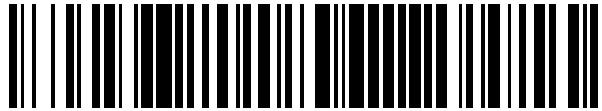


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 797**

51 Int. Cl.:

**A01N 43/56** (2006.01)

**A01P 3/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2008 E 08715850 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.10.2014 EP 2120577**

54 Título: **Nueva forma sólida de un microbiocida**

30 Prioridad:

**16.03.2007 EP 07005456**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**30.12.2014**

73 Titular/es:

**SYNGENTA LIMITED (50.0%)  
European Regional Centre Priestley Road Surrey  
Research Park  
Guildford Surrey GU2 7YH, GB y  
SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (50.0%)**

72 Inventor/es:

**BONNETT, PAUL EDWARD;  
GEORGE, NEIL;  
JONES, IAN KEVIN y  
SHAH, SHAILESH**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 525 797 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).

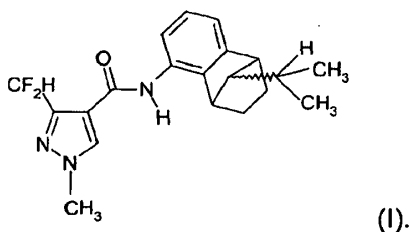
## DESCRIPCIÓN

Nueva forma sólida de un microbicida

5 La presente invención se refiere a una nueva forma sólida de (9-isopropil-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico, a composiciones que comprenden esta nueva forma sólida, y al uso de la misma en el control de infestación de la enfermedad en plantas cultivadas.

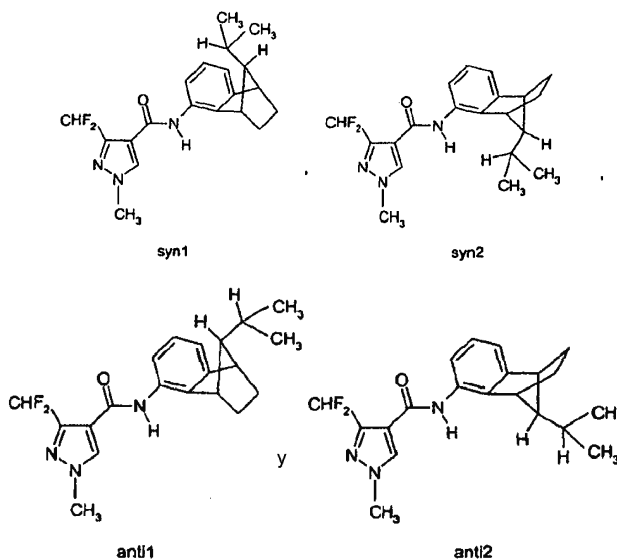
La amida mencionada anteriormente es un fungicida valioso, y se describe, por ejemplo, en los documentos WO 04/35589 y WO 06/37632.

La (9-isopropil-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico tiene la estructura de la fórmula (I), y también se denomina aquí como "compuesto de fórmula (I)":



10

El compuesto de fórmula (I) puede aparecer en 4 formas estereoisómeras, mostradas como dos pares de enantiómeros de fórmulas syn1/syn2 y anti1/anti2 respectivamente:



15 Según la invención, "syn-(9-isopropil-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico racémica" o "compuesto syn de fórmula (I) racémico" significa una mezcla racémica de compuestos de fórmula syn1 y syn2.

20 Según la invención, "anti-(9-isopropil-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico racémica" o "compuesto anti de fórmula (I) racémico" significa una mezcla racémica de compuestos de fórmula anti1 y anti2.

Nuevo polimorfo del compuesto syn de fórmula (I) racémico ("modificación C"):

25 El material cristalino del compuesto syn de fórmula (I) racémico que tiene un único punto de fusión de 110-112°C (pureza diastereómera: 90%) se describe en el documento WO 04/35589. Este material cristalino se denominará aquí como "modificación cristalina A del compuesto syn de fórmula (I) racémico". Una segunda forma cristalina del compuesto syn de fórmula (I) racémico se describe en el documento WO 2007/031323, y se denominará aquí como "modificación cristalina B del compuesto syn de fórmula (I) racémico".

En el documento WO 04/35589 se describe un material amorfo que es una mezcla de compuestos syn y anti de fórmula (I) en una relación syn/anti de 35:65.

30 Diversas modificaciones cristalinas de compuestos químicos pueden mostrar propiedades físicas muy diferentes, que pueden conducir a problemas impredecibles durante la preparación y procesamiento técnicos de estos

5 compuestos. Las características de las modificaciones cristalinas tienen frecuentemente una influencia crucial sobre la capacidad de separación (filtración), agitabilidad (forma del cristal), actividad superficial (formación de espuma), velocidad de secado, solubilidad, calidad, capacidad de formulación, estabilidad durante el almacenamiento, y bioeficacia de, por ejemplo, compuestos farmacéuticos y agroquímicamente activos. Por ejemplo, las propiedades de trituración y formulación (por ejemplo granulación, molienda, mezclado, disolución) de los productos pueden ser completamente diferentes, dependiendo de la modificación respectiva. Puesto que, dependiendo del procedimiento de formulación idealizado, son de importancia las propiedades físicas diferentes de los productos respectivos, es especialmente ventajoso encontrar la forma cristalina óptimamente adecuada para el procedimiento de formulación respectivo. Además, una modificación puede transformarse repentinamente en otra modificación indeseada bajo ciertas condiciones termodinámicas que podría conducir, por ejemplo, a una menor estabilidad durante el almacenamiento de un material agroquímico formulado. El número de estados polimórficos de un compuesto químico es impredecible. El estado polimórfico más estable puede no formarse debido a que la velocidad de formación de nuevos cristales a partir de una disolución puede ser extremadamente lenta.

10 Por lo tanto, es el objetivo de la presente invención proporcionar específicamente una nueva modificación cristalina del compuesto *syn* de fórmula I racémico con buenas propiedades en relación con la formulación del ingrediente activo y su capacidad de almacenamiento, ya sea como material sólido o en formulaciones típicas usadas en agroquímica, tal como un concentrado en suspensión (SC).

15 La presente invención se refiere a una modificación cristalina C del compuesto *syn* de fórmula (I) racémico ("modificación C"), en la que dicha modificación cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo, expresado en términos de espaciamientos  $d$  e intensidades relativas, en el que dicho patrón de difracción de rayos X de polvo comprende las siguientes líneas características: 13,74 Å (fuerte), 7,95 Å (débil), 6,94 Å (media), 6,04 Å (débil), 4,43 Å (media) y 3,72 Å (fuerte). El patrón de difracción de rayos X de polvo se ha obtenido usando un difractómetro de rayos X de polvo Bruker-AXS D8 Advanced, fuente: Cu  $K\alpha_1$ .

20 La modificación C del compuesto *syn* de fórmula (I) racémico difiere de las modificaciones A y B con respecto a la estabilidad termodinámica, parámetros físicos, tales como el patrón de absorción de los espectros de IR y Raman, en investigaciones de la estructura de rayos X, y en su solubilidad en agua u otros vehículos líquidos usados habitualmente en formulaciones agroquímicas.

25 La modificación C tiene ventajas significativas en comparación con la modificación A. De este modo, por ejemplo, la DSC (calorimetría de barrido diferencial), los ensayos de solubilidad y otros experimentos, han mostrado que la modificación C sorprendentemente tiene una estabilidad termodinámica sustancialmente mejor que la modificación A. Por ejemplo, la solubilidad en agua de la modificación C es menor que la solubilidad en agua de la modificación A a lo largo de los intervalos de temperatura relevantes. En suspensiones acuosas, el polimorfo con la solubilidad más baja es el más estable. Un polimorfo con una mayor solubilidad es inestable, debido a que la fase de agua circundante estará sobresaturada con respecto al polimorfo más estable, conduciendo a la disolución del polimorfo más inestable y a la cristalización del polimorfo más estable. El cambio resultante de tamaños de partículas podría conducir a un cambio de la estabilidad de la suspensión formulada.

30 Es particularmente importante para un fungicida que su formulación agroquímica asegure estabilidad elevada y reproducible a lo largo de un período prolongado. Estas precondiciones se satisfacen mediante la incorporación del compuesto *Syn* de fórmula (I) racémico en la forma de la modificación cristalina C, dada su estabilidad termodinámica elevada en comparación con la modificación cristalina A. En particular, esta se presenta en la forma de dosificación agroquímica de concentrado en suspensión. Si un ingrediente activo se somete a un procedimiento de conversión, esto puede afectar también fácilmente a la estabilidad de esta formulación.

35 Los ingredientes activos agroquímicos o sus formas polimórficas que son de principal interés para el desarrollo de nuevos ingredientes activos son aquellos que muestran estabilidad elevada y no tienen las desventajas mencionadas anteriormente. La modificación C satisface estas precondiciones.

La modificación C se preparó como se describe en el ejemplo P1 (cristalización espontánea a partir de disolución en *o*-xileno). Dicha modificación también se puede preparar usando la técnica de cristalización expuesta en el ejemplo P1b) mientras se usan otros disolventes, tales como acetonitrilo, metilciclohexano, 1-pentanol o 1,2-propandiol.

40 La modificación C se ha analizado mediante difracción de rayos X de polvo (usando un difractómetro de rayos X de polvo Bruker-AXS D8 Advanced, fuente: Cu  $K\alpha_1$ ), y se ha obtenido un patrón de rayos X de polvo con líneas características con espaciados interplanares (valores  $d$  en Ångstrom) de 13,74 Å (fuerte), 7,95 Å (débil), 6,94 Å (media), 6,04 Å (débil), 4,43 Å (media) y 3,72 Å (fuerte) (véase la tabla 1 o la figura 1).

Tabla 1: Caracterización de la modificación C del compuesto syn de fórmula (I) racémico (patrón de rayos X de polvo)

2-Theta	Espaciamento d (Å)	Fortaleza
6,44	13,74	fuerte
11,17	7,95	débil
11,54	7,70	media
12,82	6,94	media
14,78	6,04	débil
16,35	5,47	fuerte
17,00	5,27	media
18,41	4,88	débil
20,37	4,43	media
22,39	4,04	fuerte
24,45	3,72	fuerte
25,43	3,59	media

5 Por el contrario, las modificaciones A y B tienen patrones de rayos X de polvo con líneas características diferentes: 21,98 Å (media), 10,81 Å (débil), 8,79 Å (débil), 6,51 Å (débil), 4,65 Å (media) y 4,20 Å (media) (modificación A); y 13,42 Å (fuerte), 9,76 Å (media), 6,93 Å (media), 6,74 Å (media), 4,79 Å (media), 4,73 Å (media), y 3,66 Å (media) (modificación B). Ambos patrones se describen en el documento WO 2007/031323 (véanse las tablas 7-8 y las figuras 1-2). Los patrones de difracción de rayos X de polvo se han obtenido como se describe anteriormente para la modificación C.

