

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 758**

51 Int. Cl.:

**C07D 215/22** (2006.01)

**A01N 47/06** (2006.01)

**A01P 7/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2011 E 11747310 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014 EP 2540709**

54 Título: **Forma cristalina estable de carbonato de 2-etil-3,7-dimetil-6-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinolin-4-il-metilo, método de producción de la misma, y composición química agrícola que contiene cristales de la misma**

30 Prioridad:

**23.02.2010 JP 2010037475**

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

**01.12.2014**

73 Titular/es:

**NIPPON KAYAKU CO., LTD. (50.0%)**

**11-2, Fujimi 1-chome Chiyoda-ku**

**Tokyo 102-8172, JP y**

**MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**TANIGAKIUCHI, KOUKI;**

**SEKIGUCHI, MIKIO;**

**HOTTA, HIROKI;**

**SHIMANO, SHIZUO;**

**MORIKAWA, AKINORI;**

**YAMAMOTO, KAZUMI;**

**NAKANISHI, NOZOMU;**

**MINOWA, NOBUTO y**

**WATANABE, TAKASHI**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 523 758 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

Forma cristalina estable de carbonato de 2-etil-3,7-dimetil-6-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinolin-4-il-metilo, método de producción de la misma, y composición química agrícola que contiene cristales de la misma

### Campo técnico

La presente invención se refiere a un cristal estabilizado de carbonato de 2-etil-3,7-dimetil-6-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinolin-4-il-metilo que tiene alta actividad insecticida y un proceso para producir el cristal. La presente invención también se refiere a una composición química agrícola que comprende el cristal estabilizado.

### Antecedentes técnicos

Cuando un cierto compuesto tiene dos o más estados cristalinos, estos diferentes estados cristalinos se llaman polimorfos cristalinos. Generalmente se sabe que, cuando existe polimorfismo cristalino, la transición de la forma cristalina se puede producir y, además, los polimorfos cristalinos (formas cristalinas) en el polimorfismo cristalino son diferentes entre sí en estabilidad y propiedades físicas.

La transición de la forma cristalina en los polimorfos cristalinos es un fenómeno que se encuentra con frecuencia, por ejemplo, en el secado, molido y almacenamiento en la industria química. La transición de la forma cristalina algunas veces produce problemas serios tal como consolidación, extensión del cristal, pulverización y generación de calor. En particular, en el campo de los productos químicos agrícolas, la transición de la forma cristalina después de la formulación algunas veces tiene un efecto significativo sobre las propiedades y calidad de los productos químicos agrícolas, por ejemplo, la eficacia de los productos químicos agrícolas y la estabilidad de almacenamiento de las formulaciones. Se han desarrollado formas cristalinas muy estables para evitar tales problemas.

Por ejemplo, el documento de patente 1 describe el polimorfismo cristalino de metazacloro que es un ingrediente activo para desherbar. Específicamente, una composición en suspensión acuosa que comprende un polimorfo cristalino (1A) obtenido mediante cristalización de ciclohexano o tolueno produce aglomeración y, consecuentemente, la composición se vuelve heterogénea y no pulverizable. Por otra parte, una composición en suspensión acuosa que comprende un polimorfo cristalino (1B) obtenido mediante cristalización en presencia de un solvente orgánico que es miscible con agua, polar e inerte no produce aglomeración y puede mantener buenas propiedades.

En el documento de patente 2, se evitan problemas tales como la consolidación y la generación de calor causados por la transición de fase sólida del cristal polimórfico de Quizalofop-P-etilo obteniendo cristales estabilizados. Además, en los documentos de patente 3 y 4, se mejora la eficacia de tifulzamida que es un ingrediente activo fungicida a través de la mejora en la elución de tifulzamida en agua mediante la transición de una forma cristaliza de tifulzamida.

El carbonato de 2-etil-3,7-dimetil-6-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinolin-4-il-metilo (de aquí en adelante denominado algunas veces simplemente "compuesto I") es un compuesto que tiene una alta actividad insecticida (documentos de patente 5 y 6). El compuesto I ejerce una alta actividad insecticida particularmente contra Lepidoptera, Hemiptera, Coleoptera, Acari, Hymenoptera, Orthoptera, Diptera y el orden Thysanoptera y se espera que sea útil como un ingrediente activo para insecticidas agrícolas y hortícolas. Hasta ahora, no se ha descrito ningún cristal del compuesto I que tuviera alta estabilidad fisicoquímica.

### Documentos del estado de la técnica

#### Documentos de patente

Documento de patente 1: Solicitud de patente japonesa accesible al público No. 66671/1991  
 Documento de patente 2: Solicitud de patente japonesa accesible al público No. 114707/2001  
 Documento de patente 3: Solicitud de patente japonesa accesible al público No. 227538/1997  
 Documento de patente 4: Solicitud de patente japonesa accesible al público No. 1476/1998  
 Documento de patente 5: WO 2006/013896  
 Documento de patente 6: WO 2010/007964

### Compendio de la invención

#### Problemas que se van a resolver mediante la invención

Cuando se prepara una formulación química agrícola que comprende el compuesto I al poner el compuesto I que tiene una alta actividad insecticida como ingrediente activo para productos químicos agrícolas en uso práctico, se debe proporcionar una sustancia original del compuesto I que puede realizar la preparación de formulaciones que tienen alta estabilidad de almacenamiento. En particular, cuando se formula el compuesto I en una forma de

dosificación que contiene cristales de un ingrediente activo para productos químicos agrícolas, por ejemplo, polvos, gránulos y polvos humedecibles, existe una posibilidad de que la calidad de las formulaciones químicas agrícolas disminuya por la transición de la forma cristalina durante el almacenamiento de las formulaciones.

- 5 Según esto, un objeto de la presente invención es proporcionar un cristal del compuesto I que no experimente un cambio en las propiedades cristalinas producido por la transición de la forma cristalina en condiciones de almacenamiento, un proceso para producir un cristal estabilizado del compuesto I, y una composición química agrícola que tiene una alta estabilidad de almacenamiento.

10 Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han encontrado que los compuestos I cristalinos que tienen propiedades fisicoquímicas estables (de aquí en adelante algunas veces denominado simplemente como "forma cristalina B") se obtienen disolviendo un producto de aislamiento del compuesto I en un solvente y precipitando los cristales del compuesto I a una temperatura de 40°C o por encima desde la solución. Los presentes inventores también han encontrado que las formulaciones químicas agrícolas que comprenden la forma cristalina B pueden experimentar poco deterioro en calidad durante el almacenamiento, es decir, en consolidación y extensión de cristales del compuesto I y una disminución en la eficacia debido a la consolidación y extensión del cristal. La presente invención se ha hecho basándose en tal descubrimiento.

20 La presente invención se resumirá a continuación.

- (1) Un cristal de carbonato de 2-etil-3,7-dimetil-6-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinolin-4-il-metilo que muestra picos de difracción a al menos los siguientes ángulos de difracción (2θ) determinados por difracción de rayos X de polvo:

25

Ángulo de difracción (2θ)
5,3±0,2°
6,9±0,2°
8,5±0,2°
10,0±0,2°
10,3±0,2°
11,3±0,2°
20,3±0,2°
21,0±0,2°

- (2) El cristal de carbonato de 2-etil-3,7-dimetil-6-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinolin-4-il-metilo según (1), que muestra además picos de difracción en los siguientes ángulos de difracción (2θ) determinados por difracción de rayos X de polvo:

30

Ángulo de difracción (2θ)
12,2±0,2°
16,6±0,2°
17,1±0,2°
18,4±0,2°
22,5±0,2°

- (3) Un proceso para producir el cristal según (1) o (2), el proceso comprende precipitar cristales de una solución en alcohol de carbonato de 2-etil-3,7-dimetil-6-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinolin-4-il-metilo a una temperatura de 40°C o por encima.

- 35 (4) Un proceso para producir el cristal según (1) o (2), el proceso comprende añadir agua a una solución en alcohol de carbonato de 2-etil-3,7-dimetil-6-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinolin-4-il-metilo y precipitar cristales de la misma a una temperatura de 40°C o por encima.

- 40 (5) Una composición química agrícola que comprende el cristal según (1) o (2) como un ingrediente activo.

(6) La composición química agrícola según (5), que comprende además un tensioactivo y agua.

- 45 (7) La composición química agrícola según (5), que comprende además un tensioactivo y un soporte sólido.

El cristal según la presente invención tiene alta estabilidad fisicoquímica y puede evitar fenómenos tales como extensión de cristales, consolidación y aglomeración del compuesto I en condiciones de almacenamiento en un estado cristalino. Según esto, la presente invención puede proporcionar ventajosamente formulaciones químicas agrícolas del compuesto I que pueden evitar un fenómeno de transición de forma cristalina de un ingrediente activo y son muy estables en propiedades de formulación en un estado almacenado y actividad insecticida.

50

**Breve descripción de las figuras**

[Figura 1] La figura 1 es un diagrama de difracción de rayos X de polvo de la forma cristalina B del compuesto I.

5 [Figura 2] La figura 2 es un gráfico analítico de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina B del compuesto I.

[Figura 3] La figura 3 es un diagrama de difracción de rayos X de polvo de la forma cristalina A del compuesto I.

10 [Figura 4] La figura 4 es un gráfico analítico de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina A del compuesto I.

[Figura 5] La figura 5 es un fotografía de una imagen microscópica (1500 veces) de un estado cristalino del ejemplo 2 (forma cristalina B) antes del almacenamiento en el ejemplo de prueba 1.

