

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 589 383**

51 Int. Cl.:

C07C 317/24 (2006.01)

A01N 41/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.07.2010 PCT/IL2010/000580**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.02.2011 WO11016018**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2010 E 10743249 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.06.2016 EP 2462112**

54 Título: **Modificación cristalina de mesotriona**

30 Prioridad:

03.08.2009 US 273341 P

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

14.11.2016

73 Titular/es:

ADAMA AGAN LTD. (100.0%)

P.O. Box 262

Ashdod 77102, IL

72 Inventor/es:

COHEN, CARMEN y

MAIDAN, RUBEN

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 589 383 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

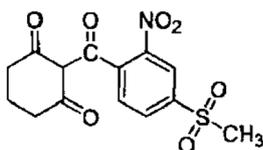
Modificación cristalina de mesotriona.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a una forma polimórfica de la mesotriona, a procedimientos para su preparación y a sus utilizaciones.

10 **Antecedentes de la invención**

La mesotriona (2-[4-(metilsulfonyl)-2-nitrobenzoil]-1,3-ciclohexanodiona) es útil como herbicida selectivo, y se usa ampliamente para el control pre- y postemergente de malas hierbas de hoja ancha en el maíz.

15 **Mesotriona**

En el documento EP 186 118 se describe su síntesis básica.

20 Las publicaciones internacionales n^{os} WO2006/021743 (PCT/GB2005/003069) y WO2007/083242 (PCT/IB2007/000198) describen la existencia de dos modificaciones cristalinas de mesotriona, Forma 1 y Forma 2.

25 La mesotriona existe en dos formas polimórficas: la forma termodinámicamente estable, denominada Forma 1; y la forma metaestable, denominada Forma 2. La Forma 2 es termodinámicamente inestable y gradualmente se convertiría en la Forma 1; en consecuencia, cualquier formulación preparada a partir de ella podría conducir a problemas de inestabilidad durante el almacenamiento, o puede dar como resultado dificultades durante la aplicación del producto en el campo (documentos WO 2007/083242; WO 2006/021743).

30 La Forma 1 es actualmente la forma usada para preparar formulaciones agroquímicamente aceptables, pero durante el procedimiento de fabricación, la Forma 2 se obtiene fácilmente cuando la mesotriona se recrystaliza en disolución acuosa. Debido a que la Forma 2 es muy fina, es difícil de filtrar, y se pierde tiempo de producción mientras se intenta eliminarla del sistema. Si el material de la Forma 2 obtenido durante la recrystalización no se puede convertir en la Forma 1, entonces se debe desechar, dando como resultado una pérdida de rendimiento y procedimientos de producción ineficientes (documentos WO 2007/083242; WO 2006/021743).

Los documentos WO 2007/083242 y WO 2006/021743 describen un procedimiento para controlar selectivamente la 40 recrystalización de los polimorfos de Forma 1 termodinámicamente estable o Forma 2 cinéticamente estable de mesotriona en una disolución acuosa de mesotriona.

Será ventajoso tener nuevas formas polimórficas que tengan propiedades mejoradas tales como propiedades físicas y/o químicas y/o biológicas y/o fitotóxicas mejoradas.

45 Los herbicidas son la causa más ampliamente reconocida de fitotoxicidad. La fitotoxicidad es una lesión para las plantas provocada por sustancias tóxicas.

Continuamente se exigen mejoras en las opciones de control de malas hierbas, tales como selectividad mejorada y consiguientemente un rendimiento de cultivo mejorado.

50 De este modo, existe una necesidad ampliamente reconocida y será muy ventajoso tener un compuesto herbicida que tenga fitotoxicidad reducida y por lo tanto selectividad mejorada en comparación, por ejemplo, con otra forma del compuesto, como se describe en la invención.

Sumario de la invención

55 La invención se refiere a un polimorfo cristalino Forma 3 de 2-[4-(metilsulfonyl)-2-nitrobenzoil]-1,3-ciclohexanodiona (mesotriona) que muestra:

60 (a) un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene un pico característico expresado en $2\theta (\pm 0,20^\circ 2\theta)$ a $8,0$, caracterizándose dicho pico por tener la intensidad más elevada.

El polimorfo cristalino Forma 3 anterior puede mostrar además al menos una de las siguientes propiedades:

(b) un espectro de absorción de infrarrojos (IR) que tiene al menos un pico característico seleccionado de los siguientes valores expresados como cm^{-1} ($\pm 1 \text{ cm}^{-1}$) a 732, 770, 793, 891, 967, 1121, 1152, 1291, 1304, y 2952;

(c) RMN de ^{13}C de estado sólido que tiene al menos una de las siguientes características:

(i) desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C de estado sólido, con referencia a un valor de 176,03 ppm para el pico carbonílico de glicina, que tiene tres picos en el intervalo de 191 a 197 ppm ($\pm 0,1$ ppm);

(ii) RMN de ^{13}C de estado sólido, expresada como la diferencia entre el pico del desplazamiento químico del carbono metilénico de valor más pequeño y los otros valores de desplazamiento químico, que tiene tres picos en el intervalo 171,4 a 177,4 ppm ($\pm 0,1$ ppm).

