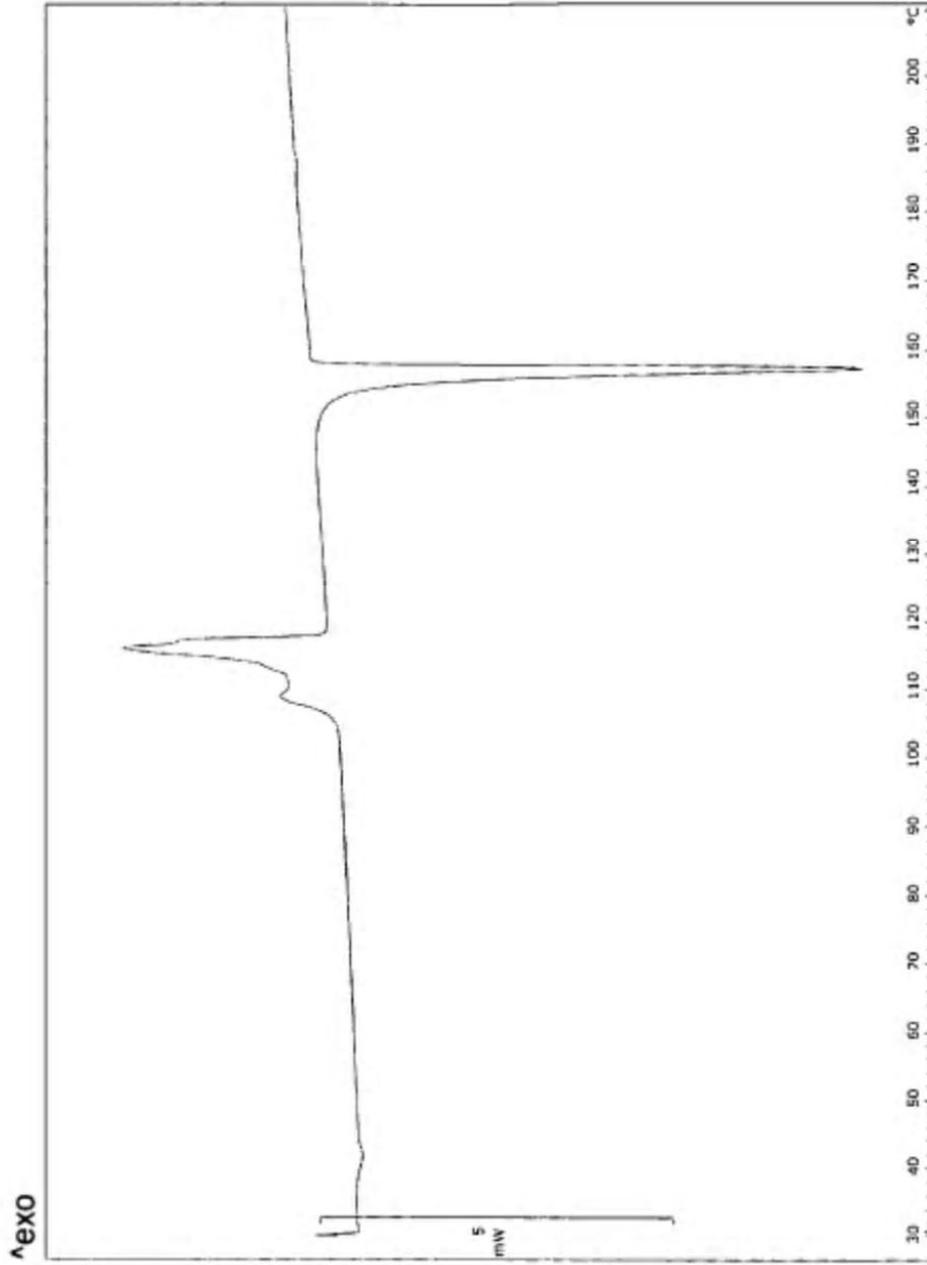


FIGURA 11. Trazo de CDB de la 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida amorfa con velocidad de calentamiento de 2 °C/minuto