15 [Figura 6] La figura 6 es un fotografía de una imagen microscópica (1500 veces) de un estado cristalino del ejemplo comparativo 1 (forma cristalina A) antes del almacenamiento en el ejemplo de prueba 1.

20 [Figura 7] La figura 7 es un fotografía de una imagen microscópica (1500 veces) de un estado cristalino del ejemplo 2 (forma cristalina B) después del almacenamiento en el ejemplo de prueba 1.

[Figura 8] La figura 8 es un fotografía de una imagen microscópica (1500 veces) de un estado cristalino del ejemplo comparativo 1 (forma cristalina A) después del almacenamiento en el ejemplo de prueba 1.

**25 Descripción detallada de la invención**

El cristal (forma cristalina B del compuesto I) según la presente invención se caracteriza por mostrar un patrón de picos de difracción mostrado en la figura 1 determinado por difracción de rayos X de polvo. Es decir, la forma cristalina B del compuesto I muestra picos a  $2\theta = 5,3^\circ, 6,9^\circ, 8,5^\circ, 10,0^\circ, 10,3^\circ, 11,3^\circ, 20,3^\circ$  y  $21,0^\circ$  con una intensidad relativa de no menos del 15% determinada asumiendo que la intensidad de pico a  $2\theta = 21,0^\circ$  es 100. La forma cristalina B del compuesto I muestra además picos a  $2\theta = 5,3^\circ, 6,9^\circ, 8,5^\circ, 10,0^\circ, 10,3^\circ, 11,3^\circ, 12,2^\circ, 16,6^\circ, 17,1^\circ, 18,4^\circ, 20,3^\circ, 21,0^\circ$  y  $22,5^\circ$  con una intensidad relativa de no menos del 10% determinada asumiendo que la intensidad de pico a  $2\theta = 21,0^\circ$  es 100. El pico de difracción obtenido por la difracción de rayos X de polvo incluye un intervalo de error de  $\pm 0,2^\circ$  atribuible a los aparatos de medida, medios de análisis y otras razones.

Además, la forma cristalina B del compuesto I se caracteriza por mostrar un gráfico analítico mostrado en la figura 2 determinado por calorimetría diferencial de barrido (DSC). Es decir, la forma cristalina B del compuesto I se caracteriza por mostrar un pico endotérmico a alrededor de  $117,8^\circ\text{C}$  y no mostrar ningún otro pico endotérmico.

Por otra parte, el documento WO 2006/013896 divulga el compuesto I pero no describe la cristalinidad del producto de aislamiento y, por tanto, las propiedades del cristal no se han clarificado hasta ahora. Se analizó la cristalinidad del producto de aislamiento del compuesto I obtenido mediante un proceso descrito en el documento del estado de la técnica. Como resultado, se encontró que se obtuvo un patrón de difracción mostrado en la figura 3 por difracción de rayos X de polvo. Un cristal aislado del compuesto I obtenido según el documento WO 2006/013896 (de aquí en adelante denominado simplemente "forma cristalina A") cuando se analizó por difracción de rayos X de polvo mostró picos a  $2\theta = 6,9^\circ, 10,4^\circ, 19,1^\circ, 23,5^\circ, 24,3^\circ, 25,0^\circ$ , y  $25,5^\circ$  con una intensidad relativa de no menos del 15% determinada asumiendo que la intensidad de pico a  $2\theta = 19,1^\circ$  era 100. Además, la forma cristalina A del compuesto I mostró picos  $2\theta = 6,9^\circ, 10,4^\circ, 13,1^\circ, 19,1^\circ, 20,9^\circ, 23,5^\circ, 24,3^\circ, 25,0^\circ$ , y  $25,5^\circ$  con una intensidad relativa de no menos del 10% determinada asumiendo que la intensidad de pico a  $2\theta = 19,1^\circ$  era 100. El pico de difracción obtenido por la difracción de rayos X de polvo incluye un intervalo de error de  $\pm 0,2^\circ$  atribuible a los aparatos de medida, medios de análisis y otras razones.

La forma cristalina A del compuesto I se caracteriza por mostrar un gráfico analítico mostrado en la figura 4 determinado por calorimetría diferencial de barrido (DSC). Es decir, la forma cristalina A del compuesto I mostró un pico endotérmico a alrededor de  $108,1^\circ\text{C}$  y además a alrededor de  $117,2^\circ\text{C}$ .

La forma cristalina B del compuesto I según la presente invención y la forma cristalina A descrita en el documento WO 2006/013896 son diferentes entre sí en un patrón de picos de difracción determinado por difracción de rayos X de polvo y en un patrón de picos endotérmicos determinado por calorimetría diferencial de barrido (DSC).

Los resultados de la medida por difracción de rayos X de polvo para la forma cristalina B y la forma cristalina A del compuesto I son las obtenidas por análisis en las siguientes condiciones de medida.

Los datos de difracción de rayos X de la forma cristalina B se obtuvieron por medida con un aparato de difracción de rayos X de tipo placa de imagenología (R-AXIS VII fabricado por Rigaku Industrial Corporation) usando una radiación de  $\text{Cu-K}\alpha$  (50 kV, 100 mA,  $\lambda = 1,5418$  angstroms). Específicamente, la muestra se empaquetó en un

capilar de vidrio con un diámetro interno de 0,7 mm, y se tomaron seis en total de las imágenes de difracción en condiciones de una longitud de cámara de 300 mm, separación de 30 grados de oscilación, y un tiempo de exposición de 45 minutos para recoger datos.

5 Los datos de difracción de rayos X de la forma cristalina A se obtuvieron por medida con un aparato de difracción de rayos X de tipo placa de imagenología (R-AXIS VII fabricado por Rigaku Industrial Corporation) usando una radiación de Cu-K $\alpha$  (50 kV, 100 mA,  $\lambda = 1,5418$  angstroms). Específicamente, la muestra se empaquetó en un capilar de vidrio con un diámetro interno de 0,7 mm, y se tomaron seis en total de las imágenes de difracción en condiciones de una longitud de cámara de 300 mm, separación de 45 grados de oscilación, y un tiempo de exposición de 90 minutos para recoger datos.

10 La integración del contorno de las imágenes de difracción se realizó con software R-AXIS Display (Rigaku) (intervalo de integración: de 45 a 135 grados). La intensidad relativa de las intensidades integradas se calculó asumiendo que la intensidad integrada máxima era 100 y se representó frente al ángulo de difracción  $2\theta$  para preparar un patrón de difracción.

15 El cristal según la presente invención (forma cristalina B del compuesto I) se puede preparar precipitando cristales del compuesto I de una solución del compuesto I mientras se mantiene la temperatura a 40°C o por encima. Específicamente, la forma cristalina B del compuesto I según la presente invención se puede preparar añadiendo un primer solvente que es un solvente soluble adecuado para el compuesto I, calentando la mezcla para preparar la solución del compuesto I, añadiendo un segundo solvente a la solución calentada, y precipitando los cristales mientras se mantiene la temperatura dentro de un tanque de cristalización a 40°C o por encima.

20 La forma cristalina B del compuesto I se puede preparar específicamente como sigue. Es decir, el compuesto I se disuelve en un primer solvente, y la solución se calienta para preparar una solución de compuesto I calentada. Alternativamente, también se puede adoptar un método en el que se añade un primer solvente, la mezcla se calienta para la disolución para preparar una solución de compuesto I calentada. La forma cristalina B se puede producir mezclando opcionalmente la solución del compuesto I calentada con el primer solvente, añadiendo y mezclando un segundo solvente en el que la solubilidad del compuesto I es menor que la solubilidad en el primer solvente, y precipitando los cristales. Para precipitar selectivamente la forma cristalina B, preferiblemente, se lleva a cabo un proceso de precipitación de cristales del compuesto I en condiciones calentadas. La temperatura de calentamiento se puede ajustar a una temperatura por encima de la temperatura ambiente. Más preferiblemente, el proceso de cristalización se mantiene a una temperatura de 40°C o por encima. Aún más preferiblemente, el proceso de cristalización se regula a una temperatura de 45°C o por encima. Para regular exactamente la temperatura en el paso de cristalización, preferiblemente, al añadir el segundo solvente a la solución de compuesto I, el interior del sistema de cristalización se agita a fondo previamente. La velocidad de adición del segundo solvente a la solución de compuesto I, la temperatura del solvente, la cantidad del solvente, y la velocidad de agitación y similares no están particularmente limitados siempre que se pueda llevar a cabo la cristalización deseada.

25 Respecto al calentamiento referido en el presente documento, la temperatura superior puede ser el punto de ebullición del primer solvente. En la preparación de la solución de compuesto I calentada en este método de preparación, preferiblemente, el compuesto I está en un estado disuelto a reflujo con calentamiento. Los métodos para regular la temperatura en el proceso de cristalización incluyen un método en el que un segundo solvente se añade a una solución del compuesto I precalentada a 40°C o por encima con agitación y el interior del tanque de cristalización se mantiene a una temperatura de 40°C o por encima utilizando la temperatura ambiente sin calentamiento y un método en el que se añade un segundo solvente mientras se calienta continuamente el interior de un tanque de precipitación, o un método en el que se añade un segundo solvente precalentado a una temperatura de 40°C o por encima a la solución de compuesto I precalentada a 40°C o por encima. En el proceso de cristalización, el paso de calentamiento no está particularmente limitado siempre que la temperatura esté regulada a una temperatura de 40°C o por encima.