La invención se refiere además a un polimorfo cristalino Forma 3 de 2-[4-(metilsulfonyl)-2-nitrobenzoil]-1,3-ciclohexanodiona (mesotrióna) que muestra:

(a) un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene un pico característico expresado en 2θ ($\pm 0,20^\circ 2\theta$) a 8,0, caracterizándose dicho pico por tener la intensidad más elevada;

y muestra además al menos una de las siguientes propiedades:

(b) un espectro de absorción de infrarrojos (IR) que tiene al menos un pico característico seleccionado de los siguientes valores expresados como cm^{-1} ($\pm 1 \text{ cm}^{-1}$) a 732, 770, 793, 891, 967, 1121, 1152, 1291, 1304, y 2952;

(c) RMN de ^{13}C de estado sólido que tiene al menos una de las siguientes características:

(i) desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C de estado sólido, con referencia a un valor de 176,03 ppm para el pico carbonílico de glicina, que tiene tres picos en el intervalo de 191 a 197 ppm ($\pm 0,1$ ppm), que comprenden al menos dos picos seleccionados de los siguientes valores 196,1, 192,6, y 192,0 ppm ($\pm 0,1$ ppm);

(ii) RMN de ^{13}C de estado sólido, expresada como la diferencia entre el pico del desplazamiento químico del carbono metilénico de valor más pequeño y los otros valores de desplazamiento químico, que tiene tres picos en el intervalo 171,4 a 177,4 ppm ($\pm 0,1$ ppm), que comprende al menos dos picos seleccionados de los siguientes valores 176,5, 173,0, y 172,4 ppm ($\pm 0,1$ ppm).

En una forma de realización, la Forma 3 cristalina de mesotrióna de la invención se caracteriza además por el siguiente espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C de estado sólido, en el que el desplazamiento químico se expresa en ppm ($\pm 0,1$ ppm) medido con una velocidad de espín de 5,0 kHz en un espectrómetro de Bruker DMX-500, con referencia a un valor de 176,03 ppm para el pico carbonílico de glicina

Asignación	Desplazamiento químico
C=O, C=C(OH)	196,1
C=O, C=C(OH)	192,6
C=O, C=C(OH)	192,0
carbono cuaternario aromático	145,9
carbono cuaternario aromático	142,4
carbono cuaternario aromático	140,2
carbono metínico aromático	132,1
carbono metínico aromático	130,3
carbono metínico aromático	119,9
carbono olefínico alfa con respecto al carbonilo	113,1
carbono metílico	42,0
carbono metilénico	36,1
carbono metilénico	30,9
carbono metilénico	19,6

En una forma de realización adicional, la Forma 3 cristalina de mesotrióna de la invención se caracteriza además por los siguientes valores de desplazamientos químicos relativos comparados con la señal de desplazamiento químico del carbono metilénico de valor más pequeño medida en un espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C de estado sólido en el que el desplazamiento químico se expresa en ppm ($\pm 0,1$ ppm) medido con una velocidad de espín de 5,0 kHz en un espectrómetro de Bruker DMX-500:

Asignación	Desplazamiento químico
C=O, C=C(OH)	176,5
C=O, C=C(OH)	173,0
C=O, C=C(OH)	172,4
carbono cuaternario aromático	126,3
carbono cuaternario aromático	122,8
carbono cuaternario aromático	120,6
carbono metínico aromático	112,5
carbono metínico aromático	110,7
carbono metínico aromático	100,3
carbono olefínico alfa con respecto al carbonilo	93,5
carbono metílico	22,4
carbono metilénico	16,5
carbono metilénico	11,3
carbono metilénico	0,0

La invención se refiere adicionalmente a un procedimiento para la preparación de un polimorfo cristalino Forma 3 de 2-[4-(metilsulfonyl)-2-nitrobenzoyl]-1,3-ciclohexanodiona como se describe en la invención, que comprende:

- 5 (a) cristalizar la Forma 3 en una disolución acuosa que comprende (i) una sal amónica de 2-[4-(metilsulfonyl)-2-nitrobenzoyl]-1,3-ciclohexanodiona y (ii) un disolvente aprótico polar seleccionado de dimetilsulfóxido (DMSO), N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilformamida (DMF), y mezclas de dichos disolventes, mediante acidificación de dicha disolución; y
- 10 (b) aislar el precipitado resultante de la Forma 3.

Además, la invención se refiere a una composición herbicida que comprende un polimorfo cristalino Forma 3 de 2-[4-(metilsulfonyl)-2-nitrobenzoyl]-1,3-ciclohexanodiona como se describe en la invención; y a un diluyente o vehículo herbicidamente aceptable.

15 Además, la invención se refiere a una composición herbicida como se describe en la invención para uso en el control de las malas hierbas.

20 Todavía más, la invención se refiere al uso de un polimorfo cristalino Forma 3 como se describe en la invención para el control de malas hierbas.

Adicionalmente, la invención se refiere a un método para el control de las malas hierbas, que comprende aplicar a las malas hierbas o al hábitat, o a ambos, una cantidad eficaz del polimorfo cristalino Forma 3 como se describe en la invención.

25 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un espectro de FT-IR de la Forma 3 de mesotriona.

30 La figura 2a-c es un espectro de FT-IR de superposición de la Forma 1, 2, y 3 de mesotriona. La figura 2a es un espectro de superposición de la Forma 1, 2, y 3 de mesotriona en el intervalo 600 - 1800 cm^{-1} . La figura 2b es un espectro de superposición de la Forma 1, 2, y 3 de mesotriona en el intervalo 600 - 800 cm^{-1} . La figura 2c es un espectro de superposición de la Forma 1, 2, y 3 de mesotriona en el intervalo 1300-1700 cm^{-1} .

35 La figura 3 es un difractograma de polvo de rayos X de la Forma 3 de mesotriona.

La figura 4 es un difractograma de polvo de rayos X de superposición de la Forma 1, 2 y 3 de mesotriona.

La figura 5 es un espectro de RMN de C^{13} de la Forma 3 de mesotriona.

40 La figura 6 es un espectro de RMN de C^{13} de la Forma 1 de mesotriona.

La figura 7 es un espectro de RMN de C^{13} de la Forma 2 de mesotriona.

45 Breve descripción de la invención

Se ha descubierto en el contexto de la presente invención inesperadamente una nueva Forma 3 cristalina de mesotriona, denominada "Forma 3". Esta forma cristalina muestra unas características espectrales como se representan por sus espectros de difracción de polvo de rayos X (XRD), de infrarrojos (IR), y de RMN (resonancia magnética nuclear) de C^{13} de estado sólido nítidos.