10 En el espectro de Raman, la modificación C difiere de las modificaciones A y B en la forma y en la intensidad relativa de muchas bandas (véase la figura 2). Los espectros de Raman de las modificaciones A y B se representan en el documento WO 2007/031323, figuras 4 y 3. Para el registro de todos los espectros de Raman, se ha usado el aparato Thermo Electron Almega Raman Microscope (785 nm, ajustes de alta resolución).

15 Característico para la modificación C es también el termograma en calorimetría de barrido diferencial ("DSC") (véase la figura 3). Tiene un pico endotérmico típicamente en el intervalo de 130°C a 142°C, pero esto dependerá de la pureza. Por ejemplo, la modificación cristalina C en forma pura tiene típicamente una temperatura pico de 141°C y una señal endotérmica típicamente alrededor de 83 J/g. Este termograma es característicamente diferente de los termogramas de las modificaciones A y B. La modificación A tiene un pico endotérmico a alrededor de 112°C y una señal endotérmica de 76; la modificación B tiene un pico a alrededor de 128°C y una señal de 90 J/g (véase el documento WO 2007/031323, figuras 5-6). Todas las medidas se llevaron a cabo en un Metler Toledo 820 DSC en una bandeja cerrada, pero no sellada, con una velocidad de calentamiento de 10 K/minuto. La cantidad de muestra típica es alrededor de 5 mg.

25 La presente invención se refiere a la modificación cristalina C del compuesto syn de fórmula (I) racémico, en el que dicha modificación cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo, expresado en términos de espaciamentos d e intensidades relativas, en el que dicho patrón de difracción de rayos X de polvo comprende las siguientes líneas características: 13,74 Å (fuerte), 7,95 Å (débil), 7,70 Å (media), 6,94 Å (media), 6,04 Å (débil), 5,47 Å (fuerte), 5,27 Å (media), 4,88 Å (débil), 4,43 Å (media), 4,04 Å (fuerte), 3,72 Å (fuerte) y 3,59 Å (media).

30 La presente invención se refiere a la modificación cristalina C del compuesto syn de fórmula (I) racémico, en el que dicha modificación cristalina se caracteriza por tener el patrón de difracción de rayos X de polvo representado en la Figura 1.

En una realización de la invención, la modificación cristalina C del compuesto syn de fórmula (I) racémico tiene en el termograma en calorimetría de barrido diferencial una señal endotérmica con un pico en el intervalo de 130°C a 142°C.

En una realización de la invención, la modificación cristalina C del compuesto syn de fórmula (I) racémico está en forma sustancialmente pura. Según la invención, "sustancialmente pura" significa preferiblemente al menos 70% en peso de la modificación cristalina C del compuesto syn de fórmula (I) racémico, más preferiblemente al menos 75% en peso, incluso más preferiblemente al menos 80% en peso. La naturaleza química del material, que no es la modificación cristalina C del compuesto syn de fórmula (I) racémico, dependerá del método de producción y/o de purificación, y al menos parte de él puede ser, por ejemplo, el compuesto anti de fórmula (I) racémico, que puede estar presente en disolución sólida en la matriz cristalina del compuesto syn o en forma de material cristalino o amorfo individual.

En otra realización de la presente invención, la modificación cristalina C del compuesto syn de fórmula (I) racémico está en forma pura. Según la invención, "pura" significa al menos 90% en peso de modificación cristalina C del compuesto syn de fórmula (I) racémico, más preferiblemente al menos 95% en peso, incluso más preferiblemente al menos 98% en peso.

Composiciones que comprenden compuestos syn y anti racémicos de fórmula (I) en nuevas formas sólidas:

La producción a gran escala de compuestos syn o anti racémicos de fórmula (I) que tienen purezas elevadas, tal como una pureza de al menos 98% en peso del compuesto syn de fórmula (I) racémico, está asociada con costes significativos. Ya que ambos compuestos syn y anti tienen actividad fungicida, puede ser deseable bajo consideraciones de coste/rendimiento producir un producto en mezcla que comprenda ambos compuestos. Tales productos en mezcla están típicamente enriquecidos en el compuesto syn o el anti. Un ejemplo de un producto en mezcla altamente enriquecido en syn es una mezcla que tiene una relación syn/anti que oscila de 80:20 a 95:5. Otro ejemplo de un producto en mezcla altamente enriquecido en syn es una mezcla que tiene una relación syn/anti que oscila de 80:20 a 85:15.

Es otro objetivo de la invención proporcionar una composición muy enriquecida en syn, que comprende el compuesto syn de fórmula (I) racémico en forma sólida y el compuesto anti de fórmula (I) racémico en forma sólida, que tiene buenas propiedades en relación con la formulación de la composición y su capacidad de almacenamiento ya sea como material sólido o en formulaciones típicas usadas en agroquímica, tal como un concentrado en suspensión (SC).

Por lo tanto, la presente invención se refiere además a una composición que comprende el compuesto syn de fórmula (I) racémico en forma sólida y el compuesto anti de fórmula (I) racémico en forma sólida, en la que la relación del compuesto syn racémico al compuesto anti racémico de fórmula (I) oscila de 80:20 a 95:5, preferiblemente de 80:20 a 90:10, más preferiblemente de 80:20 a 85:15, incluso más preferiblemente es alrededor de 85:15, en la que el compuesto syn de fórmula (I) racémico está en modificación cristalina C como se describe anteriormente, y en la que al menos una parte del compuesto anti de fórmula (I) racémico es un monohidrato en forma A como se describe anteriormente.

Un ejemplo de tal composición (relación syn/anti = 84:16) se preparó vía diferentes formas polimórficas intermedias, que se solubilizaron en metanol/agua (9:1) y se recrystalizaron, como se describe en el ejemplo P4 (véanse también las figuras 10 y 11).

El método como se expone en el ejemplo P4b) se repitió partiendo de un material cristalino de un compuesto de fórmula (I) con una relación syn/anti de 88:12 (preparado mediante el método como se expone en el ejemplo P4a), pureza: 94,6%). También, a partir de este material de partida, se pudo obtener una composición que comprende el compuesto syn de fórmula (I) racémico en modificación cristalina C, y el compuesto anti de fórmula (I) racémico como un monohidrato en forma A.

Una composición adicional (relación syn/anti = 88:12) se preparó vía diferentes formas polimórficas, que se suspendieron en acetona/agua (3:7 en peso) y se recrystalizaron ("método de transformación de cristal"), como se describe en el ejemplo P5 (véanse también las figuras 12 y 13).

En consecuencia, la invención se refiere además a un procedimiento para preparar una composición que comprende syn-(9-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico racémica en forma sólida, y anti-(9-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico racémica en forma sólida, en la que la relación de la amida syn a la amida anti oscila de 80:20 a 95:5, preferiblemente de 80:20 a 90:10, en la que la amida syn está en modificación cristalina C como se describe anteriormente, y en la que al menos parte de la amida anti es un monohidrato en forma A como se describe anteriormente, que comprende

(a) preparar una disolución o una suspensión de la amida syn y la amida anti, en la que la relación de la amida syn a la amida anti oscila de 80:20 a 95:5, preferiblemente de 80:20 a 90:10, en un disolvente o un agente de suspensión,

(b) recrystalizar la composición deseada en el disolvente o agente de suspensión añadiendo cristales de siembra en forma de:

(b1) la amida syn en modificación cristalina C como se describe anteriormente, o

(b2) una mezcla de la amida syn en modificación cristalina C como se describe anteriormente y el monohidrato en forma A de la amida anti como se describe anteriormente, y

(c) aislar la composición deseada.

5 Según la invención, la expresión “nueva forma sólida del compuesto de fórmula (I)” se usa para indicar la modificación C del compuesto syn de fórmula (I) racémico.

10 La nueva forma sólida del compuesto de fórmula (I) se puede usar frente a microorganismos que provocan enfermedades en plantas útiles, en particular frente a hongos fitopatógenos. Es especialmente eficaz frente a hongos fitopatógenos que pertenecen a las siguientes clases: Ascomycetes (por ejemplo *Venturia*, *Podosphaera*, *Erysiphe*, *Monilinia*, *Mycosphaerella*, *Uncinula*); Basidiomycetes (por ejemplo el género *Hemileia*, *Rhizoctonia*, *Phakopsora*, *Puccinia*, *Ustilago*, *Tilletia*); Fungi imperfecti (también conocidos como Deuteromycetes; por ejemplo *Botrytis*, *Helminthosporium*, *Rhynchosporium*, *Fusarium*, *Septoria*, *Cercospora*, *Alternaria*, *Pyricularia* y *Pseudocercospora*); Oomycetes (por ejemplo *Phytophthora*, *Peronospora*, *Pseudoperonospora*, *Albugo*, *Bremia*, *Pythium*, *Pseudosclerospora*, *Plasmopara*).

15 Según la invención, “plantas útiles” comprende típicamente las siguientes especies de plantas: frutos de pepitas; frutos de hueso; uvas; fresas; tomates; patatas; pimientos; lechuga; remolachas; cacahuetes; trigo; centeno; cebada; cereal híbrido de trigo y centeno; avena; arroz; maíz; algodón; haba de soja; colza; legumbres con vaina; girasol; café; té; caña de azúcar; banana; vegetales, tales como pepinos, habas y cucurbitáceas; tabaco; frutos y plantas ornamentales en horticultura y viticultura; pasto y césped.

20 La expresión “plantas útiles” se entenderá que incluye también (1) plantas que se han hecho tolerantes a herbicidas como bromoxinilo o clases de herbicidas como resultado de métodos convencionales de reproducción o ingeniería genética; (2) plantas que se han transformado tanto mediante el uso de técnicas de ADN recombinante que son capaces de sintetizar una o más toxinas que actúan selectivamente, tales como se conocen, por ejemplo, de bacterias productoras de toxinas, especialmente las del género *Bacillus*; (3) plantas que se han transformado tanto mediante el uso de técnicas de ADN recombinante que son capaces de sintetizar sustancias antipatógenas que tienen una acción selectiva, tales como, por ejemplo, las denominadas “proteínas relacionadas con la patogénesis”; y (4) plantas que también pueden comprender uno o más “rasgos de producción” (rasgos que proporcionan una calidad potenciada del producto), tales como rasgos que alteran la composición de ácidos grasos de la planta/semilla, por ejemplo proporcionan niveles alterados de ácido oleico y/o ácido esteárico, o rasgos que proporcionan productos industriales tales como, por ejemplo, sustancias farmacéuticas (incluyendo anticuerpos) y también enzimas industriales (por ejemplo fitasa, xilanasas, glucanasas).

La nueva forma sólida del compuesto de fórmula (I) es también eficaz para proteger sustancias naturales de origen vegetal y/o animal, sus formas procesadas o material técnico frente al ataque de hongos.