30 La solución de compuesto I preparada por el compuesto I y un primer solvente se puede precalentar a 40°C o por encima. Preferiblemente, la solución está en un estado completamente disuelto a reflujo con el primer solvente mientras se calienta. Más preferiblemente, la solución es una solución muy concentrada del compuesto I a reflujo mientras se calienta. En particular preferiblemente, la solución es una solución de compuesto I que tiene una concentración regulada cercana a la solubilidad de saturación a reflujo mientras se calienta. Por ejemplo, la solución calentada se puede preparar mediante un paso de añadir, al compuesto I, un solvente en una cantidad de 1 a 5 veces en volumen, preferiblemente de 1 a 2 veces en volumen, la cantidad mínima que puede disolver completamente el compuesto I en el punto de ebullición del primer solvente, y agitar la mezcla con calentamiento para disolver el compuesto I. El segundo solvente en una cantidad de 0,1 a 10 veces en volumen, preferiblemente de 0,3 a 3 veces en volumen, la cantidad del primer solvente se puede añadir a la solución calentada del compuesto I para la cristalización. En este caso, en el proceso de cristalización, se puede precipitar selectivamente la forma cristalina B del compuesto I regulando la temperatura dentro del tanque de cristalización a una temperatura de 40°C o por encima.

65

Además, se puede fomentar el crecimiento de cristales sin un cambio en la forma cristalina de la forma cristalina B agitando continuamente después de la precipitación de la forma cristalina B mientras se calienta la suspensión de cristalización durante unas pocas horas. La forma cristalina B obtenida mediante el paso de agitación de la suspensión de cristalización con calentamiento es muy filtrable y tiene una densidad aparente alta y por tanto no es voluminosa, lo que produce una ventaja de excelente manejabilidad.

La forma cristalina B del compuesto I según la presente invención se puede obtener filtrando la suspensión de forma cristalina B del compuesto I obtenida de esta manera para recoger cristales húmedos y secar los cristales húmedos. La estabilidad fisicoquímica de la forma cristalina B del compuesto I es tan alta que las condiciones para el paso de secado después de la recogida de los cristales no están particularmente limitadas y se puede adoptar cualquier paso de secado y condiciones de secado. Específicamente, se pueden aplicar un método de secado con calor, un método de secado al vacío, o un método de secado al vacío con calor.

El primer solvente usado en la presente invención no está particularmente limitado siempre que el solvente sea inerte al compuesto I y pueda disolver el compuesto I. Los solventes que pueden disolver el compuesto I pueden ser uno de o un solvente mezcla compuesto de dos o más de alcoholes, cetonas, éteres, acetales, ésteres, nitrilos, N-alquilpirrolidona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, hidrocarburos aromáticos, e hidrocarburos halogenados. En el solvente que puede disolver el compuesto I, se pueden mencionar alcoholes como solventes preferidos como el primer solvente para obtener la forma cristalina B del compuesto I según la presente invención cuando se consideran la solubilidad del compuesto I, la operación del paso de cristalización, y la operación del paso de aislamiento. El uso de alcoholes, es decir, grupos hidrocarburos saturados acíclicos en lo que uno o más grupos hidroxilo se han sustituido, es más preferido. Los alcoholes incluyen metanol, etanol, 1-propanol, alcohol isopropílico, butanol, etilenglicol, 1,3-butanodiol, 1,4-butanodiol, glicerina, propilenglicol, etilenglicol diglicidil éter, etilenglicol monometil éter, etilenglicol monoetil éter, glicerina 1,3-dimetil éter, dietilenglicol, dietilenglicol monoetil éter, dipropilenglicol monometil éter, y 1,5-pentanodiol. Los solventes particularmente preferidos incluyen metanol, etanol, 1-propanol y alcohol isopropílico. Se puede usar uno de o un solvente mezcla compuesto de dos o más de ellos.

La cantidad del primer solvente usada se puede ajustar adecuadamente. La solución del compuesto I en el primer solvente es preferiblemente una solución muy concentrada desde el punto de vista de la operación del paso de precipitación del cristal y es más preferiblemente una solución saturada del compuesto I. Además, la cantidad del primer solvente es más preferiblemente una que puede permitir que se prepare una solución saturada del compuesto I en el punto de ebullición del primer solvente, y es aún más preferiblemente una que puede permitir que el compuesto I se disuelva completamente a reflujo mientras se calienta. Específicamente, la cantidad del primer solvente usado es de 1 a 20 veces en peso la cantidad del compuesto I.

Los solventes adecuados como el segundo solvente que fomenta la cristalización en la presente invención no están particularmente limitados siempre que sean inertes al compuesto I, disuelvan el compuesto I en baja solubilidad, y sean miscibles con el primer solvente a cualquier proporción. Según esto, un segundo solvente adecuado se debe seleccionar basándose en una relación de compatibilidad entre el primer solvente y el segundo solvente. Cuando se aplica un alcohol que es preferible como el primer solvente, un segundo solvente adecuado es agua. El agua puede ser agua purificada o agua que contiene sal que contiene una sal inorgánica o una sal orgánica adecuada. Las sales incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, cloruro de amonio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, sulfato de sodio, sulfato de magnesio, fosfato de sodio, y fosfato de potasio. Estas sales se usan en un estado que son inertes al compuesto I y la mezcla del primer solvente con el segundo solvente no da sal.

El segundo solvente se puede añadir en una cantidad lo suficientemente grande para precipitar cristales del compuesto I de la solución de compuesto I. Por ejemplo, el segundo solvente se puede usar en una cantidad de 0,1 a 10 veces en volumen, preferiblemente de 0,3 a 3 veces en volumen, la cantidad del primer solvente.

La forma cristalina A del compuesto I se puede sintetizar y aislar según un método para sintetizar derivados de quinolina descrito en un folleto de la Publicación Internacional WO2006/013896. La forma cristalina A del compuesto I se puede preparar selectivamente disolviendo la forma cristalina A del compuesto I, que se ha aislado mediante una reacción para sintetizar el compuesto I, en solvente dimetilacetamida a temperatura ambiente, echando la solución de compuesto I en agua mantenida a una temperatura igual a o por debajo de la temperatura ambiente, por ejemplo, agua helada para precipitar cristales del compuesto I, y filtrar la solución para aislar los cristales.

La forma cristalina B del compuesto I en la presente invención tiene una alta estabilidad fisicoquímica y no produce fenómenos desfavorables tal como extensión de cristales, consolidación y aglomeración en condiciones de almacenamiento en un estado cristalino. Según esto, las composiciones químicas agrícolas que comprenden la forma cristalina B del compuesto I como un ingrediente activo están libres de un fenómeno de transición de forma cristalina de un ingrediente activo y por tanto poseen alta estabilidad de propiedades como formulaciones y alta retención de actividad insecticida en un estado almacenado. La forma de las formulaciones de las composiciones químicas agrícolas que comprenden la forma cristalina B del compuesto I como un ingrediente activo no está particularmente limitada. En una forma de formulación en la que el cristal del ingrediente activo se mantiene en la