Inesperadamente, se ha encontrado que la nueva Forma 3 de mesotriona muestra baja fitotoxicidad cuando se ensaya en cultivos, en comparación con la forma 1.

5 Tal hallazgo es muy ventajoso puesto que proporciona un tratamiento selectivo mejorado del herbicida, con daño reducido a los cultivos.

10 En la siguiente descripción, los datos de XRD, FT-IR, y RMN de ^{13}C se dan para la forma 3 de mesotriona. Se debería apreciar que la exactitud de los ángulos de difracción (valores 2θ (2 Theta) de los picos) es $\pm 0,2$ grados (de 2θ), la exactitud de los valores de los picos de las bandas de absorción de FT-IR es $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$, y la exactitud de los valores de los picos de RMN es $\pm 0,1$ ppm.

15 Cuando se hace referencia a los espectros o datos presentados en forma gráfica (por ejemplo, espectros de XRD, IR, y RMN de ^{13}C), excepto que se indique de otro modo, el término "pico" se refiere a un pico u otro rasgo especial que un experto en la materia reconocería como no atribuible a ruido de fondo.

De este modo, según un aspecto de la invención, se proporciona un polimorfo cristalino Forma 3 de 2-[4-(metilsulfonil)-2-nitrobenzoil]-1,3-ciclohexanodiona (mesotriona) que muestra:

20 (a) un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene un pico característico expresado en 2θ ($\pm 0,20^\circ 2\theta$) a $8,0$, caracterizándose dicho pico por tener la intensidad más elevada.

El polimorfo cristalino Forma 3 anterior puede mostrar además al menos una de las siguientes propiedades:

25 (b) Un espectro de absorción de infrarrojos (IR) que tiene al menos un pico característico seleccionado de los siguientes valores expresados como cm^{-1} ($\pm 1 \text{ cm}^{-1}$) a 732, 770, 793, 891, 967, 1121, 1152, 1291, 1304, y 2952;

(c) RMN de ^{13}C de estado sólido que tiene al menos una de las siguientes características:

30 (i) desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C de estado sólido, con referencia a un valor de 176,03 ppm para el pico carbonílico de glicina, que tiene tres picos en el intervalo de 191 a 197 ppm ($\pm 0,1$ ppm);

35 (ii) RMN de ^{13}C de estado sólido, expresada como la diferencia entre el pico del desplazamiento químico del carbono metilénico de valor más pequeño y los otros valores de desplazamiento químico, que tiene tres picos en el intervalo 171,4 a 177,4 ppm ($\pm 0,1$ ppm).

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un polimorfo cristalino Forma 3 de 2-[4-(metilsulfonil)-2-nitrobenzoil]-1,3-ciclohexanodiona (mesotriona) que muestra:

40 (a) un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene un pico característico expresado en 2θ ($\pm 0,20^\circ 2\theta$) a $8,0$, caracterizándose dicho pico por tener la intensidad más elevada;

y muestra además al menos una de las siguientes propiedades:

45 (b) un espectro de absorción de infrarrojos (IR) que tiene al menos un pico característico seleccionado de los siguientes valores expresados como cm^{-1} ($\pm 1 \text{ cm}^{-1}$) a 732, 770, 793, 891, 967, 1121, 1152, 1291, 1304, y 2952;

50 (c) RMN de ^{13}C de estado sólido que tiene al menos una de las siguientes características:

(i) desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C de estado sólido, con referencia a un valor de 176,03 ppm para el pico carbonílico de glicina, que tiene picos en el intervalo de 191 a 197 ppm ($\pm 0,1$ ppm), que comprenden al menos dos picos seleccionados de los siguientes valores 196,1, 192,6, y 192,0 ppm ($\pm 0,1$ ppm);

55 (ii) RMN de ^{13}C de estado sólido, expresada como la diferencia entre el pico del desplazamiento químico del carbono metilénico de valor más pequeño y los otros valores de desplazamiento químico, que tiene tres picos en el intervalo 171,4 a 177,4 ppm ($\pm 0,1$ ppm), que comprende al menos dos picos seleccionados de los siguientes valores 176,5, 173,0, y 172,4 ppm ($\pm 0,1$ ppm).

60 Según una forma de realización específica, el polimorfo cristalino Forma 3 de mesotriona muestra las propiedades de los apartados (a) y (b); o las propiedades de los apartados (a) y (c).

65 Según una forma de realización específica, el polimorfo cristalino Forma 3 de mesotriona muestra las tres propiedades citadas anteriormente en los apartados (a), (b) y (c).