35 La cantidad de la nueva forma sólida del compuesto de fórmula (I) a aplicar dependerá de varios factores, tales como el sujeto del tratamiento, tal como, por ejemplo, plantas, suelo o semillas, el tipo de tratamiento, tal como, por ejemplo, pulverización, rociado o tratamiento de semillas; el fin del tratamiento, tal como, por ejemplo, profiláctico o terapéutico; el tipo de hongos a controlar o el tiempo de aplicación.

La nueva forma sólida del compuesto de fórmula (I) también se puede usar junto con otros fungicidas, bactericidas, herbicidas, insecticidas, nematocidas, molusquicidas, o mezclas de varios de esos ingredientes activos.

40 La nueva forma sólida del compuesto de fórmula (I) se puede emplear en cualquier forma convencional, por ejemplo en forma de un concentrado en suspensión (SC), un concentrado en emulsión (EC) o un concentrado fluible para el tratamiento de semillas (FS). Cuando se usa la nueva forma sólida del compuesto de fórmula (I), se aplica a las plantas útiles, a su locus o a su material de propagación, típicamente como una composición (una forma convencional) como se describe anteriormente. En una realización de la invención, la nueva forma sólida del compuesto de fórmula (I) se emplea en forma de un concentrado en suspensión (SC).

45 La nueva forma sólida del compuesto de fórmula (I) se puede aplicar a los hongos, a las plantas útiles, a su locus o a su material de propagación. Se puede aplicar antes o después de la infección de las plantas útiles o a su material de propagación por los hongos. El término “locus” de una planta útil, como se usa aquí, pretende abarcar el lugar en el que están creciendo las plantas útiles, donde se siembran los materiales de propagación vegetal de las plantas útiles, o donde se colocarán en el suelo los materiales de propagación vegetal de las plantas útiles. Un ejemplo para tal locus es un campo, en el que se hacen crecer las plantas de cultivo. La expresión “material de propagación vegetal” se entiende que representa partes generativas de una planta, tales como semillas, que se pueden usar para la multiplicación de esta última, y material vegetativo, tales como esquejes o tubérculos, por ejemplo patatas; preferiblemente, “material de propagación vegetal” representa semillas.

55 La nueva forma sólida del compuesto de fórmula (I) es útil para controlar las siguientes enfermedades de plantas en plantas útiles: especie *Alternaria* en fruta y vegetales; especie *Ascochyta* en leguminosas de grano; *Botrytis* en

fresas, tomates, girasol, leguminosas de grano, vegetales y uvas, tales como *Botrytis cinerea* en uva; *Cercospora arachidicola* en cacahuetes; *Cochliobolus sativus* en cereales; especie *Colletotrichum* en leguminosas de grano; especie *Erysiphe* en cereales; tales como *Erysiphe graminis* en trigo y *Erysiphe graminis* en cebada; *Erysiphe cichoracearum* y *Sphaerotheca fuliginea* en cucurbitáceas; especie *Fusarium* en cereales y maíz; *Gaumannomyces graminis* en cereales y césped; especie *Helminthosporium* en maíz, arroz y patatas; *Hemileia vastatrix* en café; especie *Microdochium* en trigo y cebada; *Mycosphaerella fijiensis* en banana; especie *Phakopsora* en haba de soja, tal como *Phakopsora pachyrizi* en haba de soja; especie *Puccinia* en cereales, cultivos de hoja ancha y plantas perennes; tales como *Puccinia recondita* en trigo, *Puccinia striiformis* en trigo y *Puccinia recondita* en cebada; especie *Pseudocercospora* en cereales, tales como *Pseudocercospora herpotrichoides* en trigo; *Phragmidium mucronatum* en rosas; especie *Podosphaera* en frutas; especie *Pyrenophora* en cebada, tal como *Pyrenophora teres* en cebada; *Pyricularia oryzae* en arroz; *Ramularia colloocygni* en cebada; especie *Rhizoctonia* en algodón, haba de soja, cereales, maíz, patatas, arroz y césped, tal como *Rhizoctonia solani* en patata, arroz, pasto y algodón; *Rhynchosporium secalis* en cebada, *Rhynchosporium secalis* en centeno; especie *Sclerotinia* en césped, lechuga, vegetales y colza, tal como *Sclerotinia sclerotiorum* en colza y *Sclerotinia homeocarpa* en pasto; especie *Septoria* en cereales, haba de soja y vegetales, tal como *Septoria tritici* en trigo, *Septoria nodorum* en trigo y *Septoria glycines* en haba de soja; *Sphacelotheca reilliana* en maíz; especie *Tilletia* en cereales; *Ucinula necator*, *Guignardia bidwellii* y *Phomopsis viticola* en vides; *Urocystis occulta* en centeno; especie *Uromyces* en habas; especie *Ustilago* en cereales y maíz; especie *Venturia* en frutas, tal como *Venturia inaequalis* en manzana; especie *Monilinia* en frutas; y/o especie *Penicillium* en cítricos y manzanas.

Cuando se aplica a las plantas útiles, la nueva forma sólida del compuesto de fórmula (I) se usa a tasas de 5 a 2000 g de i.a./ha, particularmente 10 a 1000 g de i.a./ha, por ejemplo 50, 75, 100 ó 200 g de i.a./ha; cuando se aplica en forma de una composición, la tasa de aplicación oscila típicamente de 20 a 4000 g de composición total por hectárea. Cuando se usa para tratar semillas, generalmente son suficientes tasas de 0,001 a 50 g de modificación C por kg de semilla, preferiblemente de 0,01 a 10 g por kg de semilla.

La presente invención se refiere además a una composición fungicida que comprende como ingrediente activo la nueva forma sólida del compuesto de fórmula (I) en una cantidad fungicidamente eficaz junto con un vehículo adecuado.

Estas composiciones de la invención se pueden emplear en cualquier forma convencional, en la que al menos una parte del compuesto de fórmula (I) está en estado sólido, por ejemplo en forma de un envase doble (KK o KL), un concentrado en suspensión (SC), una suspoemulsión (SE), un gránulo dispersable en agua (WG), un gránulo emulsionable (EG), un polvo emulsionable (EP), una dispersión en aceite (OD), un fluible miscible con aceite (OF), una suspensión de volumen ultrabajo (SU), un polvo humectable (WP), un concentrado técnico (TK), un concentrado dispersable (DC), un polvo para el tratamiento de semillas en seco (DS), un concentrado fluible para el tratamiento de semillas (FS), un polvo dispersable en agua para el tratamiento de semillas (WS), o cualquier formulación técnicamente factible, en la que al menos una parte del compuesto de fórmula (I) está en estado sólido, en combinación con adyuvantes agrícolamente aceptables. Preferiblemente, la composición está en forma de un concentrado en suspensión (SC).

Tales composiciones se pueden producir de manera convencional, por ejemplo mezclando el ingrediente activo o ingredientes activos con inertes de la formulación apropiados (diluyentes, disolventes, cargas, y opcionalmente otros ingredientes de formulación tales como tensioactivos, biocidas, anticongelantes, agentes de pegajosidad, espesantes, y compuestos que proporcionan efectos de adyuvancia). Particularmente, las formulaciones a aplicar en formas de pulverización, tales como concentrados dispersables en agua (por ejemplo, SC, DC, SE, y similares), polvos y gránulos humectables, pueden contener tensioactivos tales como agentes humectantes y dispersantes y otros compuestos que proporcionan efectos de adyuvancia, por ejemplo el producto de condensación de formaldehído con naftalenosulfonato, un alquilarilsulfonato, un ligninosulfonato, un sulfato de alquilo graso, un alquifenol etoxilado y un alcohol graso etoxilado. Estas composiciones también pueden comprender otros plaguicidas, tales como, por ejemplo, fungicidas, insecticidas o herbicidas.

Una formulación de tratamiento de semillas se aplica de manera conocida per se a las semillas empleando las composiciones según la invención y un diluyente en forma de formulación de tratamiento de semillas adecuada, por ejemplo como una suspensión acuosa o en forma de polvo seco que tiene buena adherencia a las semillas. Tales formulaciones de tratamiento de semillas son conocidas en la técnica.

En general, las formulaciones incluyen de 0,01 a 90% en peso del agente activo, de 0 a 20% de tensioactivo agrícolamente aceptable, y 10 a 99,99% de inertes de la formulación y adyuvante o adyuvantes sólidos o líquidos, siendo el agente activo al menos la modificación C, y comprendiendo opcionalmente otros agentes activos. Las formas concentradas de las composiciones generalmente contienen entre alrededor de 2 y 80%, preferiblemente entre alrededor de 5 y 70% en peso de agente activo. Las formas de aplicación de las composiciones pueden contener, por ejemplo, de 0,01 a 20% en peso, preferiblemente de 0,01 a 5% en peso de agente activo. Mientras que los productos comerciales se formularán preferiblemente como concentrados, el usuario final empleará normalmente formulaciones diluidas.

La presente invención se refiere además a un método para controlar enfermedades en plantas útiles o en su material

de propagación provocadas por fitopatógenos, que comprende aplicar a las plantas útiles, a su locus o a su material de propagación una composición que comprende como ingrediente activo la nueva forma sólida del compuesto de fórmula (I) en una cantidad fungicidamente eficaz, junto con un vehículo adecuado.

5 Las preparaciones de las nuevas formas sólidas del compuesto de fórmula (I) se llevan a cabo, por ejemplo, como se describe en las realizaciones a continuación.

#### Ejemplo P1: Preparación del compuesto syn de la fórmula (I) (pureza: >99%) en modificación C

a1) Preparación del compuesto syn de fórmula (I) racémico puro vía cristalización fraccionada

10 Se mezclaron 240 g de (9-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico cristalina (pureza: 97,6%; relación syn/anti 94:6; preparada partiendo de 9-isopropil-5-amino-benzonorborno con una relación syn/anti 9:1 como se describe en el documento WO 04/35589 o WO 06/37632) con 560 g de metanol a una temperatura de 60°C. La mezcla se calentó hasta 65°C y se agitó hasta que se disolvió el material cristalino. La disolución se enfrió a lo largo de un período de tiempo de 20 minutos hasta una temperatura de 40°C, y después a lo largo de un período de tiempo de 2 horas hasta 25°C. Durante ese período de tiempo, se formó un precipitado. El precipitado se filtró a 25°C y se secó a 60°C a vacío. Se obtuvieron 113 g de syn-

15 (9-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico pura (pureza: >99%, p.f. 128°C, rendimiento: 47%). El material cristalino se analizó mediante calorimetría de barrido diferencial y difracción de rayos X, y se identificó como modificación cristalina B de syn-(9-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico; no se detectó la presencia de modificación A o C.