- formulación, la formulación ejerce un efecto de formulación ventajoso en virtud de las propiedades fisicoquímicas de la forma cristalina B del compuesto I. Según esto, esta forma es preferida. Las formas de formulación adecuadas incluyen polvos, polvos humedecibles, polvos dispersables en agua granulares, gránulos finos, y suspensiones acuosas. Estas formas se pueden formular por métodos generales respectivos. Cualquier aditivo diferente de la forma cristalina B del compuesto I añadido a la composición química agrícola según la presente invención se puede usar sin limitación particular siempre que la estabilidad del compuesto I no se sacrifique, y se pueden usar soportes sólidos, tensioactivos y otros adyuvantes dependiendo de la forma de formulación.
- Por ejemplo, la forma cristalina B del compuesto I se puede mezclar con soportes sólidos y opcionalmente otros aditivos y formular en polvos, polvos humedecibles, polvos dispersables en agua granulares y gránulos finos por métodos convencionales. Además, la forma cristalina B del compuesto I se puede mezclar con un tensioactivo y un solvente (por ejemplo, agua) y opcionalmente otros aditivos y formular en suspensiones acuosas por métodos convencionales.
- Los soportes sólidos utilizables en el presente documento incluyen, por ejemplo, talco, bentonita, arcilla, caolín, tierra de diatomeas, vermiculita, carbono blanco, carbonato de sodio, arcilla ácida, arena de sílice, piedra de sílice, zeolita, atapulgita, pumita, sulfato de amonio, sulfato de sodio, urea, cloruro de potasio, cloruro de sodio, celulosa cristalina, carboximetilcelulosa y goma xantana.
- Los tensioactivos no iónicos y/o aniónicos son aplicables como el tensioactivo. Los tensioactivos no iónicos utilizables en la presente invención incluyen polioxietileno alquil éteres, polioxietileno estirilfenil éteres, ésteres alquílicos de polioxietileno, polímeros de polioxietileno fenil éter, polioxietileno alquilenarilfenil éteres, copolímeros en bloque de polioxietileno y polioxipropileno, aceites de ricino polioxietilenados, aceites de ricino hidrogenados polioxietilenados, monoestearatos de glicerilo, y diestearatos de glicerilo. Los tensioactivos aniónico incluyen sulfato de polioxietileno estirilfenil éter, sulfato de lignina, sulfonatos de arilalquilo, alquilnaftalenosulfonatos, policarboxilatos, sulfatos y fosfatos de polioxietileno poliestirilfenil éter. Los tensioactivos no iónicos y aniónicos son están limitados a los mismos siempre que la estabilidad del ingrediente activo del ingrediente agrícola no se sacrifique. En la presente invención, se puede usar uno de o una combinación de dos o más tensioactivos seleccionados en el grupo que consiste en estos tensioactivos no iónicos y aniónicos.
- Otros adyuvantes para preparaciones incluyen aditivos antisedimentantes y agentes anticongelantes. Los aditivos antisedimentantes incluyen, pero no están limitados a, bentonita, esmectita, goma xantana, celulosa cristalina, y carboximetilcelulosa. Se puede usar uno de o una combinación de dos o más de ellos.
- Los agentes anticongelantes incluyen, pero no están limitados a, etilenglicol, propilenglicol, glicerina, dietilenglicol, y polietilenglicol. Se puede usar uno de o una combinación de dos o más de ellos.
- La composición química agrícola según la presente invención se puede usar como una mezcla o en una combinación con, por ejemplo, otros insecticidas, fungicidas, acaricidas, herbicidas, agentes reguladores del crecimiento de plantas o fertilizantes. Los agentes que se pueden mezclar o usar en combinación incluyen los descritos, por ejemplo, en The Pesticide Manual, 13<sup>a</sup> edición, publicada por The British Crop Protection Council y SHIBUYA INDEX, la 14<sup>a</sup> edición, 2009, publicada por SHIBUYA INDEX RESEARCH GROUP.
- Más específicamente, los ejemplos de insecticidas incluyen compuestos de éster fosfórico orgánicos tales como acefato, diclorvos, EPN, fenitorotion, fenamifos, protiofos, profenofos, piraclofos, clorpirifos-metilo, y diazinón; compuestos de carbamato tales como metomil, tiodicarb, aldicarb, oxamil, propoxur, carbaril, fenobucarb, etiofencarb, fenotiocarb, pirimicarb, carbofurano, y benfuracarb; derivados de nereistoxina tales como cartap y tiociclam; compuestos organoclorados tales como dicofol y tetradifón; compuestos piretroides tales como permetrina, teflutrina, cipermetrina, deltametrina, cihalotrina, fenvalerato, fluvalinato, etofenprox, y silafluofeno; compuestos de benzoilurea tales como diflubenzurón, teflubenzurón, flufenoxurón, y clorfluazurón; y compuesto similares a la hormona juvenil tales como metopreno. Otros insecticidas incluyen compuestos tales buprofezina, hexitiazox, clordimeform, piridabeno, amitraz, fenpiroximato, pirimidifeno, tebufenpirad, fluacripirim, acequinocil, fipronil, etoxazol, imidacloprid, clotianidina, pimetrozina, bifenazato, espiroclifeno, clorfenapir, piriproxifeno, indoxacarb, piridilil, o espinosad, avermectina, milbemicina, compuestos organometálicos y compuestos dinitro. Además, los insecticidas agrícolas y hortícolas según la presente invención también se pueden usar como una mezcla o en una combinación con pesticidas microbianos tal como formulaciones de BT y agentes víricos patológicos de insectos.
- Los fungicidas utilizables en el presente documento incluyen, por ejemplo, compuestos de estrobilrina tal como azoxistrobina, kresoxim-metilo, y trifloxistrobina; compuestos de anilinoimidazolidinona tales como mepanipirim, pirimetanil, y ciprodinil; compuestos azoles tales como triadimefón, bitertanol, triflumizol, etaconazol, propiconazol, penconazol, flusilazol, miclobutanil, ciproconazol, tebuconazol, hexaconazol, procloraz, y simeconazol; compuestos de quinoxalina tales como quinometionato; compuestos de ditiocarbamato tales como maneb, zineb, mancozeb, policarbamato, y propineb; compuestos de fenilcarbamato tales como dietofencarb; compuestos organoclorados tales como clorotoloniol y quintozeno; compuestos de bencimidazol tales como benomil, tiofanato-metilo, y carbendazol; compuestos de fenilamida tales como metalaxil, oxadixil, ofurasa, benalaxil, furalaxil, y ciprofuram; compuestos de ácido sulfénico tales como diclofluanid; compuestos de cobre tales como hidróxido de cobre y

oxiquinolona-cobre; compuestos de isoxazol tal como hidroxisoxazol; compuestos organofosforados tales como fosetil-aluminio y tolclofos-metilo; compuestos de N-halogenotioalquilo tales como captan, captafol, y folpet; compuestos de dicarboximidina tales como procimidona, iprodiona, y vinclozolina; compuestos de benzanilida tales como flutolanil y mepronil; compuestos de morfolina tales como fenpropimorfo y dimetomorfo; compuestos de organotina tales como hidróxido de fentina, y acetato de fentina; y compuestos de cianopirrol tales como fludioxonil y fenpiclonil. Otros fungicidas incluyen ftalida, fluazinam, cimoxanil, triforina, pirifenox, fenarimol, fenpropidina, pencicurón, ciazofamid, iprovalicarb, y bentiavalicarb-isopropilo.

Las composiciones químicas agrícolas que comprenden la forma cristalina B del compuesto I obtenida según la presente invención son ventajosas sobre las composiciones químicas agrícolas que comprenden la forma cristalina A en que la estabilidad de almacenamiento mejora, la elongación de cristales se inhibe significativamente, y los fenómenos desfavorables tales como eficacia disminuida debido a la elongación de cristales y consolidación de la composición química agrícola no se observan.

## Ejemplos

La presente invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplo de referencia, ejemplos y ejemplo comparativo, y el efecto de la presente invención se ilustra mediante los ejemplos de prueba. Sin embargo, se debe indicar que la presente invención no está limitada a estos ejemplos.

### Instrumento analítico y condiciones de medida

El instrumento analítico y las condiciones de medida para la medida de difracción de rayos X de polvo del ejemplo de referencia y el ejemplo 1 son como sigue. Los datos de difracción de rayos X de la forma cristalina A se obtuvieron por medida con un aparato de difracción de rayos X de tipo placa de imagenología (R-AXIS VII fabricado por Rigaku Industrial Corporation) usando una radiación de Cu-K $\alpha$  (50 kV, 100 mA,  $\lambda = 1,5418$  angstroms). Específicamente, la muestra se empaquetó en un capilar de vidrio con un diámetro interno de 0,7 mm, y se tomaron seis en total de las imágenes de difracción en condiciones de una longitud de cámara de 300 mm, separación de 45 grados de oscilación, y un tiempo de exposición de 90 minutos para recoger datos.

Los datos de difracción de rayos X de la forma cristalina B se obtuvieron por medida con un aparato de difracción de rayos X de tipo placa de imagenología (R-AXIS VII fabricado por Rigaku Industrial Corporation) usando una radiación de Cu-K $\alpha$  (50 kV, 100 mA,  $\lambda = 1,5418$  angstroms). Específicamente, la muestra se empaquetó en un capilar de vidrio con un diámetro interno de 0,7 mm, y se tomaron seis en total de las imágenes de difracción en condiciones de una longitud de cámara de 300 mm, separación de 30 grados de oscilación, y un tiempo de exposición de 45 minutos para recoger datos.

La integración del contorno de las imágenes de difracción se realizó con software R-AXIS Display (Rigaku) (intervalo de integración: de 45 a 135 grados). La intensidad relativa de las intensidades integradas se calculó asumiendo que la intensidad integrada máxima era 100 y se representó frente al ángulo de difracción  $2\theta$  para preparar un patrón de difracción.

### Ejemplo de referencia: Preparación de la forma cristalina A del compuesto I

Se cargaron dimetilformamida (980 ml) y 98 g de carbonato de 2-etil-3,7-dimetil-6-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinolin-4(1H)-ona sintetizada según un proceso descrito en el documento WO 2006/013896 en una atmósfera de nitrógeno en un matraz de vidrio (volumen: 2000 ml) equipado con un agitador, un termómetro, un condensador de reflujo y un tubo de cloruro de calcio, y la mezcla se enfrió a 15°C. Se añadió hidruro de sodio (55%, 18,2 g) gota a gota a la misma, y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió cloroformiato de metilo (32,1 g) gota a gota a la misma, y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se echó en 5 l de agua helada en un envase de plástico de 10 l y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido precipitado se recogió por filtración mediante un filtro de succión y se lavó con n-hexano y agua. El sólido se secó a presión reducida para dar 103,3 g (rendimiento del 91,4%) del compuesto I (carbonato de 2-etil-3,7-dimetil-6-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinolin-4-il-metilo) (forma cristalina A). El producto así obtenido se identificó como el compuesto I de los siguientes datos espectrales.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,38 (t, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,01 (q, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,97 (d, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,94 (s, 1H)

Un patrón de difracción obtenido por difracción de rayos X de polvo del compuesto I (forma cristalina A) se muestra en la figura 3. El compuesto I (forma cristalina A) mostró picos a  $2\theta = 6,94^\circ, 10,41^\circ, 19,13^\circ, 23,54^\circ, 24,32^\circ, 24,95^\circ, \text{ y } 25,46^\circ$  con una intensidad relativa de no menos del 15% determinado sumiendo que la intensidad de pico a  $2\theta = 19,13^\circ$  era 100 y mostró picos  $2\theta = 6,94^\circ, 10,41^\circ, 13,05^\circ, 19,13^\circ, 20,90^\circ, 23,54^\circ, 24,32^\circ, 24,95^\circ \text{ y } 25,46^\circ$  con una intensidad relativa de no menos del 10%.