- 5 Haciendo referencia al apartado (c), la RMN de ^{13}C de estado sólido tiene una característica seleccionada del apartado (i) y del apartado (ii). En una forma de realización específica, la RMN de ^{13}C de estado sólido se caracteriza por los apartados (i) y (ii). En una forma de realización específica, la RMN de ^{13}C de estado sólido se caracteriza por el apartado (i). En una forma de realización específica, la RMN de ^{13}C de estado sólido se caracteriza por el apartado (ii).
- Según una forma de realización específica, los desplazamientos químicos de la RMN de ^{13}C de estado sólido se miden con una velocidad de espín de 5,0 kHz en un espectrómetro de Bruker DMX-500.
- 10 Como se usa en la presente memoria, por “*desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C de estado sólido, con referencia a un valor de 176,03 ppm para el pico carbonílico de glicina*” se quiere decir que las medidas de los desplazamientos químicos de RMN se calibran mediante la señal carbonílica de 176,03 ppm del polimorfo alfa de glicina como referencia espectral externa.
- 15 El término “ppm” se refiere a partes por millón.
- Según una forma de realización específica, los tres picos, con referencia a un valor de 176,03 ppm para el pico carbonílico de glicina, están en el intervalo de 191,5 a 196,5 ppm ($\pm 0,1$ ppm).
- 20 Según una forma de realización más específica, los tres picos, con referencia a un valor de 176,03 ppm para el pico carbonílico de glicina, están en el intervalo de 191,8 a 196,5 ppm ($\pm 0,1$ ppm). Según una forma de realización incluso más específica, los tres picos, con referencia a un valor de 176,03 ppm para el pico carbonílico de glicina, están en el intervalo de 191,8 a 196,3 ppm ($\pm 0,1$ ppm).
- 25 Según algunas formas de realización, los tres picos, con referencia a un valor de 176,03 ppm para el pico carbonílico de glicina, tienen al menos un pico seleccionado de 196,1, 192,6, y 192,0 ppm ($\pm 0,1$ ppm).
- En algunas formas de realización, dicho por lo menos un valor del pico es 196,1 ppm ($\pm 0,1$ ppm). En algunas formas de realización, dicho por lo menos un valor del pico es 192,6 ppm ($\pm 0,1$ ppm). En algunas formas de realización, dicho por lo menos un valor del pico es 192,0 ppm ($\pm 0,1$ ppm).
- 30 Según algunas formas de realización, los desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C de estado sólido, con referencia a un valor de 176,03 ppm para el pico carbonílico de glicina, tienen al menos dos valores de pico seleccionados de 196,1, 192,6, y 192,0 ppm ($\pm 0,1$ ppm).
- 35 En algunas formas de realización, los al menos dos valores de pico son 196,1 y 192,6 ppm ($\pm 0,1$ ppm). En algunas formas de realización, los al menos dos valores de pico son 196,1 y 192,0 ppm ($\pm 0,1$ ppm). En algunas formas de realización, los al menos dos valores de pico son 192,6 y 192,0 ppm ($\pm 0,1$ ppm). Según una forma de realización específica, los desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C de estado sólido, con referencia a un valor de 176,03 ppm para el pico carbonílico de glicina, tienen los tres valores citados anteriormente (es decir, tres valores de pico a 196,1, 192,6, y 192,0 ppm ($\pm 0,1$ ppm)).
- 40 La Forma 3 se puede distinguir fácilmente mediante RMN de ^{13}C de estado sólido mediante los picos característicos en la región 191-197 ppm. En esta región, la Forma 3 tiene 3 picos característicos.
- 45 En esta región, la Forma 1 tiene dos picos a 196,580 y 195,366 ppm según la información proporcionada en el documento WO 2006/021743. La Forma 2 tiene un pico en esta región a 195,275 según la información proporcionada en el documento WO 2006/021743.
- 50 De este modo, la Forma 3 también se puede distinguir de la Forma 1 y 2 por tener al menos dos valores de pico seleccionados de 196,1, 192,6, y 192,0 ppm.
- Según algunas formas de realización, los desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C de estado sólido, con referencia a un valor de 176,03 ppm para el pico carbonílico de glicina, se caracterizan además por tener al menos un pico adicional expresado en ppm ($\pm 0,1$ ppm), seleccionado de los siguientes valores a 145,9, 142,4, 140,2, 132,1, 130,3, 119,9, 113,1, 42,0, 36,1, 30,9, y 19,6.
- 55 En algunas formas de realización, la RMN de ^{13}C de estado sólido de la Forma 3 de mesotrión se caracteriza por que tiene al menos dos de estos valores de pico de RMN de ^{13}C de estado sólido.
- 60 En algunas formas de realización, la RMN de ^{13}C de estado sólido de la Forma 3 de mesotrión se caracteriza por que tiene al menos tres de estos valores de pico de RMN de ^{13}C de estado sólido.
- 65 En algunas formas de realización, la RMN de ^{13}C de estado sólido de la Forma 3 de mesotrión se caracteriza por que tiene al menos cuatro de estos valores de pico de RMN de ^{13}C de estado sólido.

En algunas formas de realización, la RMN de ^{13}C de estado sólido de la Forma 3 de mesotriona se caracteriza por que tiene al menos cinco de estos valores de pico de RMN de ^{13}C de estado sólido.

5 En algunas formas de realización, la RMN de ^{13}C de estado sólido de la Forma 3 de mesotriona se caracteriza por que tiene al menos seis de estos valores de pico de RMN de ^{13}C de estado sólido.

En algunas formas de realización, la RMN de ^{13}C de estado sólido de la Forma 3 de mesotriona se caracteriza por que tiene al menos siete de estos valores de pico de RMN de ^{13}C de estado sólido.

10 En algunas formas de realización, la RMN de ^{13}C de estado sólido de la Forma 3 de mesotriona se caracteriza por que tiene al menos ocho de estos valores de pico de RMN de ^{13}C de estado sólido.

En algunas formas de realización, la RMN de ^{13}C de estado sólido de la Forma 3 de mesotriona se caracteriza por que tiene al menos nueve de estos valores de pico de RMN de ^{13}C de estado sólido.

15 En algunas formas de realización, la RMN de ^{13}C de estado sólido de la Forma 3 de mesotriona se caracteriza por que tiene al menos diez de estos valores de pico de RMN de ^{13}C de estado sólido.

20 En algunas formas de realización, la RMN de ^{13}C de estado sólido de la Forma 3 de mesotriona se caracteriza por que tiene los once de estos valores de pico de RMN de ^{13}C de estado sólido.

Según una forma de realización específica, los desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C de estado sólido, con referencia a un valor de 176,03 ppm para el pico carbonílico de glicina, expresados en ppm ($\pm 0,1$ ppm), tienen los siguientes valores de pico:

25

Asignación	Desplazamiento químico
C=O, C=C(OH)	196,1
C=O, C=C(OH)	192,6
C=O, C=C(OH)	192,0
carbono cuaternario aromático	145,9
carbono cuaternario aromático	142,4
carbono cuaternario aromático	140,2
carbono metínico aromático	132,1
carbono metínico aromático	130,3
carbono metínico aromático	119,9
carbono olefínico alfa con respecto al carbonilo	113,1
carbono metílico	42,0
carbono metilénico	36,1
carbono metilénico	30,9
carbono metilénico	19,6

Según una forma de realización específica, los tres picos, expresados como la diferencia entre el pico del desplazamiento químico del carbono metilénico de valor más pequeño y los otros valores del desplazamiento químico, están en el intervalo de 171,9 a 176,9 ppm ($\pm 0,1$ ppm).