20 a2) Preparación del compuesto syn de fórmula (I) racémico puro vía cromatografía

5-Amino-9-isopropil-benzonorborno enriquecido en *syn* (49,83 g, relación *syn/anti* 9:1; preparado como se describe en el documento WO 04/35589 o WO 06/37632) se cromatografió sobre gel de sílice (4,7 kg) en acetato de etilo-hexano (1:6). Las fracciones que eluyen en primer lugar con contenidos *syn* >98% (g.l.c) se combinaron (5,80 g) y se cristalizaron en hexano para dar cristales (4,40g, 8,8%, p.f. 57-58°C) con un contenido de *syn* de 99,8% (g.l.c). Se hizo reaccionar 5-amino-9-*syn*-isopropil-benzonorborno (7,32 g, 99,8% de *syn*, preparado como se describe anteriormente) con ácido 5-difluorometil-2-metil-pirazol-4-carboxílico (8,33 g, 1,3 eq., preparado como se describe en el documento WO 04/35589), cloruro de ácido bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico (12,96 g, 1,4 eq.) y trietilamina (9,2 g, 2,5 eq.) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente durante 21 h para dar, después del tratamiento acuoso con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y purificación sobre gel de sílice en acetato de etilo-hexano (2:3), un aceite viscoso. La cristalización en hexano dio el producto deseado (12,1 g, 92,6%, p.f. 128-130°C, 99,2% de *syn* (g.l.c)).

25

30

b) Preparación del compuesto syn de fórmula (I) racémico en modificación C

35 Se mezclaron 14 mg de syn-(9-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1 H-pirazol-4-carboxílico cristalina, que tiene una pureza >99%, preparada como se describe anteriormente, con 0,4 ml o-xileno. La mezcla se calentó hasta 40°C hasta que el material cristalino se disolvió, la disolución se mantuvo 2 horas a 40°C. La disolución se enfrió hasta 5°C con una velocidad de enfriamiento 10°C/hora, y después se mantuvo a 5°C durante 10 horas. Durante ese período de tiempo, se formó un precipitado. Se eliminó el disolvente en exceso, y los cristales se secaron mediante una corriente de gas nitrógeno. Se obtuvo syn-(9-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (pureza: >99%, p.f. 141°C). El material cristalino se analizó mediante calorimetría de barrido diferencial y difracción de rayos X, y se identificó como la modificación C de la syn-(9-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico; no se detectó la presencia de modificación A o B (véanse las figuras 1, 2 y 3).

40

#### Ejemplo de Referencia P2: Preparación del compuesto anti de fórmula (I) racémico en la modificación I (Ejemplo Preparativo)

45

5-Amino-9-isopropil-benzonorborno enriquecido en *anti* (42 g, relación *syn/anti* 3:7; preparado como se describe en el documento WO 04/35589 o WO 06/37632) se cromatografió en gel de sílice (2,1 kg) en acetato de etilo-hexano (1:7). Las fracciones que eluyen en último lugar, con contenidos de *anti* > 97% (1,2 g, g.l.c), se combinaron y se volvieron a cromatografiar sobre gel de sílice (250 g) en acetato de etilo para dar 0,72 g (1,96%) de un sólido cristalino (p.f. 64°C) con un contenido de *anti* de 99,2% (g.l.c).

50

Se hizo reaccionar 5-amino-9-*anti*-isopropil-benzonorborno (0,72 g, 99,2% de *anti*, preparado como se describe anteriormente) con ácido 5-difluorometil-2-metil-pirazol-4-carboxílico (0,76 g, 1,2 eq.), cloruro del ácido bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico (1,0 g, 1,2 eq.) y trietilamina (0,87 g, 2,4 eq.) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente durante 3 h para dar, después del tratamiento acuoso con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y purificación sobre gel de sílice en acetato de etilo-hexano (1:2), un aceite viscoso. La cristalización en hexano dio el producto deseado (1,18 g, rendimiento: 91,7%, p.f. 140°C, 99,4% de *anti* (g.l.c)). El material cristalino se analizó mediante calorimetría de barrido diferencial y difracción de rayos X, y se identificó como la modificación I de anti-(9-isopropil-1,2,3,4-

55



tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico; no se detectó la presencia de otras formas cristalinas (véanse las figuras 4, 5 y 6).

**Ejemplo de Referencia P3: Preparación del monohidrato del compuesto anti de fórmula (I) racémico en la modificación A (Ejemplo Preparativo)**

5 Se mezclaron 75 mg de anti-(9-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico cristalina, que tiene una pureza >99%, preparada como se describe anteriormente, con 1 ml de agua/metanol (mezcla 1:4 en peso) a una temperatura de 45°C, y se sometió a ultrasonidos hasta que el material se disolvió hasta una disolución transparente. La disolución se mantuvo a una temperatura de 45°C durante 10 minutos. Durante ese período de tiempo, se formó un precipitado. Se eliminó el disolvente en exceso, y los cristales se secaron mediante una corriente de gas nitrógeno. Se obtuvo un material cristalino de anti-(9-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (pureza: >99%). El material cristalino se analizó mediante calorimetría de barrido diferencial y difracción de rayos X, y se identificó como el monohidrato de anti-(9-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma A. No se detectó la presencia de otras formas cristalinas (véanse las figuras 7, 8 y 9).

**Ejemplo P4: Preparación de una mezcla del compuesto syn de fórmula (I) racémico en la modificación C y del monohidrato del compuesto anti de fórmula (I) racémico en forma A (relación syn/anti 84:16) vía cristalización a partir de una disolución**

a) Preparación del compuesto de fórmula (I)

20 A una disolución de 203 kg de 9-isopropil-5-amino-benzonorborno (relación syn/anti 84:16, preparado como se describe en el documento WO 04/35589 o WO 06/37632; 0,42 kmoles, disolución clorobencénica al 46%) y 47 kg de trietilamina (0,46 kmoles, 1,1 equivalentes) en 145 kg de clorobenceno, se añadieron a 40°C, durante 2 horas, 201 kg de cloruro de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo (disolución clorobencénica al 47%, 0,42 kmoles, 1 equivalente), y se llevó a cabo la agitación durante 15 minutos. Tras la adición de agua y ácido clorhídrico (se establece un pH de 6-7), la fase orgánica se extrae con clorobenceno. La fase orgánica se concentró separando por destilación el clorobenceno. Tras la cristalización subsiguiente en metanol/agua (mezcla 3:1 en peso), se obtienen 142 kg de (9-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (p.f. 113-114°C; pureza: 93,8%; relación syn/anti 84:16 según GC, rendimiento: 88,6%). El material cristalino se analizó mediante calorimetría de barrido diferencial y difracción de rayos X, y se identificó como modificación cristalina A de syn-(9-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico; no se pudo detectar la presencia de otro material cristalino. En base a este dato (por ejemplo no se detectó material cristalino individual anti), es probable que el compuesto anti de fórmula (I) racémico estaba en disolución sólida en la matriz cristalina del compuesto syn de fórmula (I) racémico.

35 b) Preparación de una mezcla del compuesto syn de fórmula (I) racémico en modificación C y del monohidrato del compuesto anti de fórmula (I) racémico en forma A

Se mezclaron 2 g del material cristalino preparado como se describe en P4a) con 12 g de metanol/agua (mezcla 9:1 en peso). La mezcla se calentó hasta 50°C y se agitó hasta que el material cristalino se disolvió, y la disolución se agitó durante 2 horas a 40°C. La disolución se enfrió hasta 10°C con una velocidad de enfriamiento de 15°C/hora. Una vez que se ha alcanzado una temperatura de 36°C, se añadieron 0,1 g del compuesto syn de fórmula (I) racémico en modificación cristalina C (preparada como se describe en P1 anteriormente). La mezcla se mantuvo entonces a 10°C durante 48 horas. Durante ese período de tiempo, se formó el precipitado deseado. Se eliminó el disolvente en exceso, y los cristales se secaron mediante una corriente de gas nitrógeno. Se obtuvo un material cristalino.

45 El material cristalino se analizó mediante calorimetría de barrido diferencial y difracción de rayos X, y se identificó como una mezcla del compuesto syn de fórmula (I) racémico en modificación C y del monohidrato del compuesto anti de fórmula (I) racémico en forma A. No se detectó la presencia de otras formas cristalinas (véanse las figuras 10a, 10b y 11).

50 A partir de la comparación del patrón de rayos X para el material (véase la figura 10b, traza A) con el patrón de rayos X de la modificación C (véase la figura 10b, traza B), está claro que hay un segundo material cristalino presente debido a los picos/hombros de pico adicionales. Los picos adicionales a 2-Theta de 13,96, 16,81, 21,23 y 23,68 y el hombro a 13,08 se pueden asociar con picos característicos que pertenecen al monohidrato en forma A (véase la figura 10b, traza C). Por el contrario, no hay visible ningún pico adicional que se pueda asociar con la modificación I (véase la figura 4); especialmente, está presente el pico fuerte a 2-Theta de 5,46.

55 El termograma de DSC (véase la figura 11) muestra una endoterma de fusión con un pico agudo a alrededor de 132°C – característico para la modificación C – y una señal endotérmica ancha en el intervalo de 50°C a 75°C – nuevamente característica para el monohidrato en forma A.

**Ejemplo P5: Preparación de una mezcla del compuesto syn de fórmula (I) racémico en modificación C y del**

**monohidrato del compuesto anti de fórmula (I) racémico en forma A (relación syn/anti 88:12) vía cristalización a partir de una suspensión**

5 El material de partida fue material cristalino que es una mezcla del compuesto syn de fórmula (I) racémico en modificaciones cristalinas A y B preparado como se describe anteriormente (relación syn-anti 88:12, pureza: 96%, como se explica en el ejemplo P4a) anterior; también para este material es probable que el compuesto anti estaba en disolución sólida en las matrices del compuesto syn).

10 Se suspendieron 431 kg del material de partida en 2443 kg de acetona/agua (mezcla 3:7 en peso). La suspensión se calentó hasta 40°C y se sembró con una suspensión de 3 kg de una mezcla del compuesto syn de fórmula (I) racémico en la modificación cristalina C y el monohidrato del compuesto anti de fórmula (I) racémico en forma A (relación syn/anti 88:12, preparada mediante el método como se expone en el ejemplo P4b)), y se añadió en 17 kg de acetona/agua (mezcla 3:7 en peso). La suspensión se agitó durante 6 horas a 40°C. Durante ese período de tiempo, se formó el precipitado deseado. La suspensión se enfrió hasta 25°C con una velocidad de enfriamiento de 15°C/hora. La suspensión se mantuvo a 25°C durante 1 hora. El precipitado se filtró a 25°C y se secó a 40°C. Se obtuvieron 391 kg de material cristalino (relación syn/anti: 88:12, pureza: 94%).

15 El material cristalino se analizó mediante calorimetría de barrido diferencial y difracción de rayos X, y se identificó como una mezcla del compuesto syn de fórmula (I) racémico en modificación C y del monohidrato del compuesto anti racémico de fórmula (I) en forma A. No se detectó la presencia de otras formas cristalinas (véanse las figuras 12a, 12b y 13).