El compuesto I (forma cristalina A) se analizó por calorimetría diferencial de barrido (DSC), y un gráfico de los resultados obtenidos se muestra en la figura 4. El compuesto I (forma cristalina A) mostró picos endotérmicos a aproximadamente 108,1°C y 117,2°C.

#### 5 Ejemplo 1: Preparación de la forma cristalina B del compuesto I

La forma A del cristal del compuesto I (148,8 g) obtenido en el ejemplo de referencia y 1200 ml de metanol se añadieron a un matraz de cuatro cuellos de 3000 ml equipado con un agitador, un tubo de refrigeración, un embudo de caída, y un termómetro. La solución mezclada se calentó a reflujo hasta disolver completamente los cristales. Se  
10 añadió agua destilada (520 ml) gota a gota a la solución en un intervalo de temperatura interna de 40 a 65°C para la cristalización. La temperatura interna de la solución mezclada se mantuvo de 40 a 65°C. Además, la suspensión se calentó a reflujo durante 2 horas. La suspensión se enfrió, y los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con 410 ml de una solución acuosa de metanol al 50% (v/v), y se secaron a 60°C a presión reducida para dar 140,6 g de forma cristalina B del compuesto I. El producto así obtenido se identificó como el compuesto I de los siguientes datos  
15 espectrales.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) 1,38 (t, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,01 (q, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,97 (d, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,94 (s, 1H)

20 Un diagrama de difracción obtenido por difracción de rayos X de polvo del compuesto I (forma cristalina B) se muestra en la figura 1. En la difracción de rayos X de polvo, el compuesto I (forma cristalina B) mostró picos a  $2\theta = 5,30^\circ, 6,86^\circ, 8,51^\circ, 9,98^\circ, 10,28^\circ, 11,32^\circ, 20,25^\circ, \text{ y } 20,96^\circ$  con una intensidad relativa de no menos del 15% determinado asumiendo que la intensidad de pico a  $2\theta = 20,96^\circ$  era 100 y mostró picos  $2\theta = 5,30^\circ, 6,86^\circ, 8,51^\circ, 9,98^\circ, 10,28^\circ, 11,32^\circ, 12,20^\circ, 16,64^\circ, 17,10^\circ, 18,39^\circ, 20,25^\circ, 20,96^\circ, \text{ y } 22,50^\circ$  con una intensidad relativa de no  
25 menos del 10%.

El compuesto I (forma cristalina B) se analizó por calorimetría diferencial de barrido (DSC), y un gráfico de los resultados obtenidos se muestra en la figura 2. El compuesto I (forma cristalina B) mostró un pico endotérmico a aproximadamente 117,8°C determinado por DSC, y no se observaron picos claros diferentes del pico a  
30 aproximadamente 117,8°C.

#### Ejemplo 2: Preparación de una formulación que contiene forma cristalina B del compuesto I (formulación en suspensión acuosa)

35 Se mezclaron la forma cristalina B del compuesto I (10,8 partes en peso) obtenido en el ejemplo 1, 1,0 parte en peso de Newcalgen FS-3PG (nombre comercial, tensioactivo, fabricado por Takemoto Oils & Fats Co., Ltd.), 1,0 parte en peso de Demol N (nombre comercial, tensioactivo, fabricado por Kao Corp.), 0,1 partes en peso de ANTIFOAM E-20 (nombre comercial, agente antiespumante, fabricado por Kao Corp.), y 30 partes en peso de agua, y la mezcla se molió con un molino de molido húmedo vertical (1000 rpm, 90 min) fabricado por IMEX Co., Ltd. El producto molido se añadió a una mezcla compuesta por 0,2 partes en peso de goma xantana, 0,3 partes en peso de Kunipia F (nombre comercial, agente espesante, fabricado por Kunimine Industries Co., Ltd.), 7,5 partes en peso de propilenglicol, 0,2 partes en peso de Proxel GXL(S) (nombre comercial, fungicida, fabricado por Arch Chemicals Japan, Inc.) y 49,1 partes en peso de agua para obtener una formulación de suspensión acuosa (formulación floable) que contiene el 10,8% en peso de forma cristalina B del compuesto I.  
40

#### 45 Ejemplo 3: Preparación de una formulación (polvo humedecible) que contiene forma cristalina B del compuesto I

Se mezclaron la forma cristalina B del compuesto I (10,5 partes en peso) obtenido en el ejemplo 1, 10,0 partes en peso de Carplex #80 (nombre comercial, carbono blanco, fabricado por Degussa Japan), 73,5 partes en peso de lactosa, 3,0 partes en peso de Newcalgen BX-C (nombre comercial, tensioactivo, fabricado por Takemoto Oils & Fats Co., Ltd.), y 3,0 partes en peso de Newcalgen WG-4 (nombre comercial, tensioactivo, fabricado por Takemoto Oils & Fats Co., Ltd.), y la mezcla se molió con un molino de muestras para obtener un polvo humedecible que contenía el 10,5% e peso de la forma cristalina B del compuesto I.  
50

#### 55 Ejemplo comparativo 1: Preparación de una formulación que contiene forma cristalina A del compuesto I (formulación en suspensión acuosa)

Se mezclaron la forma cristalina A del compuesto I (10,8 partes en peso), 1,0 parte en peso de Newcalgen FS-3PG (nombre comercial, tensioactivo, fabricado por Takemoto Oils & Fats Co., Ltd.), 1,0 parte en peso de Demol N (nombre comercial, tensioactivo, fabricado por Kao Corp.), 0,1 partes en peso de ANTIFOAM E-20 (nombre comercial, agente antiespumante, fabricado por Kao Corp.), y 30 partes en peso de agua, y la mezcla se molió con un molino de molido húmedo vertical (1000 rpm, 90 min) fabricado por IMEX Co., Ltd. El producto molido se añadió a una mezcla compuesta por 0,2 partes en peso de goma xantana, 0,3 partes en peso de Kunipia F (nombre comercial, agente espesante, fabricado por Kunimine Industries Co., Ltd.), 7,5 partes en peso de propilenglicol, 0,2 partes en peso de Proxel GXL(S) (nombre comercial, fungicida, fabricado por Arch Chemicals Japan, Inc.) y 49,1  
60 partes en peso de Proxel GXL(S) (nombre comercial, fungicida, fabricado por Arch Chemicals Japan, Inc.) y 49,1  
65 partes en peso de Proxel GXL(S) (nombre comercial, fungicida, fabricado por Arch Chemicals Japan, Inc.) y 49,1

partes en peso de agua para obtener una formulación de suspensión acuosa (formulación floable) que contiene el 10,8% en peso de forma cristalina A del compuesto I.

Ejemplo de prueba 1: Prueba de almacenamiento

Las formulaciones en suspensión acuosa del ejemplo 2 y el ejemplo comparativo 1 se almacenaron a 54°C durante 2 semanas, y se observó un cambio en la calidad entre antes y después del almacenamiento. El tamaño de los cristales antes y después de la prueba de almacenamiento se midió con un aparato de medida de distribución del tamaño de partícula de difracción laser y en un microscopio óptico.

[Medida con el aparato de medida de distribución del tamaño de partícula de difracción laser]

Aparato usado: aparato de medida de distribución del tamaño de partícula de difracción laser SALD-2200 fabricado por Shimadzu Corp.

Se usó la formulación floable diluida con agua después de la prueba de almacenamiento para la medida del tamaño de partícula con el aparato de medida anterior. La forma cristalina A después del almacenamiento no se pudo resuspender en agua y, por tanto, en lugar de la suspensión, antes de su uso en la prueba, se expuso a ondas ultrasónicas hasta que los núcleos de partículas gruesas desaparecieron.

[Medida con microscopio óptico]

Aparato usado: Microscopio digital VHX-200 fabricado por Keyence Corp.

Se tomaron imágenes de las formulaciones floables diluidas en agua después del almacenamiento con el aparato (aumentos: 1500 veces). Los ejes principales de los cristales en las imágenes se midieron, y se calculó la media. La forma cristalina A después del almacenamiento no se pudo resuspender en agua y, por tanto, en lugar de la suspensión, antes de su uso en la prueba, se expuso a ondas ultrasónicas hasta que los núcleos de partículas gruesas desaparecieron.

Los resultados de la medida fueron como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1: Resultados de la prueba de almacenamiento

Formulación de muestra de prueba	Antes del almacenamiento			Después del almacenamiento		
	Diámetro de la partícula	Imagen del cristal	Propiedades	Diámetro de la partícula	Imagen del cristal	Propiedades
Ejemplo 2 (forma cristalina B)	X: 1,4 µm Y: 1,7 µm	Véase la figura 5	Líquido viscoso	X: 1,4 µm Y: 1,7 µm	Véase la figura 7	Líquido viscoso
Ejemplo comparativo 1 (forma cristalina A)	X: 1,6 µm Y: 1,6 µm	Véase la figura 6	Líquido viscoso	X: 4,1 µm Y: 25 µm	Véase la figura 8	Aglomerado

X: Resultados de la medida con el aparato de medida de distribución del tamaño de partícula de difracción laser

Y: Resultados de la medida con microscopio óptico

Las formulaciones en suspensión acuosa del ejemplo 2 (formulación que comprende la forma cristalina B) y el ejemplo comparativo 1 (formulación que comprende la forma cristalina A) se almacenaron durante 2 semanas en una cámara termostática de 54°C. Como resultado, la formulación del ejemplo 2 tenía propiedades que permanecieron sin cambiar y mantuvo la fluidez como una formulación en suspensión acuosa. El diámetro de la partícula de la formulación del ejemplo 2 después de la prueba de almacenamiento se mantuvo sustancialmente sin cambios del diámetro de la partícula antes de la prueba de almacenamiento, y las imágenes microscópicas del estado particulado (véanse las figuras 5 y 7) muestran que el crecimiento de las partículas de cristal estaba inhibido. Por otra parte, la formulación del ejemplo comparativo 1 después de la prueba de almacenamiento estaba en un estado aglomerado, perdió fluidez como una formulación en suspensión acuosa y por tanto padecía dificultades en la dilución con agua, haciendo difícil aplicar la formulación diluida como insecticidas agrícolas y hortícolas. La imágenes microscópicas del estado particulado (véanse las figuras 6 y 8) mostraron extensión del cristal implicada en el crecimiento de las partículas de cristal durante el almacenamiento, lo que plantea un problema de estabilidad de almacenamiento como formulaciones en suspensión acuosa. El diámetro de partícula de la formulación del ejemplo comparativo 1 después de la prueba de almacenamiento estaba claramente aumentado comparado con el diámetro de partícula antes de la prueba de almacenamiento. La formulación del ejemplo comparativo 1 estaba en un estado aglomerado y no se resuspendía en agua. Según esto, la formulación se trató por tratamiento de irradiación ultrasónica antes de la medida. Por tanto, se considera que el diámetro de partícula real de la formulación del ejemplo comparativo 1 después del almacenamiento es mayor que el valor medido mostrado en la tabla 1.