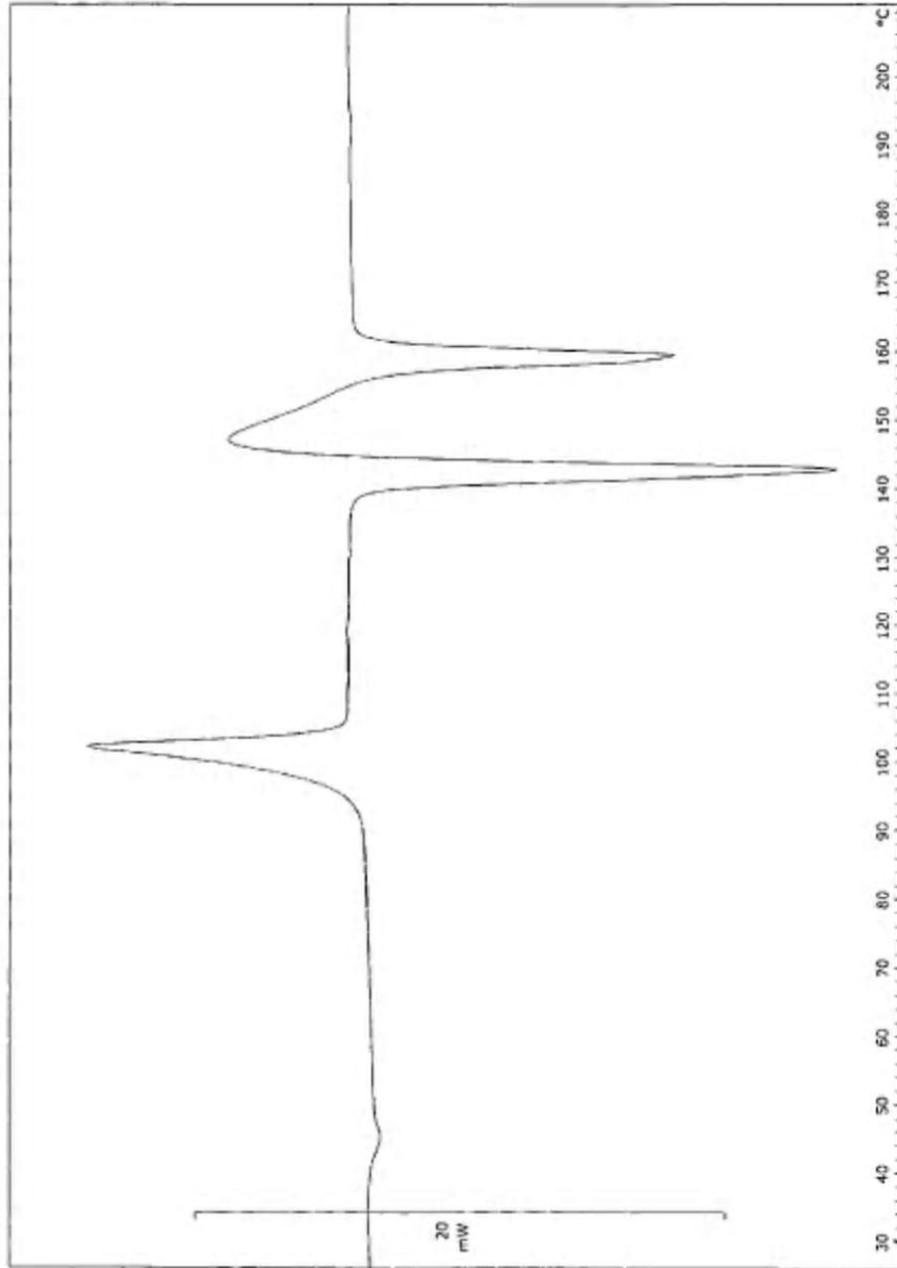


FIGURA 12. Trazo de CDB de la 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluorofenil)-1,1'-bifenil-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida amorfa con velocidad de calentamiento de 10 °C/minuto