30

Según una forma de realización más específica, los tres picos, expresados como la diferencia entre el pico del desplazamiento químico del carbono metilénico de valor más pequeño y los otros valores del desplazamiento químico, están en el intervalo de 172,2 a 176,9 ppm ($\pm 0,1$ ppm). Según una forma de realización incluso más específica, los tres picos, expresados como la diferencia entre el pico del desplazamiento químico del carbono metilénico de valor más pequeño y los otros valores del desplazamiento químico, están en el intervalo de 172,2 a 176,7 ppm ($\pm 0,1$ ppm).

35

Según algunas formas de realización, los tres picos, expresados como la diferencia entre el pico del desplazamiento químico del carbono metilénico de valor más pequeño y los otros valores del desplazamiento químico, tienen al menos un pico seleccionado de 176,5, 173,0, y 172,4 ppm ($\pm 0,1$ ppm).

40

En algunas formas de realización dicho por lo menos un valor de pico es 176,5 ppm ($\pm 0,1$ ppm). En algunas formas de realización dicho por lo menos un valor de pico es 173,0 ppm ($\pm 0,1$ ppm). En algunas formas de realización dicho por lo menos un valor de pico es 172,4 ppm ($\pm 0,1$ ppm).

45

Según algunas formas de realización, los desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C de estado sólido, expresados como la diferencia entre el pico del desplazamiento químico del carbono metilénico de valor más pequeño y los otros valores del desplazamiento químico, tienen al menos dos valores de pico seleccionados de 176,5, 173,0, y 172,4 ppm ($\pm 0,1$ ppm).

50

En algunas formas de realización los al menos dos valores de pico son 176,5 y 173,0 ppm ($\pm 0,1$ ppm). En algunas

- 5 formas de realización los al menos dos valores de pico son 176,5 y 172,4 ppm ($\pm 0,1$ ppm). En algunas formas de realización los al menos dos valores de pico son 173,0 y 172,4 ppm ($\pm 0,1$ ppm). Según una forma de realización específica los desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C de estado sólido, expresados como la diferencia entre el pico del desplazamiento químico del carbono metilénico de valor más pequeño y los otros valores del desplazamiento químico, tienen los tres valores citados anteriormente (es decir, tres valores de pico a 176,5, 173,0 y 172,4 ppm ($\pm 0,1$ ppm)).
- 10 Según algunas formas de realización, la RMN de ^{13}C de estado sólido, expresada como la diferencia entre el pico del desplazamiento químico del carbono metilénico de valor más pequeño y los otros valores del desplazamiento químico, se caracteriza además por tener al menos un valor de la diferencia de desplazamiento químico adicional seleccionado de los siguientes valores a 126,3, 122,8, 120,6, 112,5, 110,7, 100,3, 93,5, 22,4, 16,5, 11,3, y 0,0 ppm ($\pm 0,1$ ppm).
- 15 En algunas formas de realización, la RMN de ^{13}C de estado sólido de la Forma 3 de mesotrión se caracteriza por que tiene al menos dos de estos valores de diferencia de desplazamiento químico de RMN de ^{13}C de estado sólido.
- 20 En algunas formas de realización, la RMN de ^{13}C de estado sólido de la Forma 3 de mesotrión se caracteriza por que tiene al menos tres de estos valores de diferencia de desplazamiento químico de RMN de ^{13}C de estado sólido.
- 25 En algunas formas de realización, la RMN de ^{13}C de estado sólido de la Forma 3 de mesotrión se caracteriza por que tiene al menos cuatro de estos valores de diferencia de desplazamiento químico de RMN de ^{13}C de estado sólido.
- 30 En algunas formas de realización, la RMN de ^{13}C de estado sólido de la Forma 3 de mesotrión se caracteriza por que tiene al menos cinco de estos valores de diferencia de desplazamiento químico de RMN de ^{13}C de estado sólido.
- 35 En algunas formas de realización, la RMN de ^{13}C de estado sólido de la Forma 3 de mesotrión se caracteriza por que tiene al menos seis de estos valores de diferencia de desplazamiento químico de RMN de ^{13}C de estado sólido.
- 40 En algunas formas de realización, la RMN de ^{13}C de estado sólido de la Forma 3 de mesotrión se caracteriza por que tiene al menos siete de estos valores de diferencia de desplazamiento químico de RMN de ^{13}C de estado sólido.
- 45 En algunas formas de realización, la RMN de ^{13}C de estado sólido de la Forma 3 de mesotrión se caracteriza por que tiene al menos ocho de estos valores de diferencia de desplazamiento químico de RMN de ^{13}C de estado sólido.
- 50 En algunas formas de realización, la RMN de ^{13}C de estado sólido de la Forma 3 de mesotrión se caracteriza por que tiene al menos nueve de estos valores de diferencia de desplazamiento químico de RMN de ^{13}C de estado sólido.
- 50 En algunas formas de realización, la RMN de ^{13}C de estado sólido de la Forma 3 de mesotrión se caracteriza por que tiene al menos diez de estos valores de diferencia de desplazamiento químico de RMN de ^{13}C de estado sólido.
- 50 En algunas formas de realización, la RMN de ^{13}C de estado sólido de la Forma 3 de mesotrión se caracteriza por que tiene al menos once de estos valores de diferencia de desplazamiento químico de RMN de ^{13}C de estado sólido.
- 50 Según algunas formas de realización, la RMN de ^{13}C de estado sólido, expresada como la diferencia entre el pico del desplazamiento químico del carbono metilénico de valor más pequeño y los otros valores del desplazamiento químico, se caracteriza por tener los siguientes valores de diferencia de picos, expresados en ppm ($\pm 0,1$ ppm):

Asignación	Desplazamiento químico
C=O, C=C(OH)	176,5
C=O, C=C(OH)	173,0
C=O, C=C(OH)	172,4
carbono cuaternario aromático	126,3
carbono cuaternario aromático	122,8
carbono cuaternario aromático	120,6
carbono metínico aromático	112,5
carbono metínico aromático	110,7
carbono metínico aromático	100,3
carbono olefínico alfa con respecto al carbonilo	93,5
carbono metílico	22,4
carbono metilénico	16,5
carbono metilénico	11,3
carbono metilénico	0,0

La Forma 3 se puede distinguir fácilmente de la Forma 1 y 2 por la difracción de polvo de rayos X por tener un pico muy fuerte (que tiene la intensidad más elevada) a aproximadamente $2\theta = 8,0$. Las Formas 1 y 2 no muestran esta característica.