La forma cristalina B del compuesto I según la presente invención tenía alta estabilidad fisicoquímica y poseía alta estabilidad de almacenamiento. Se pueden proporcionar formulaciones químicas agrícolas que tienen alta

estabilidad de almacenamiento adoptando la forma cristalina B del compuesto I como una sustancia original de un principio farmacéuticamente activo.

Ejemplo de prueba 2: Prueba de confirmación de eficacia

5 Las formulaciones en suspensión acuosa del ejemplo 2 y el ejemplo comparativo 1 se almacenaron a 54°C durante 2 semanas. Las formulaciones en suspensión acuosa se diluyeron con agua para preparar soluciones diluidas en agua que tenían concentraciones predeterminadas. Las soluciones diluidas (2 ml) se aplicaron a discos de hojas de pepinos. Después de secar al aire, se liberaron de 25 a 40 adultos de Bemisia tabaci. Se puso un tapón de algodón  
10 absorbente sobre el envase, y el envase se colocó boca abajo. Después de 2 días desde el tratamiento, se contó el número de adultos muertos para calcular la CL50 (ppm). Se midió el diámetro de partícula con el aparato de medida de distribución del tamaño de partícula de difracción laser y según el procedimiento descrito en el ejemplo de prueba 1.

15 Los resultados de la medida fueron como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2: Resultados de la prueba de confirmación de eficacia

	Ejemplo 2 (forma cristalina B)	Ejemplo comparativo 1 (forma cristalina A)
Diámetro de partícula medio antes de la introducción en la cámara termostática a 54°C (µm)	1,9	1,6
Diámetro de partícula medio después del almacenamiento a 54°C durante 2 semanas (µm)	2,1	4,1
CL50 mostrada por la formulación después del almacenamiento a 54°C (ppm)	1,4	5,1

20 Para la formulación que comprende la forma cristalina B del ejemplo 2, el diámetro de partícula del compuesto I en la formulación después del almacenamiento permaneció sustancialmente sin cambiar, mientras que, para la formulación que comprende la forma cristalina A del ejemplo comparativo 1, se observó un aumento en el diámetro de partícula causado por el crecimiento de los cristales del compuesto I durante el almacenamiento. En la prueba de actividad pediculicida de ambas formulaciones de muestra contra Bemisia tabaci, para el ejemplo comparativo 1, se observó una disminución en la actividad pediculicida. Se considera que la eficacia disminuida es atribuible a una  
25 probabilidad reducida de contacto como resultado de una reducción en el área de superficie específica por un aumento en el tamaño de partícula de la forma cristalina A durante el almacenamiento. Según esto, se demostró que, en la formulación en suspensión acuosa, un cambio en el estado cristalizado del compuesto I que es un ingrediente activo para actividad insecticida tiene una influencia significativa en la actividad insecticida.

30 Como es aparente de los resultados de los ejemplos de prueba 1 y 2, cuando se preparan formulaciones químicas agrícolas que comprenden el compuesto I como un ingrediente activo de productos químicos agrícolas, las formulaciones químicas agrícolas que, en condiciones de almacenamiento a largo plazo, es menos probable que experimenten un cambio en propiedades, pueden mantener una actividad insecticida predeterminada, y se puede proporcionar tener alta estabilidad de almacenamiento a largo plazo usando la forma cristalina B del compuesto I  
35 según la presente invención como una sustancia original de un ingrediente activo para productos químicos agrícolas.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un cristal de cristal de carbonato de 2-etil-3,7-dimetil-6-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinolin-4-il-metilo que muestra picos de difracción a al menos los siguientes ángulos de difracción ( $2\theta$ ) determinados por difracción de rayos X de polvo:

Ángulo de difracción ( $2\theta$ )

5,3±0,2°

6,9±0,2°

8,5±0,2°

10,0±0,2°

10,3±0,2°

11,3±0,2°

20,3±0,2°

21,0±0,2°

- 10 2. El cristal de carbonato de 2-etil-3,7-dimetil-6-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinolin-4-il-metilo según la reivindicación 1, que muestra además picos de difracción a al menos los siguientes ángulos de difracción ( $2\theta$ ) determinados por difracción de rayos X de polvo:

Ángulo de difracción ( $2\theta$ )

12,2±0,2°

16,6±0,2°

17,1±0,2°

18,4±0,2°

22,5±0,2°

- 15 3. Un proceso para producir el cristal según la reivindicación 1 o 2, el proceso comprende precipitar cristales de una solución en alcohol de carbonato de 2-etil-3,7-dimetil-6-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinolin-4-il-metilo a una temperatura de 40°C o por encima.
- 20 4. Un proceso para producir el cristal según la reivindicación 1 o 2, el proceso comprende añadir agua a una solución en alcohol de carbonato de 2-etil-3,7-dimetil-6-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinolin-4-il-metilo y precipitar cristales de la misma a una temperatura de 40°C o por encima.
- 25 5. Una composición química agrícola que comprende el cristal según la reivindicación 1 o 2 como un ingrediente activo.
6. La composición química agrícola según la reivindicación 5, que comprende además un tensioactivo y agua.
7. La composición química agrícola según la reivindicación 5, que comprende además un tensioactivo y un soporte sólido.