20 Según por el ejemplo P4: de la comparación del patrón de rayos X para el material (véase la figura 12b, traza A) con el patrón de rayos X de la modificación C (véase la figura 12b, traza B), está claro que está presente un segundo material cristalino debido a los picos/hombros de picos adicionales. Los picos adicionales a 2-Theta de 13,96, 16,81, 21,23 y 23,68 y el hombro a 13,08 se pueden asociar con picos característicos que pertenecen al monohidrato en forma A (véase la figura 12b, traza C). Por el contrario, no existe pico visible que se pueda asociar con la modificación I (véase la figura 4); especialmente, está ausente el pico fuerte a 2-Theta de 5,46.

25 El termograma de DSC (véase la figura 13) es también muy similar al termograma del material del ejemplo P4. Muestra una endoterma de fusión con un pico agudo a alrededor de 132°C – característico para la modificación C – y una señal endotérmica ancha en el intervalo de 50°C a 90°C – nuevamente característica para el monohidrato en forma A.

**Ejemplos de Formulación**

30 Los ejemplos que siguen sirven para ilustrar la invención, representando “ingrediente activo” una nueva forma sólida del compuesto de fórmula (I).

Concentrados en suspensión

	ingrediente activo	40%
	propilenglicol	10%
35	éter polietilenglicólico de nonilfenol	6%
	lignosulfonato de sodio	10%
	carboximetilcelulosa	1%
	aceite de silicona (en forma de una emulsión al 75%)	1%
	agua	32%

40 El ingrediente activo finamente triturado se mezcla íntimamente con los otros componentes de la formulación, dando un concentrado en suspensión que se puede diluir en agua en cualquier proporción deseada. Usando tales diluciones, las plantas vivas así como el material de propagación vegetal se pueden tratar y proteger frente a la infestación por microorganismos, mediante pulverización, vertido o inmersión.

Polvos humectables

	a)	b)
ingrediente activo	25%	75%
lignosulfonato de sodio	5%	-
laurilsulfato de sodio	3%	5%

## ES 2 525 797 T3

diisobutilnaftalenosulfonato de sodio	-	10%
ácido silícico muy disperso	5%	10%
caolín	62%	-

El ingrediente activo se mezcló a conciencia con los otros componentes de la formulación, y la mezcla se trituro a conciencia en un molino adecuado, dando polvos humectables que se pueden diluir con agua para dar suspensiones de la concentración deseada.

### Polvos para el tratamiento de semillas en seco

	a)	b)
Ingrediente activo	25%	75%
aceite mineral ligero	5%	5%
ácido silícico muy disperso	5%	-
kaolín	65%	-
talco	-	20%

- 5 El ingrediente activo se mezcló a conciencia con los otros componentes de la formulación, y la mezcla se trituro a conciencia en un molino adecuado, dando polvos que se pueden usar directamente para el tratamiento de semillas.

### Polvos muy finos

	a)	b)
Ingrediente activo	5%	6%
Talco	95%	-
kaolín	-	94%

Los polvos finos listos para uso se obtienen mezclando el ingrediente activo con los vehículos, y triturando la mezcla en un molino adecuado. Tales polvos también se pueden usar para tratamientos en seco para semillas.

- 10 Gránulos extruidos

	% p/p
Ingrediente activo	15 - 80
Lignosulfonato de sodio	2 - 10
Alquilnaftalenosulfonato de sodio	2 - 5
Caolín	5 - 81

El ingrediente activo se mezcló y trituró con los otros componentes de la formulación, y la mezcla se humedeció con agua. La mezcla se extruyó y después se secó en una corriente de aire.

### Concentrados fluibles para el tratamiento de semillas

Ingrediente activo	40%
Propilenglicol	5%
Copolímero butanol PO/EO	2%
Etoxilato de triestirilfenol	2%
1,2-bencisotiazolin-3-ona	0,5%
Sal cálcica de monoazo-pigmento	5%
Aceite de silicona (en forma de una emulsión en agua al 75%)	0,2%

Agua

45,3%

El ingrediente activo finamente triturado se mezcló íntimamente con los otros componentes de la formulación, dando un concentrado en suspensión que se puede diluir adicionalmente en agua para ser aplicado a semillas. Usando tales diluciones, el material de propagación vegetal se puede tratar y proteger frente a la infestación por microorganismos, mediante pulverización, vertido o inmersión.

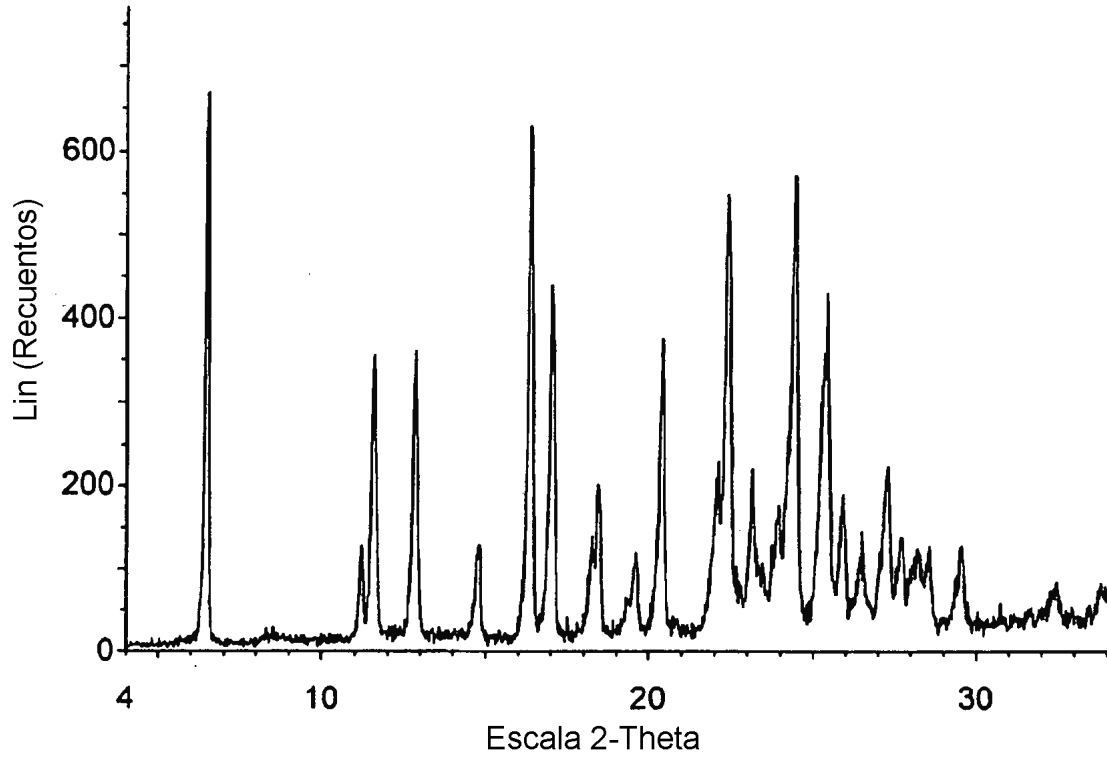
- 5 Descripción de las figuras
- La figura 1 muestra el patrón de rayos X, la figura 2 muestra el espectro de Raman, y la figura 3 muestra la gráfica de DSC de la modificación cristalina C del compuesto syn de fórmula (I) racémico según se prepara en el ejemplo P1.
- 10 La figura 4 muestra el patrón de rayos X, la figura 5 muestra el espectro de Raman, y la figura 6 muestra la gráfica de DSC de la modificación cristalina I del compuesto anti de fórmula (I) racémico según se prepara en el ejemplo P2 (no ilustrativo de la invención).
- La figura 7 muestra el patrón de rayos X, la figura 8 muestra el espectro de Raman, y la figura 9 muestra la gráfica de DSC del monohidrato en forma A del compuesto anti de fórmula (I) racémico según se prepara en el ejemplo P3 (no ilustrativo de la invención).
- 15 La figura 10a muestra el patrón de rayos X y la figura 11 muestra la gráfica de DSC de la mezcla del compuesto syn de fórmula (I) racémico en la modificación C y el monohidrato del compuesto anti de fórmula (I) racémico en forma A (relación syn/anti 84:16) según se prepara en el ejemplo P4. La figura 10b muestra una superposición de patrones de rayos X de:
- (A) la mezcla según se prepara en el ejemplo P4,
- 20 (B) el compuesto syn de fórmula (I) racémico puro en modificación C según se prepara en el ejemplo P1 (la figura 10b, traza B, es idéntica a la figura 1), y
- (C) el monohidrato puro del compuesto anti de fórmula (I) racémico en forma A según se prepara en el ejemplo P3 (la figura 10b, traza C, es idéntica a la figura 7) (no ilustrativo de la invención).
- 25 La figura 12a muestra el patrón de rayos X y la figura 13 muestra la gráfica de DSC de la mezcla del compuesto syn de fórmula (I) racémico en la modificación C y el monohidrato del compuesto anti de fórmula (I) racémico en forma A (relación syn/anti 88:12) según se prepara en el ejemplo P5. La figura 12b muestra una superposición de patrones de rayos X de:
- (A) la mezcla según se prepara en el ejemplo P5,
- 30 (B) el compuesto syn de fórmula (I) racémico puro en modificación C según se prepara en el ejemplo P1 (la figura 12b, traza B, es idéntica a la figura 1), y
- (C) el monohidrato puro del compuesto anti de fórmula (I) racémico en forma A según se prepara en el ejemplo P3 (la figura 12b, traza C, es idéntica a la figura 7).

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Modificación cristalina C de syn-(9-isopropil-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico racémica, en la que dicha modificación cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo, expresado en términos de espaciamentos de intensidades relativas, en el que dicho patrón de difracción de rayos X de polvo comprende las siguientes líneas características: 13,74 Å (fuerte), 7,95 Å (débil), 6,94 Å (media), 6,04 Å (débil), 4,43 Å (media) y 3,72 Å (fuerte).
2. La modificación cristalina de la reivindicación 1, caracterizada además por tener en el termograma en calorimetría de barrido diferencial una señal endotérmica con un pico en el intervalo de 130°C a 142°C.
3. La modificación cristalina de la reivindicación 1, en forma pura.
- 10 4. Una composición que comprende syn-(9-isopropil-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico racémica en forma sólida y anti-(9-isopropil-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico racémica en forma sólida, en la que la relación de la amida syn a la amida anti oscila de 80:20 a 95:5, en la que la amida syn está en modificación cristalina C como se define en la reivindicación 1, y en la que al menos parte de la amida anti es un monohidrato en forma A;
- 15 en la que el monohidrato en forma A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo, expresado en términos de espaciamentos de intensidades relativas, en el que dicho patrón de difracción de rayos X de polvo comprende las siguientes líneas características: 6,39 Å (débil), 6,08 Å (débil), 5,33 Å (fuerte), 4,07 Å (débil), 3,84 Å (media) y 3,47 Å (débil).
- 20 5. Una composición para el control de enfermedades en plantas útiles o sobre su material de propagación provocadas por fitopatógenos, que comprende como ingrediente activo al menos un material sólido seleccionado de:
- la modificación cristalina C de syn-(9-isopropil-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico racémica como se define en la reivindicación 1, o la composición como se define en la reivindicación 4;
- 25 en una cantidad fungicidamente eficaz junto con un vehículo adecuado.
6. Un método para controlar enfermedades en plantas útiles o en su material de propagación provocadas por fitopatógenos, que comprende aplicar a las plantas útiles, a su locus o a su material de propagación una composición según la reivindicación 5.
- 30 7. Un procedimiento para preparar una composición que comprende syn-(9-isopropil-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico racémica en forma sólida y anti-(9-isopropil-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico racémica en forma sólida, en la que la relación de la amida syn a la amida anti oscila de 80:20 a 95:5, en la que la amida syn está en modificación cristalina C como se define en la reivindicación 1, y en la que al menos parte de la amida anti es un monohidrato en forma A como se define en la reivindicación 4, que comprende
- 35 (a) preparar una disolución o una suspensión de la amida syn y de la amida anti, en el que la relación de la amida syn a la amida anti oscila de 80:20 a 95:5, en un disolvente o un agente de suspensión,
- (b) cristalizar la composición deseada a partir del disolvente o agente de suspensión añadiendo cristales de siembra en forma de:
- (b1) la amida syn en modificación cristalina C como se define en la reivindicación 1, o
- 40 (b2) una mezcla de la amida syn en modificación cristalina C como se define en la reivindicación 1 y del monohidrato en forma A de la amida anti como se define en la reivindicación 4, y
- (c) aislar la composición deseada.