5 Según una forma de realización específica, la difracción de polvo de rayos X se registra usando radiación Cu-K α ($\lambda = 1,541 \text{ \AA}$).

Según una forma de realización específica, la difracción de polvo de rayos X se registra a temperatura ambiente.

10 Como se usa en la presente memoria, la expresión “temperatura ambiente” se refiere a una temperatura en el intervalo de 20-25°C.

15 Haciendo referencia a los datos de difracción de polvo de rayos X, como se usa en la presente memoria, el término “un pico característico ... a 8,0, caracterizándose dicho pico por tener la intensidad más elevada” significa que el pico a $2\theta = 8,0 \pm 0,20$ tiene la intensidad de pico más grande en un difractograma dado.

20 En algunas formas de realización, la relación entre el pico que tiene la intensidad más elevada y el pico que tiene la segunda intensidad más elevada está por encima de 2. En algunas formas de realización, la relación entre el pico que tiene la intensidad más elevada y el pico que tiene la segunda intensidad más elevada está por encima de 3. En algunas formas de realización, la relación entre el pico que tiene la intensidad más elevada y el pico que tiene la segunda intensidad más elevada está por encima de 4. En algunas formas de realización, la relación entre el pico que tiene la intensidad más elevada y el pico que tiene la segunda intensidad más elevada está por encima de 5.

25 La relación entre el pico que tiene la intensidad más elevada y el pico que tiene la segunda intensidad más elevada puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 2 a 10; o 2 a 9; o 3 a 8; o 4 a 8; o 5 a 8.

Según algunas formas de realización, el patrón de difracción de polvo de rayos X se caracteriza además por tener al menos un pico adicional expresado en $2\theta (\pm 0,20^\circ 2\theta)$ seleccionado de los siguientes valores a 15,0, 19,6, y 27,9.

30 Por “pico expresado en $2\theta (\pm 0,20^\circ 2\theta)$ seleccionado de los siguientes valores a 15,0, 19,6, y 27,9” se quiere decir un pico seleccionado de los siguientes valores a $15,0 \pm 0,20$, $19,6 \pm 0,20$, y $27,9 \pm 0,20^\circ 2\theta$.

35 Según algunas formas de realización, el patrón de difracción de polvo de rayos X se caracteriza además por tener al menos un pico adicional expresado en $2\theta (\pm 0,20^\circ 2\theta)$ seleccionado de los siguientes valores a 12,7 y 18,4.

Según algunas formas de realización, el patrón de difracción de polvo de rayos X se caracteriza además por tener al menos un pico adicional expresado en $2\theta (\pm 0,20^\circ 2\theta)$ seleccionado de los siguientes valores a 12,7, 15,0, 18,4, 19,6, y 27,9.

40 El patrón de difracción de polvo de rayos X se puede caracterizar por tener al menos un pico adicional, al menos dos picos adicionales, al menos tres picos adicionales, al menos cuatro picos adicionales, al menos cinco picos adicionales de los valores citados anteriormente.

45 Según algunas formas de realización, el patrón de difracción de polvo de rayos X se caracteriza además por tener al menos un pico adicional expresado en $2\theta (\pm 0,20^\circ 2\theta)$ seleccionado de los siguientes valores a 12,7, 15,0, 18,4, 19,6, 20,8, 22,6, 23,9, y 27,4, y 27,9.

50 El patrón de difracción de polvo de rayos X se puede caracterizar por tener al menos un pico adicional, al menos dos picos adicionales, al menos tres picos adicionales, etc., hasta nueve picos adicionales de los valores citados anteriormente.

55 Según otro aspecto de la invención, se proporciona un polimorfo cristalino Forma 3 de 2-[4-(metilsulfonil)-2-nitrobenzoil]-1,3-ciclohexanodiona (mesotriona) que muestra:

(a) un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene un pico característico expresado en $2\theta (\pm 0,20^\circ 2\theta)$ a 8,0 (muy fuerte).

60 El polimorfo cristalino Forma 3 anterior puede mostrar además al menos una de las siguientes propiedades:

(b) un espectro de absorción de infrarrojos (IR) que tiene al menos un pico característico seleccionado de los siguientes valores expresados como $\text{cm}^{-1} (\pm 1 \text{ cm}^{-1})$ a 732, 770, 793, 891, 967, 1121, 1152, 1291, 1304, y 2952;

65 (c) desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C de estado sólido expresados con respecto a glicina, que tienen

tres picos en el intervalo de 191 a 197 ppm ($\pm 0,1$ ppm).

5 En algunas formas de realización, el patrón de difracción de polvo de rayos X se caracteriza por tener (i) un pico expresado en 2θ ($\pm 0,20^\circ 2\theta$) a 8,0 (muy fuerte); y (ii) al menos un pico expresado en 2θ ($\pm 0,20^\circ 2\theta$) seleccionado de los siguientes valores: 12,7 (débil), 15,0 (medio), 18,4 (medio), 19,6 (fuerte), 27,9 (medio).