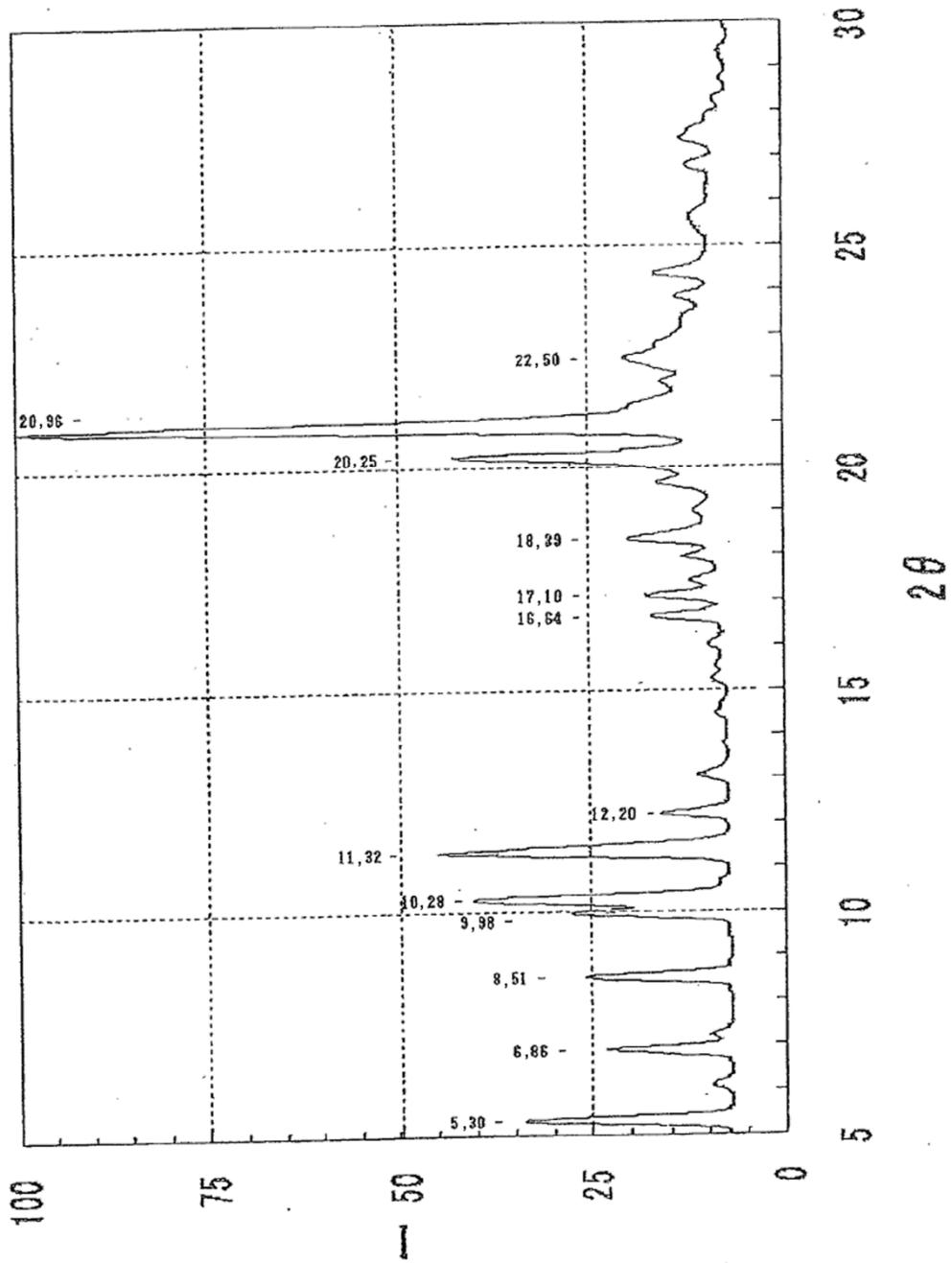


Fig. 1

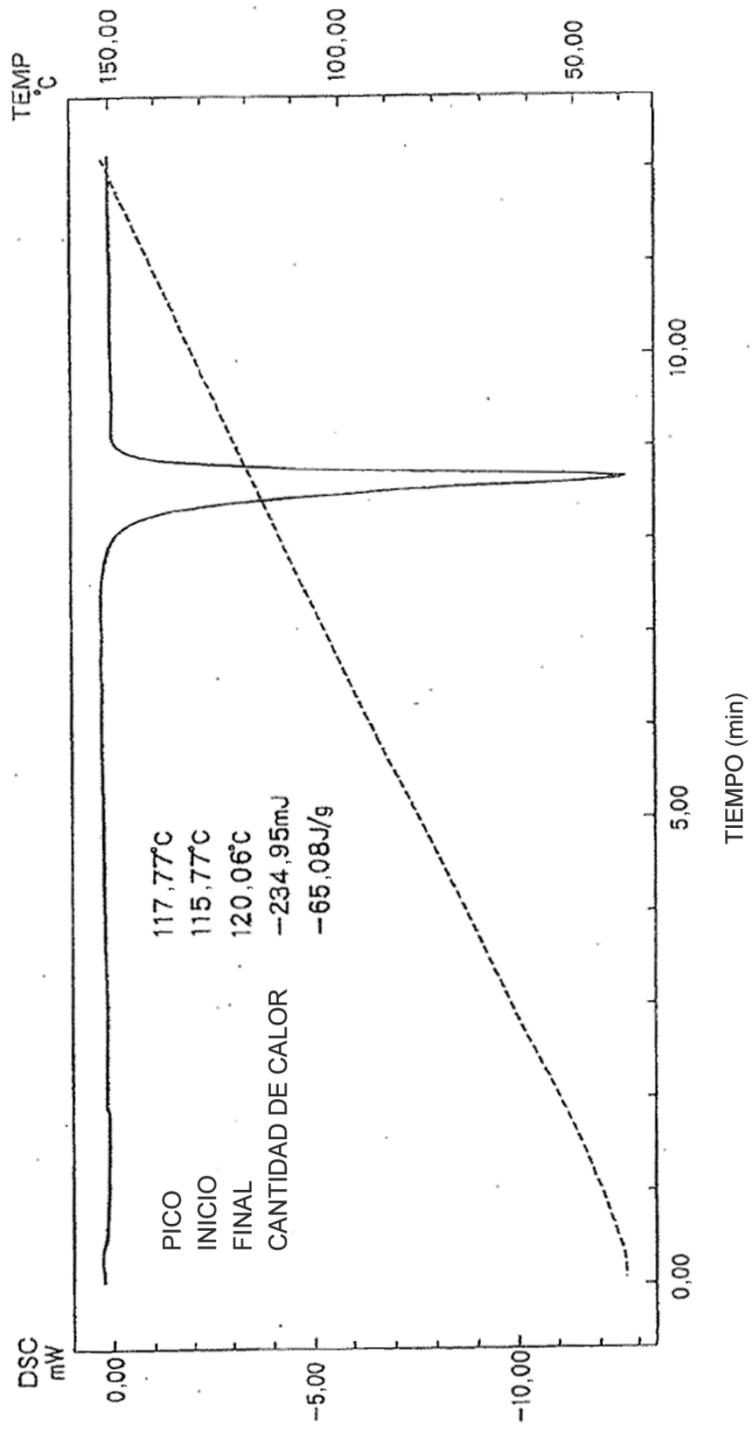


Fig. 2

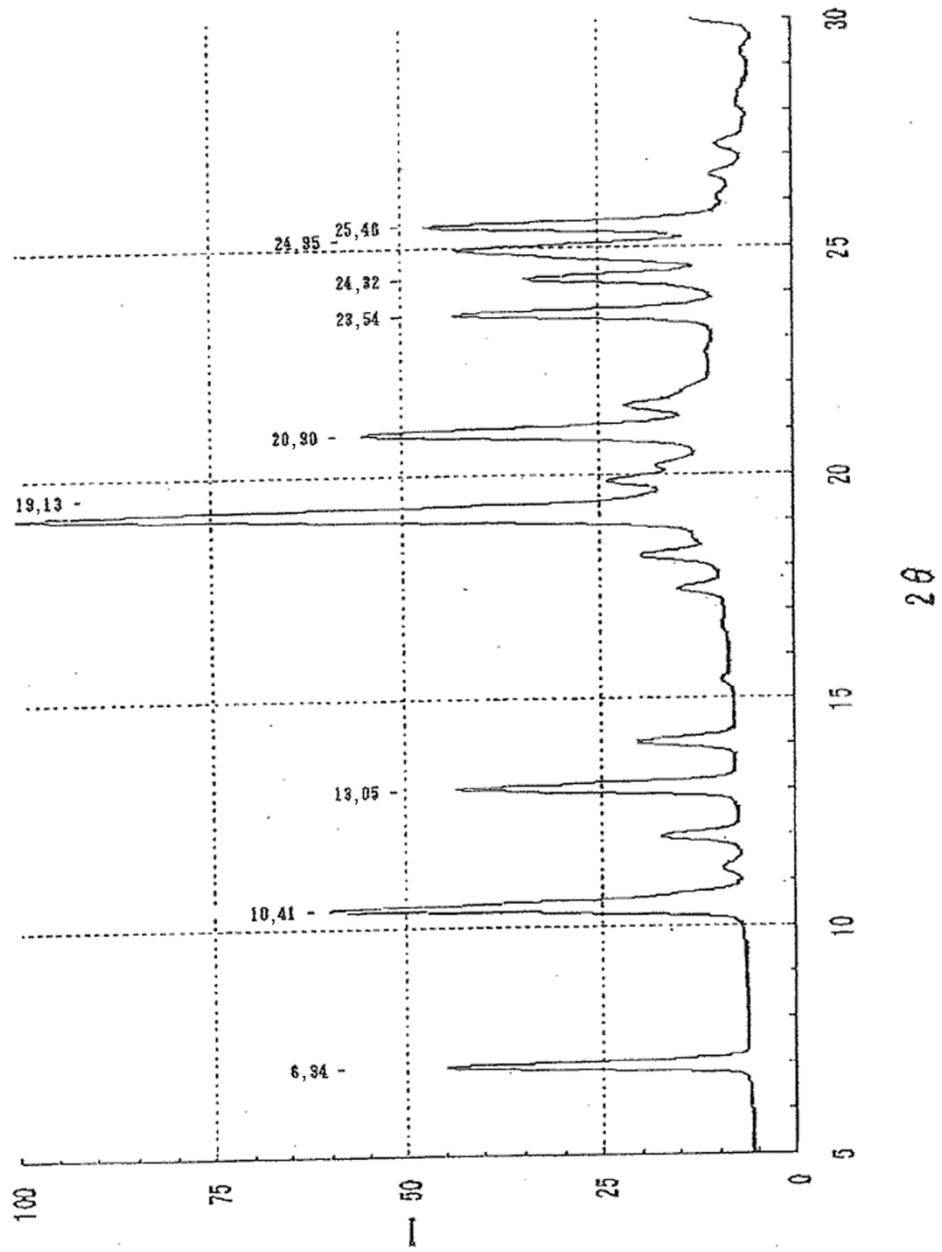


Fig. 3

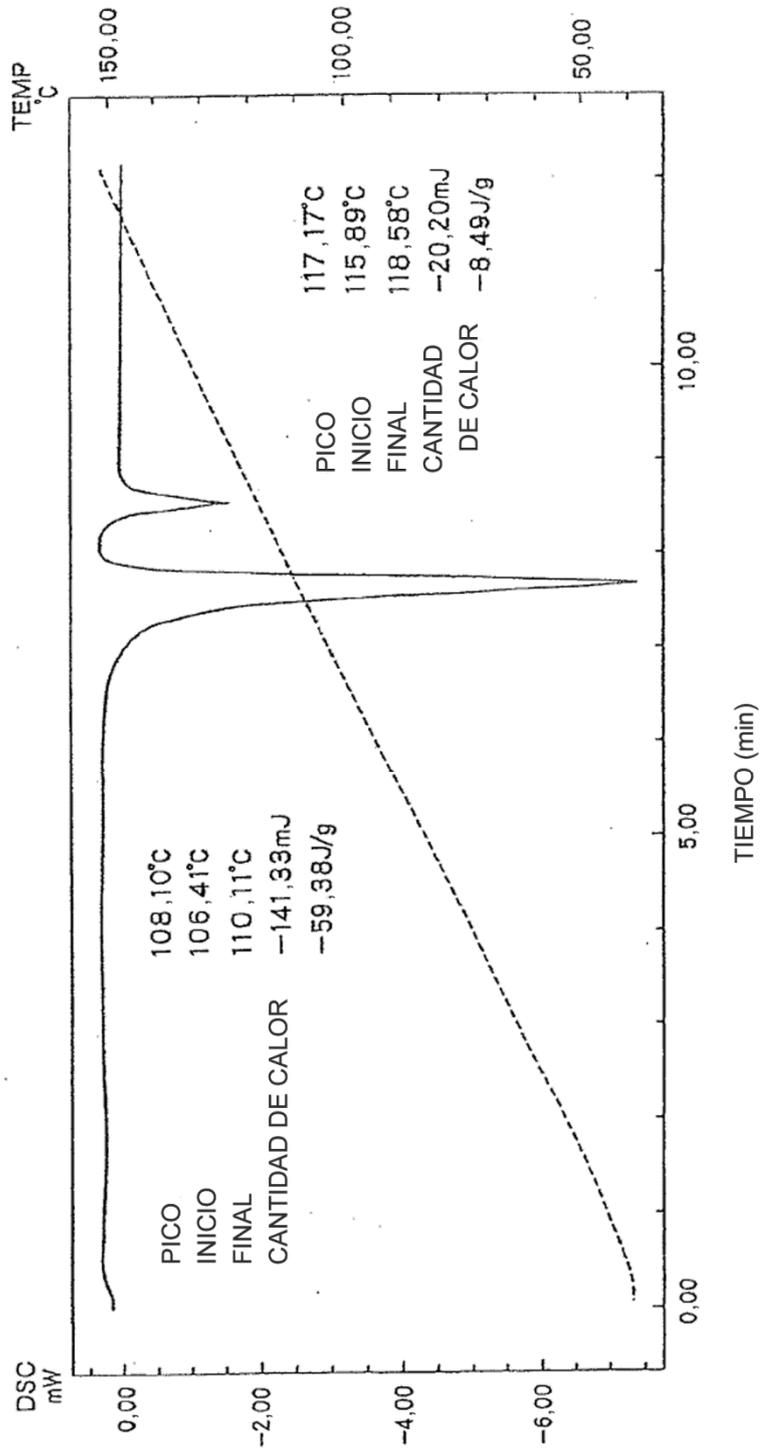