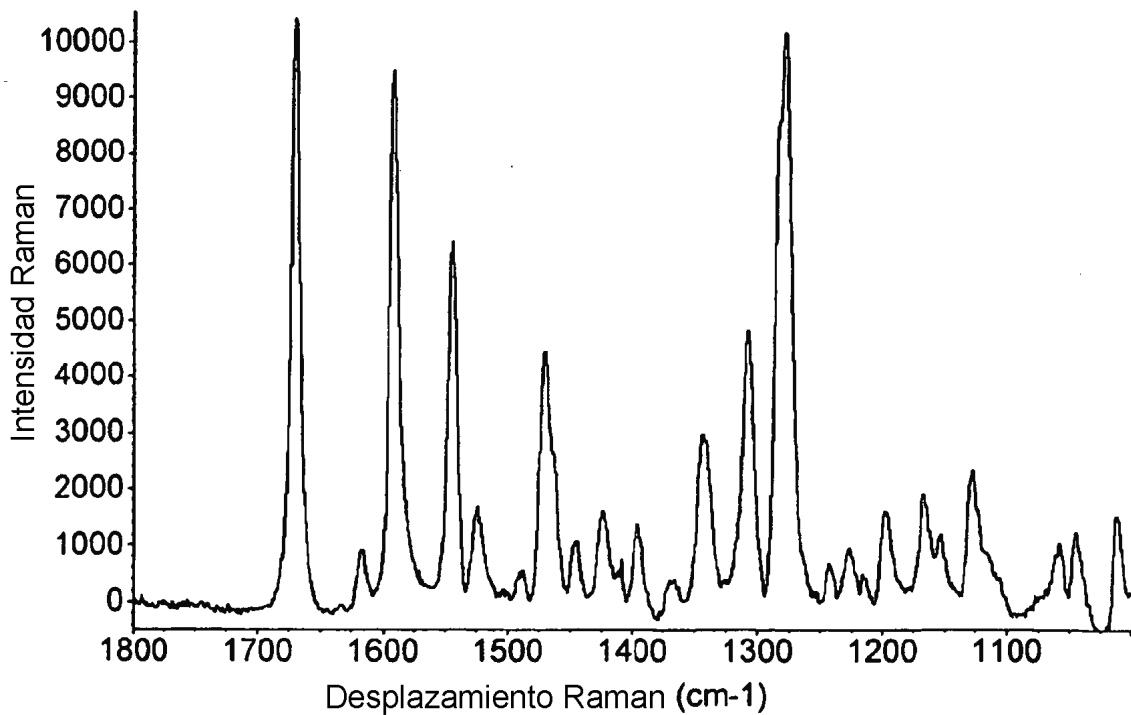
# FIG. 1

Patrón de difracción de rayos X de polvo de la modificación cristalina C

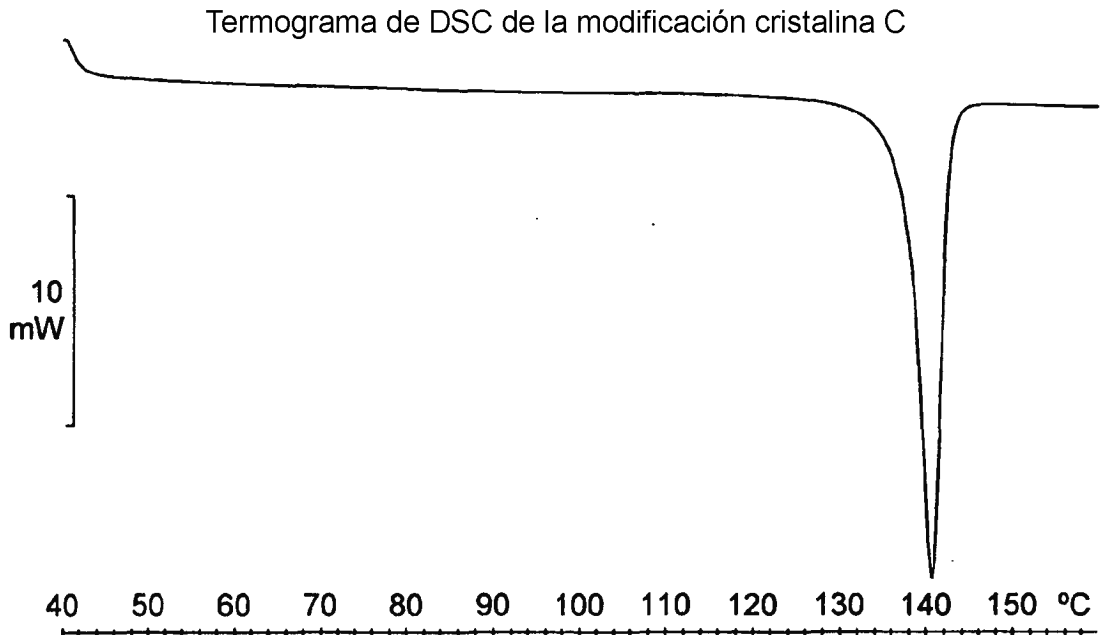


# FIG. 2

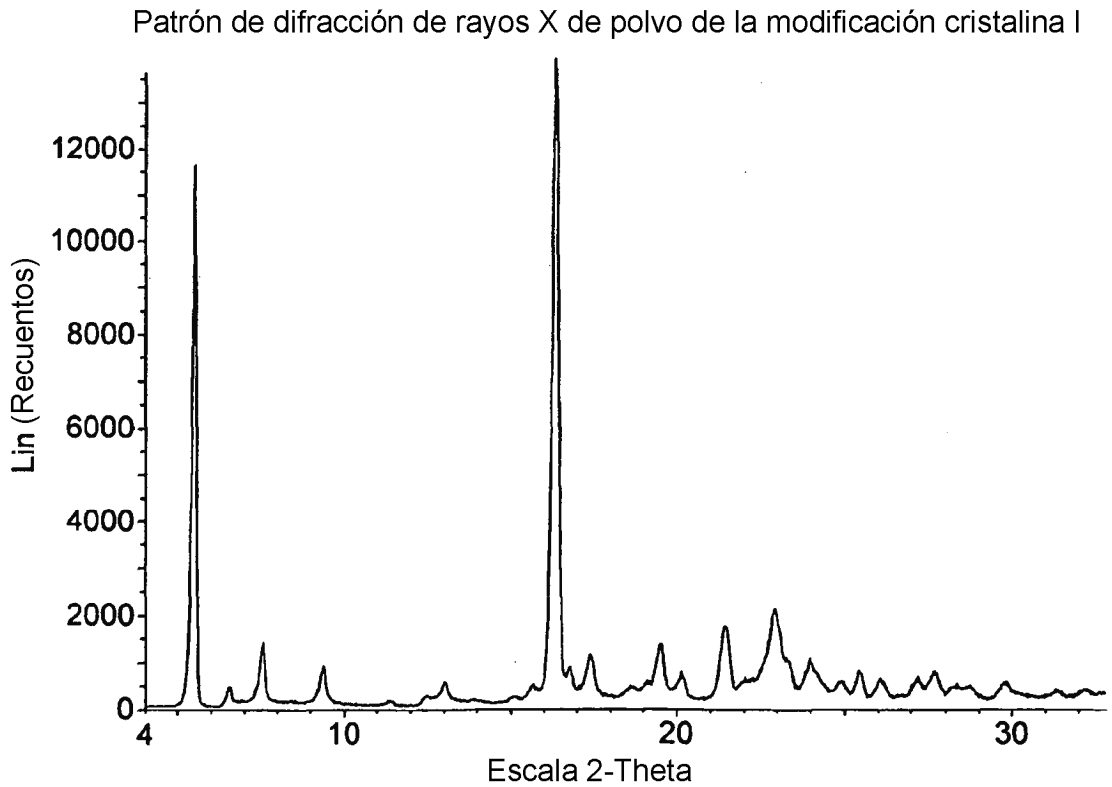
Espectro de Raman de la modificación cristalina C