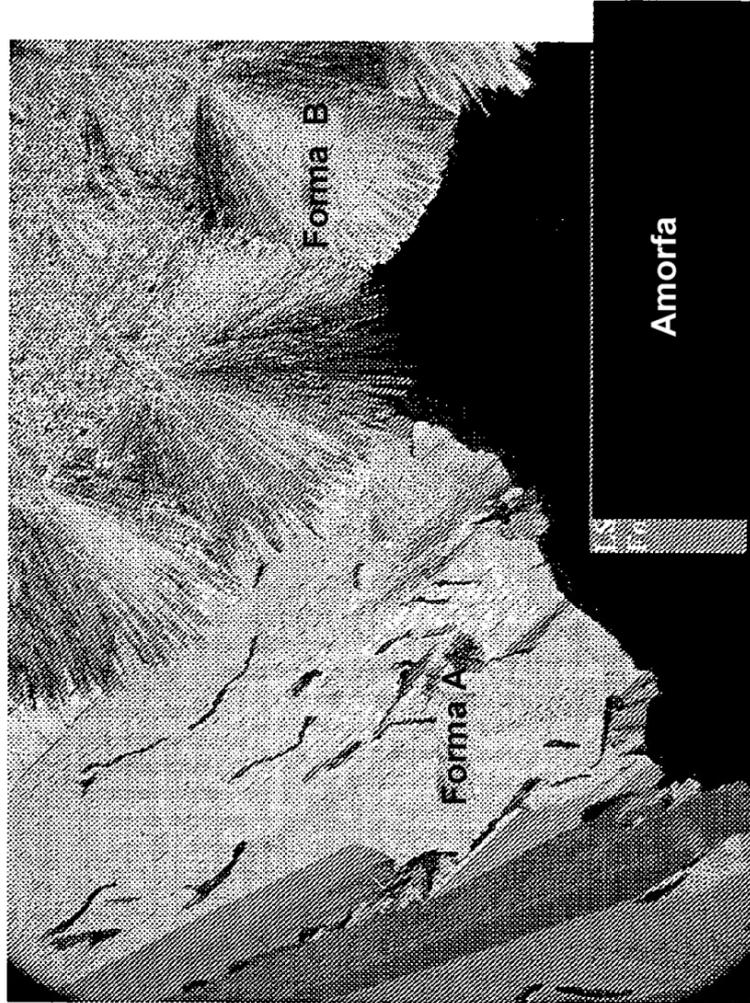


FIGURA 13: Micrografía de un experimento en platina caliente de la 3-(difluorometil)-1-metil-N-(3',4',5'-trifluoruro[1,1'-bifenil]-2-il)-1H-pirazol-4-carbocamida amorfá