Fig. 4



Fig. 5

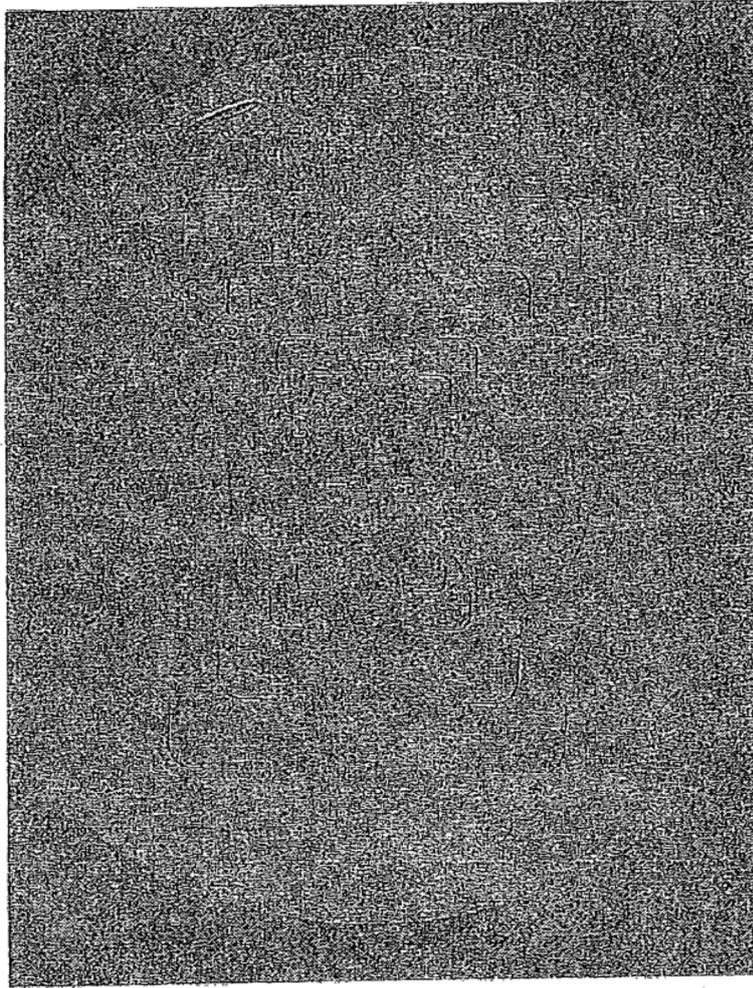


Fig. 6

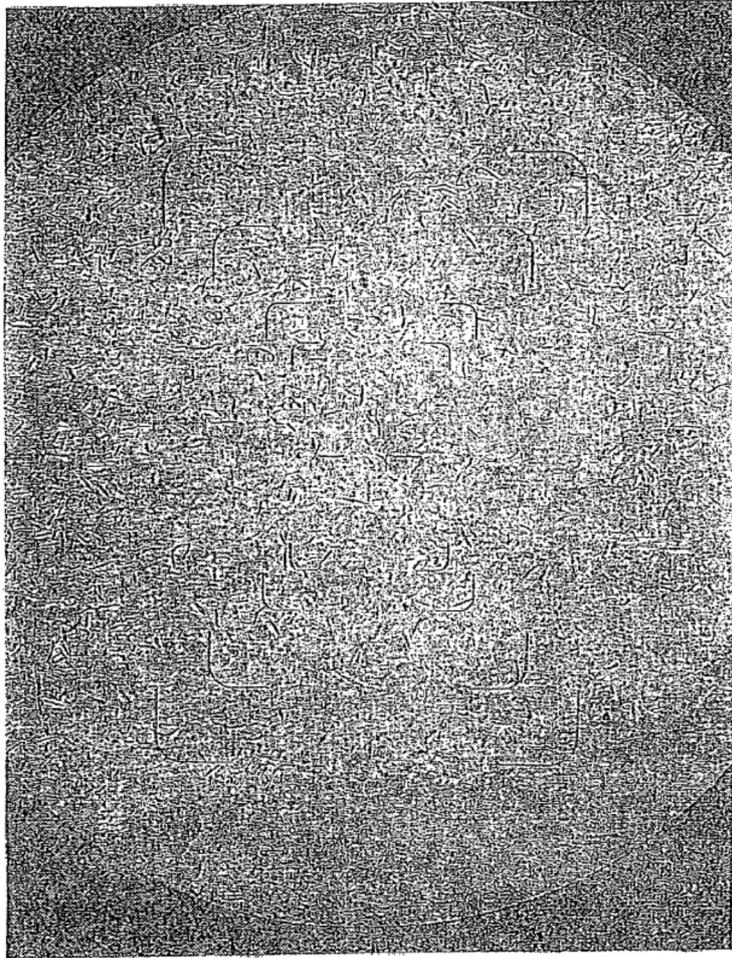


Fig. 7

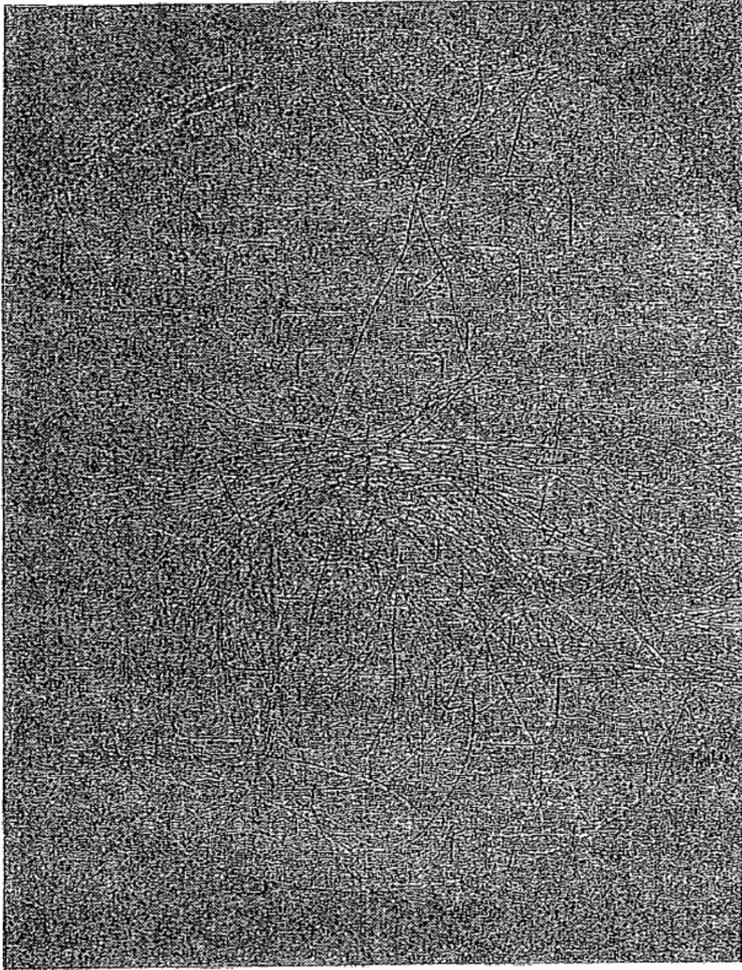


Fig. 8