**FIG. 3**

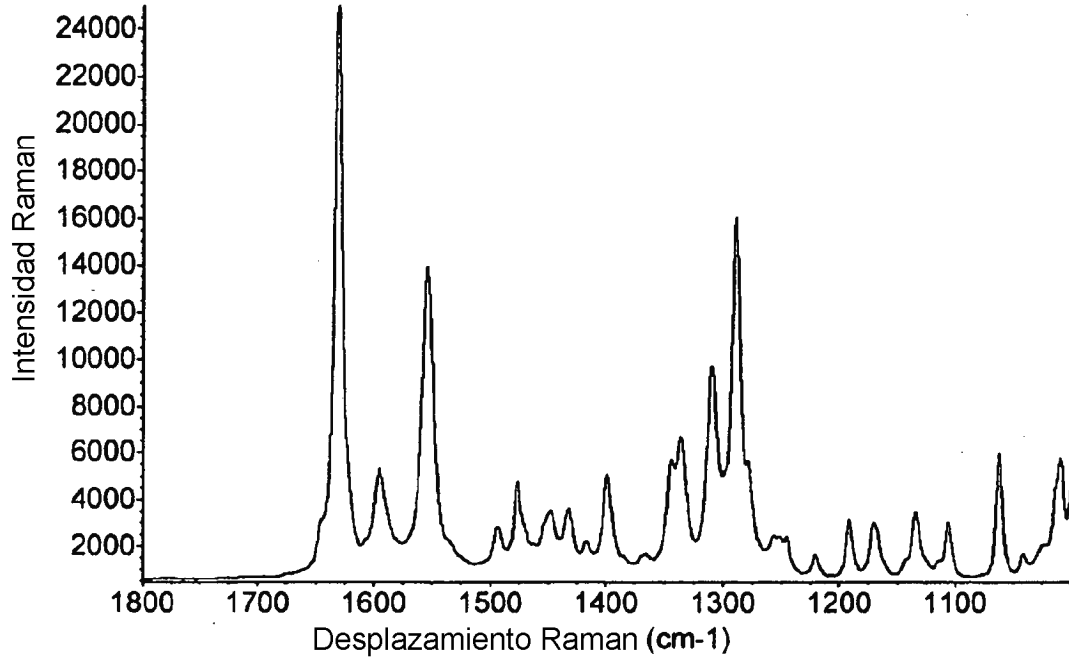


**FIG. 4**



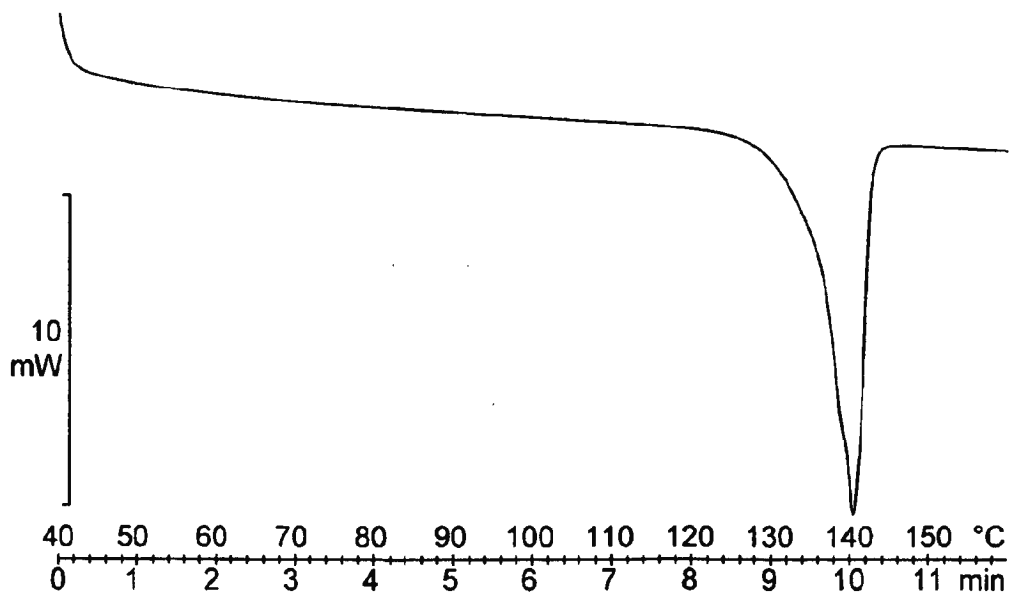
**FIG. 5**

Espectro de Raman de la modificación cristalina I



**FIG. 6**

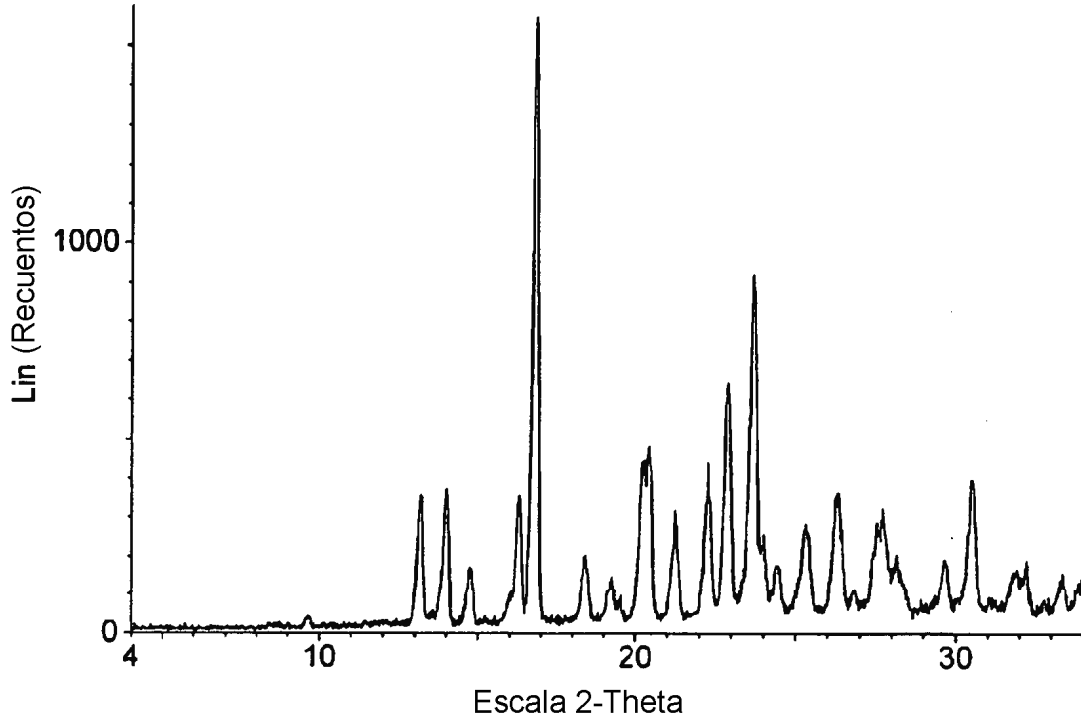
Termograma de DSC de la modificación cristalina I