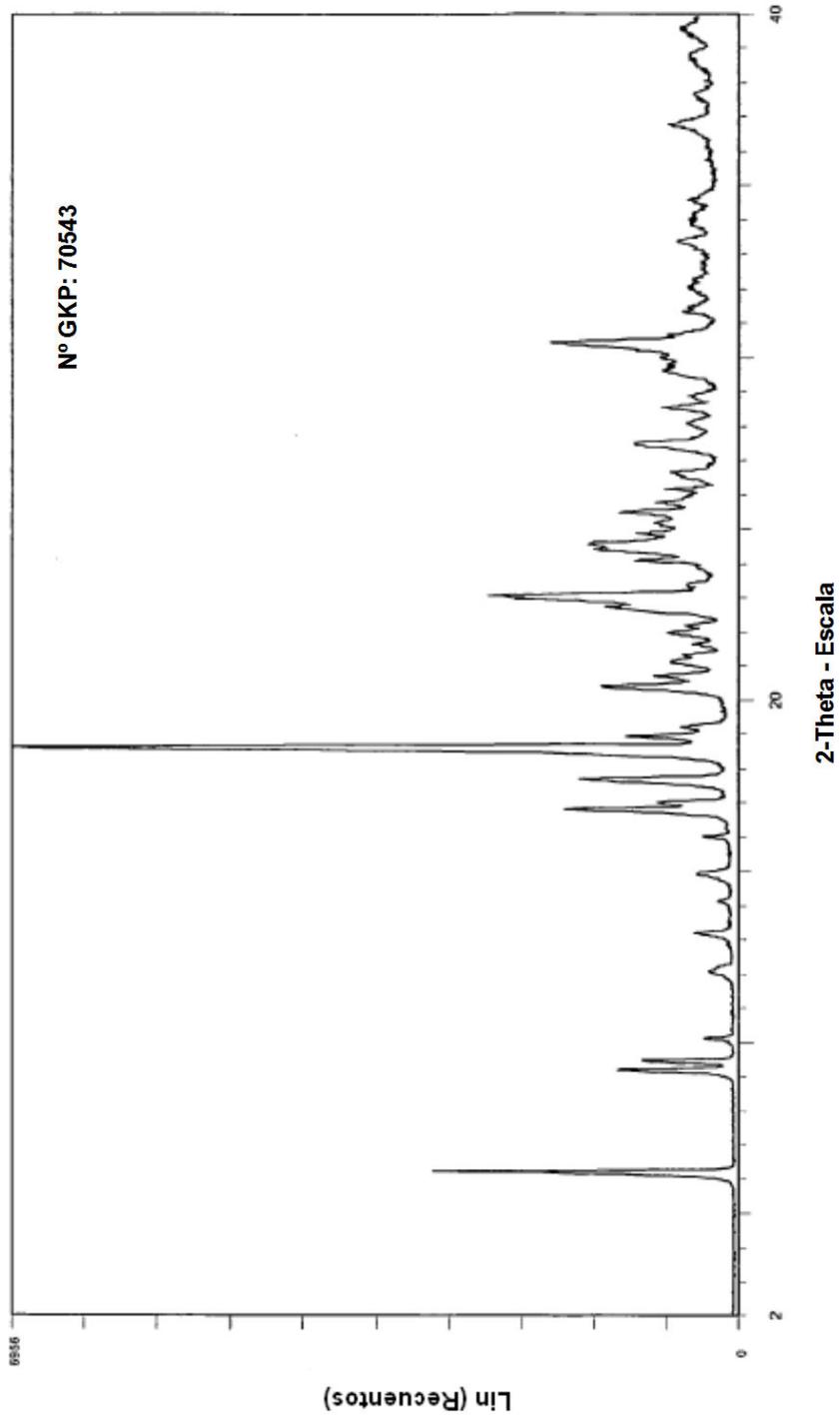


FIGURA 14. Diagrama de difracción de rayos X en polvo de una mezcla de forma A y forma B

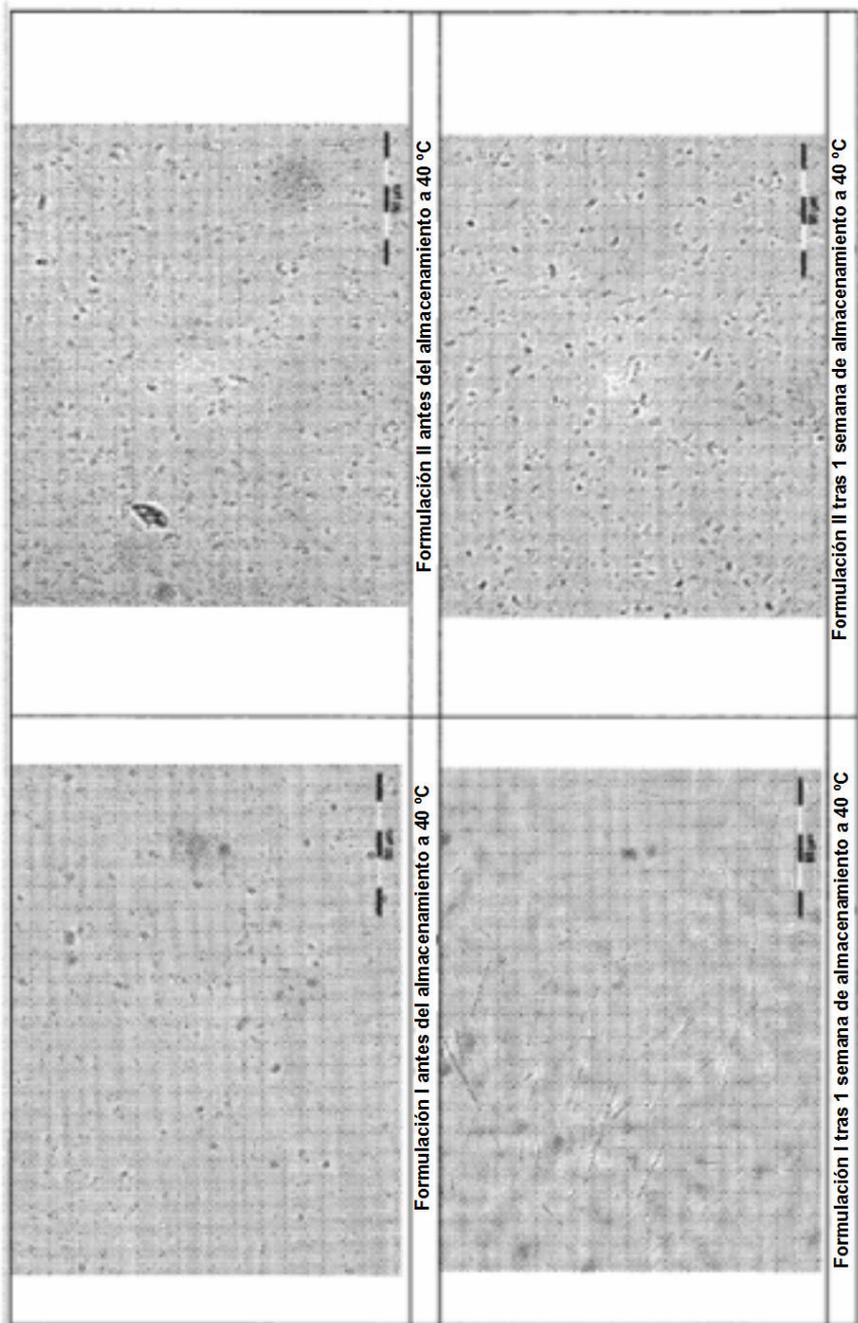


FIGURA 15. Micrografías de ensayos de estabilidad de formulaciones con forma A (formulación I) y forma B (formulación II)