10 En algunas formas de realización, el patrón de difracción de polvo de rayos X se caracteriza por tener (i) un pico expresado en 2θ ($\pm 0,20^\circ 2\theta$) a 8,0 (muy fuerte); y (ii) al menos un pico expresado en 2θ ($\pm 0,20^\circ 2\theta$) seleccionado de los siguientes valores: 12,7 (débil), 15,0 (medio), 18,4 (medio), 19,6 (fuerte), 20,8 (medio), 22,6 (medio), 23,9 (medio), y 27,4 (medio), y 27,9 (medio).

15 El patrón de difracción de polvo de rayos X se puede caracterizar por tener al menos un pico adicional, al menos dos picos adicionales, al menos tres picos adicionales, etc., hasta nueve picos adicionales de los valores citados anteriormente en el apartado (ii).

La expresión "*intensidad relativa*", como se usa en la presente memoria, se refiere a un valor de la intensidad derivado de un patrón de difracción de rayos X de la muestra. A la escala del intervalo de la ordenada completa para un patrón de difracción se le asigna un valor de 100.

20 La intensidad relativa se calcula como una relación de la intensidad de pico del pico de interés frente a la intensidad de pico del pico más grande.

25 Un pico que tiene una intensidad que está entre por encima de 25% y 100% en esta escala de intensidad se denomina muy fuerte (vs); un pico que tiene una intensidad que está entre por encima de 10% y 25% se denomina fuerte (s); un pico que tiene una intensidad que está entre por encima de 3% y 10% se denomina medio (m); un pico que tiene una intensidad que está entre por encima de 1% y 3% se denomina débil (w). En los patrones de difracción típicos pueden estar presentes picos más débiles adicionales.

30 Según un cierto aspecto de la invención, la difracción de polvo de rayos X se caracteriza por las siguientes reflexiones dadas a continuación como espaciado interplanar d o como valores 2θ :

$$d=11,00 \text{ \AA} \quad 2\theta = 8,0 \pm 0,20^\circ$$

35 Según una forma de realización específica, la difracción de polvo de rayos X se caracteriza además por al menos una de las siguientes reflexiones dadas a continuación como espaciado interplanar d o como valores 2θ :

$$\begin{aligned} d= 6,97 \text{ \AA} & \quad 2\theta = 12,7 \pm 0,20^\circ \\ d= 5,89 \text{ \AA} & \quad 2\theta = 15,0 \pm 0,20^\circ \\ d= 4,83 \text{ \AA} & \quad 2\theta = 18,4 \pm 0,20^\circ \\ d= 4,52 \text{ \AA} & \quad 2\theta = 19,6 \pm 0,20^\circ \\ d= 3,20 \text{ \AA} & \quad 2\theta = 27,9 \pm 0,20^\circ \end{aligned}$$

Los valores d se pueden desviar tanto como $\pm 1\%$ de los valores d indicados.

40 En algunas formas de realización, la Forma 3 de mesotrión se caracteriza por que tiene al menos dos de estos valores 2θ o valores d .

En algunas formas de realización, la Forma 3 de mesotrión se caracteriza por que tiene al menos tres de estos valores 2θ o valores d .

45 En algunas formas de realización, la Forma 3 de mesotrión se caracteriza por que tiene al menos cuatro de estos valores 2θ o valores d .

50 En algunas formas de realización, la Forma 3 de mesotrión se caracteriza por que tiene al menos cinco de estos valores 2θ o valores d .

55 Como se usa en la presente memoria, la expresión "*al menos dos de estos valores 2θ* " se refiere a cualquier combinación de al menos dos valores 2θ seleccionados de los valores anteriores. De forma similar, la expresión "*al menos tres de estos valores 2θ* " se refiere a cualquier combinación de al menos tres valores 2θ seleccionados de los valores anteriores, etc.

En algunas formas de realización, la Forma 3 de mesotrión tiene una difracción de polvo de rayos X que comprende al menos los picos citados anteriormente que tienen una intensidad relativa muy fuerte y fuerte (por ejemplo, picos a 8,0 y 19,6). En algunas formas de realización, la Forma 3 de mesotrión tiene una difracción de polvo de rayos X que comprende al menos los picos citados anteriormente que tienen intensidad relativa muy fuerte,

fuerte y media (por ejemplo, a 8,0, 15,0, 18,4, 19,6, y 27,9). Según ciertas formas de realización, la Forma 3 de mesotriona tiene una difracción de polvo de rayos X que comprende al menos los picos citados anteriormente que tienen intensidad relativa muy fuerte, fuerte y media (por ejemplo, a 8,0, 15,0, 18,4, 19,6, 20,8, 22,6, 23,9, y 27,4, y 27,9).

- 5 Según alguna realización, la difracción de polvo de rayos X se caracteriza además por al menos una de las siguientes reflexiones dadas a continuación como espaciado interplanar d o como valores 2θ :

$d = 6,97 \text{ \AA}$	$2\theta = 12,7 \pm 0,20^\circ$
$d = 5,89 \text{ \AA}$	$2\theta = 15,0 \pm 0,20^\circ$
$d = 4,83 \text{ \AA}$	$2\theta = 18,4 \pm 0,20^\circ$
$d = 4,52 \text{ \AA}$	$2\theta = 19,6 \pm 0,20^\circ$
$d = 4,28 \text{ \AA}$	$2\theta = 20,8 \pm 0,20^\circ$
$d = 3,93 \text{ \AA}$	$2\theta = 22,6 \pm 0,20^\circ$
$d = 3,73 \text{ \AA}$	$2\theta = 23,9 \pm 0,20^\circ$
$d = 3,25 \text{ \AA}$	$2\theta = 27,4 \pm 0,20^\circ$
$d = 3,20 \text{ \AA}$	$2\theta = 27,9 \pm 0,20^\circ$