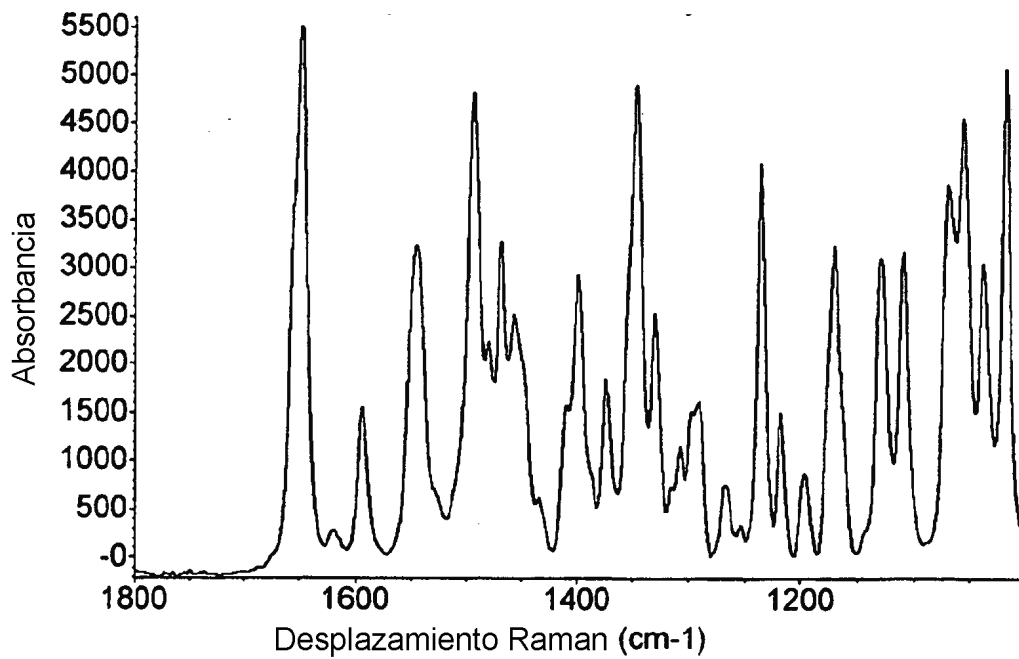
**FIG. 7**

Patrón de difracción de rayos X de polvo del monohidrato en forma A



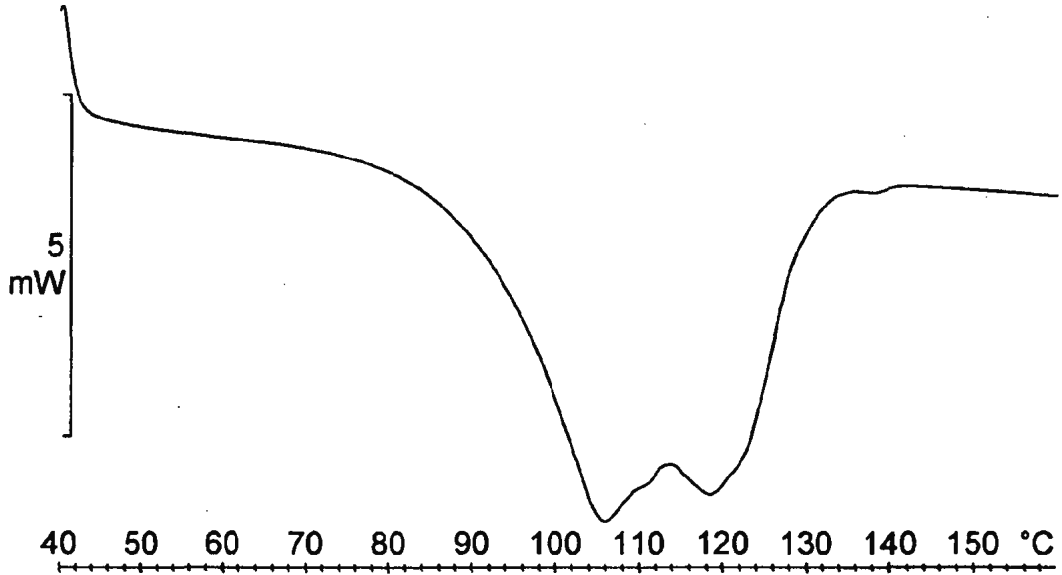
**FIG. 8**

Espectro Raman del monohidrato en forma A



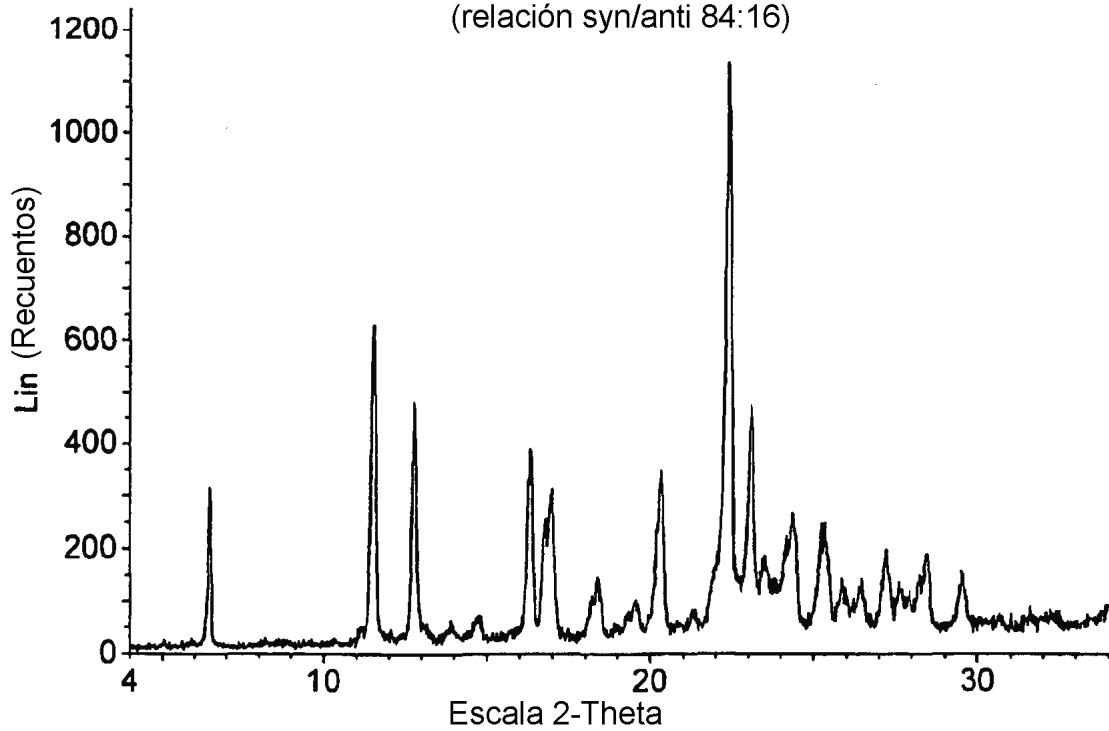
### FIG. 9

Termograma de DSC del monohidrato en forma A



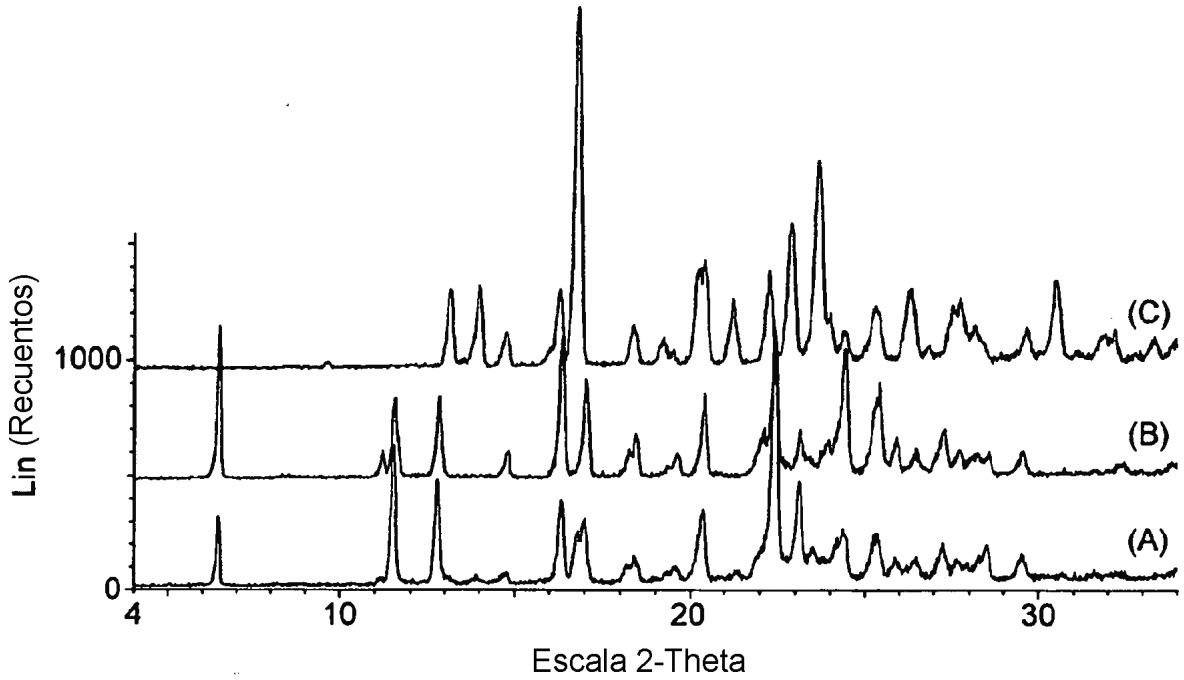
### FIG. 10a

Patrón de difracción de rayos X de polvo de producto en mezcla (relación syn/anti 84:16)



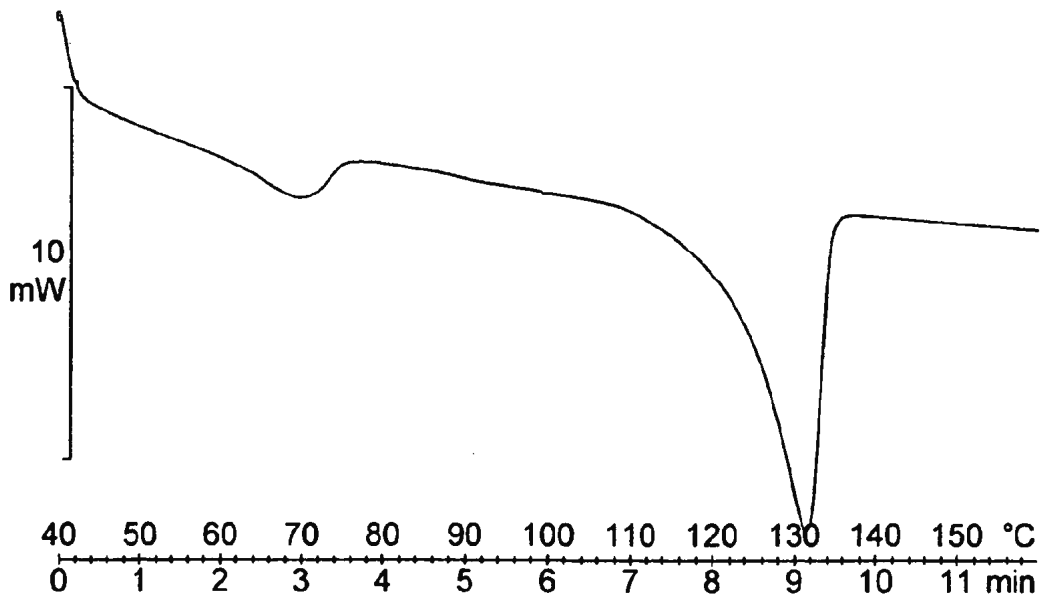
### FIG. 10b

Superposición de patrones de difracción de rayos X de polvo de producto e mezcla (relación syn/anti 84:16) y compuestos syn/anti puros



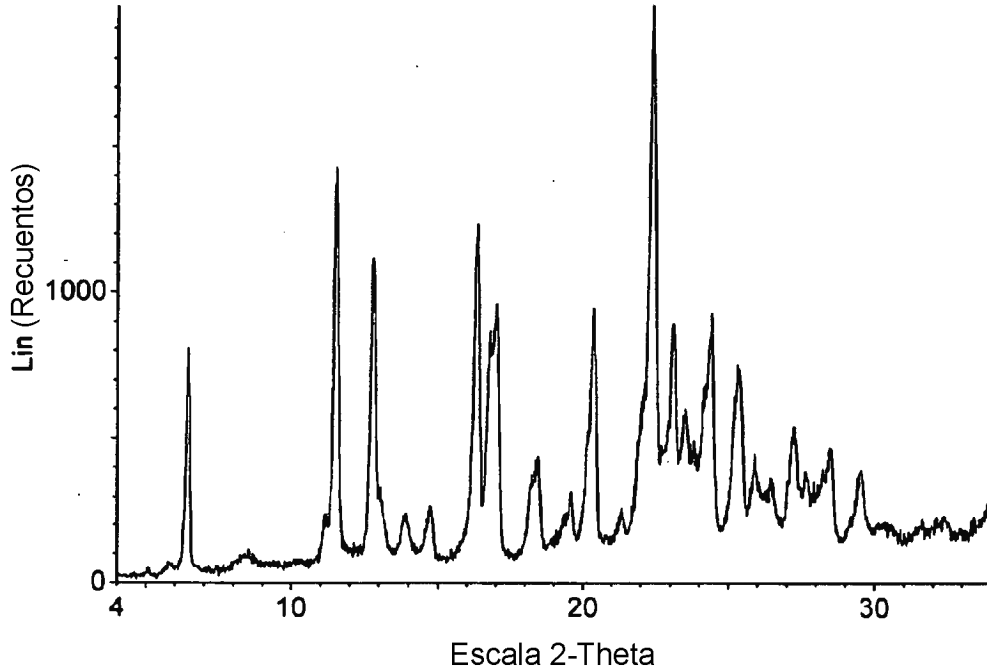
### FIG. 11

Termograma de DSC del producto en mezcla (relación syn/anti 84:16)



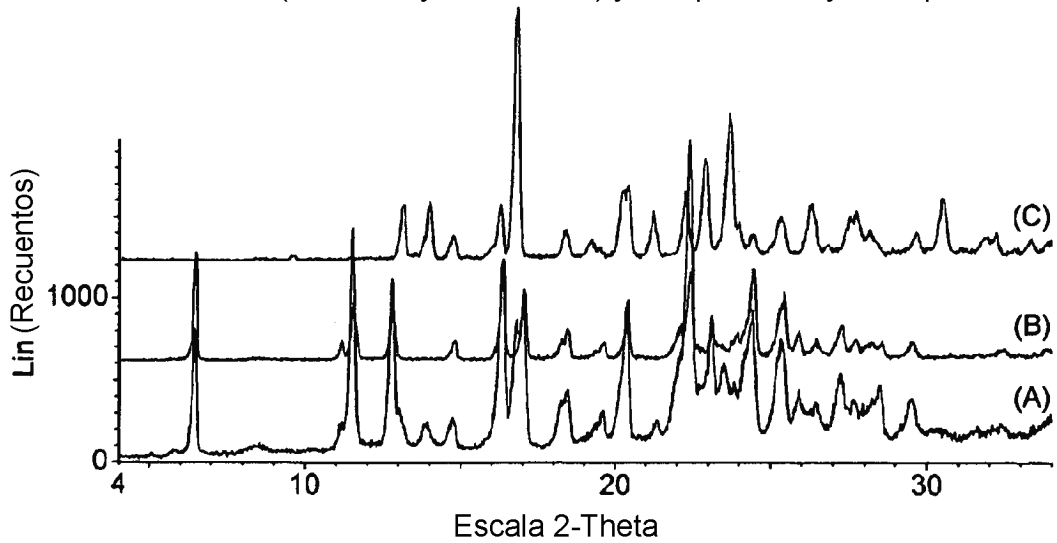
### FIG. 12a

Patrón de difracción de rayos X de polvo de producto en mezcla (relación syn/anti 88:12)



### FIG. 12b

Superposición de patrones de difracción de rayos X de polvo de producto en mezcla (relación syn/anti 84:16) y compuestos syn/anti puros



# FIG. 13

Termograma de DSC de producto en mezcla (relación syn/anti 88:12)