- 10 Los valores d se pueden desviar tanto como $\pm 1\%$ de los valores d indicados.
- En algunas formas de realización, la Forma 3 de mesotriona se caracteriza por que tiene al menos dos de estos valores 2θ o valores d .
- 15 En algunas formas de realización, la Forma 3 de mesotriona se caracteriza por que tiene al menos tres de estos valores 2θ o valores d .
- En algunas formas de realización, la Forma 3 de mesotriona se caracteriza por que tiene al menos cuatro de estos valores 2θ o valores d .
- 20 En algunas formas de realización, la Forma 3 de mesotriona se caracteriza por que tiene al menos cinco de estos valores 2θ o valores d .
- En algunas formas de realización, la Forma 3 de mesotriona se caracteriza por que tiene al menos seis de estos valores 2θ o valores d .
- 25 En algunas formas de realización, la Forma 3 de mesotriona se caracteriza por que tiene al menos siete de estos valores 2θ o valores d .
- En algunas formas de realización, la Forma 3 de mesotriona se caracteriza por que tiene al menos ocho de estos valores 2θ o valores d .
- 30 En algunas formas de realización, la Forma 3 de mesotriona se caracteriza por que tiene al menos nueve de estos valores 2θ o valores d .
- 35 Según algunas formas de realización, el espectro de absorción de infrarrojos se caracteriza además por tener al menos un pico adicional seleccionado de los siguientes valores expresados como cm^{-1} ($\pm 1 \text{ cm}^{-1}$) a: 814, 851, 1061, 1169, 1189, 1358, 1407, 1534, y 1675.
- 40 Según algunas formas de realización, el espectro de absorción de infrarrojos se caracteriza además por tener al menos dos valores de pico adicionales, al menos tres valores de pico adicionales, al menos cuatro valores de pico adicionales, al menos cinco valores de pico adicionales, al menos seis valores de pico adicionales, al menos siete valores de pico adicionales, al menos ocho valores de pico adicionales, o los nueve valores de pico adicionales, seleccionados de los valores citados anteriormente.
- 45 En algunas formas de realización, una forma sólida de mesotriona tiene una pureza de fase de al menos alrededor de 5% de mesotriona Forma 3.
- En algunas formas de realización, una forma sólida de mesotriona tiene una pureza de fase de al menos alrededor de 10% de mesotriona Forma 3.
- 50 En algunas formas de realización, una forma sólida de mesotriona tiene una pureza de fase de al menos alrededor de 25% de mesotriona Forma 3.
- 55 En algunas formas de realización, una forma sólida de mesotriona tiene una pureza de fase de al menos alrededor de 50% de mesotriona Forma 3.

En algunas formas de realización, una forma sólida de mesotriona tiene una pureza de fase de al menos alrededor de 75% de mesotriona Forma 3.

5 En algunas formas de realización, una forma sólida de mesotriona tiene una pureza de fase de al menos alrededor de 80% de mesotriona Forma 3.

En algunas formas de realización, una forma sólida de mesotriona tiene una pureza de fase de al menos alrededor de 85% de mesotriona Forma 3.

10 En algunas formas de realización, una forma sólida de mesotriona tiene una pureza de fase de al menos alrededor de 90% de mesotriona Forma 3.

15 La expresión “*pureza de fase*” significa la pureza de estado sólido de mesotriona con respecto a una forma cristalina particular u otra forma de la mesotriona según se determina mediante uno o más de los métodos analíticos, por ejemplo descritos en la presente memoria.

Los valores del porcentaje (%) de la pureza de fase se refieren a p/p (% en peso).

20 En algunas formas de realización, la forma sólida de mesotriona es una forma sustancialmente pura de fase de Forma 3 de mesotriona.

25 Como se usa en la presente memoria, la expresión “*forma sustancialmente pura de fase*” o “*sustancialmente pura*”, cuando se usa con referencia a la Forma 3 de mesotriona, se refiere a la Forma 3 de mesotriona que es igual o mayor que alrededor de 80% en peso pura. Esto significa que la Forma 3 de mesotriona no contiene más de aproximadamente 20% en peso de cualquier otro compuesto, y, en particular, no contiene más de aproximadamente 20% en peso de cualquier otra forma de mesotriona. Preferiblemente, la expresión “*sustancialmente pura*”, cuando se usa en referencia a la Forma 3 de mesotriona, se refiere a la Forma 3 de mesotriona que es igual o mayor que alrededor de 85% en peso pura. Esto significa que la Forma 3 de mesotriona no contiene más de aproximadamente 15% en peso de cualquier otro compuesto, y, en particular, no contiene más de aproximadamente 15% en peso de cualquier otra forma de mesotriona. Más preferentemente, la expresión “*sustancialmente pura*”, cuando se usa en referencia a la Forma 3 de mesotriona, se refiere a la Forma 3 de mesotriona que es igual o mayor que alrededor de 90% en peso pura. Esto significa que la Forma 3 de mesotriona no contiene más de aproximadamente 10% en peso de cualquier otro compuesto, y, en particular, no contiene más de aproximadamente 10% en peso de cualquier otra forma de mesotriona.

35 Incluso más preferentemente, la expresión “*sustancialmente pura*”, cuando se usa en referencia a la Forma 3 de mesotriona, se refiere a la Forma 3 de mesotriona que es igual o mayor que alrededor de 95% en peso pura. Esto significa que la Forma 3 de mesotriona no contiene más de aproximadamente 5% en peso de cualquier otro compuesto, y, en particular, no contiene más de aproximadamente 5% en peso de cualquier otra forma de mesotriona. Incluso más preferentemente, la expresión “*sustancialmente pura*”, cuando se usa en referencia a la Forma 3 de mesotriona, se refiere a la Forma 3 de mesotriona que es igual o mayor que alrededor de 97% en peso pura. Esto significa que la Forma 3 de mesotriona no contiene más de aproximadamente 3% en peso de cualquier otro compuesto, y, en particular, no contiene más de aproximadamente 3% en peso de cualquier otra forma de mesotriona.

40 En formas de realización específicas, la expresión “*sustancialmente pura*” incluye una forma de mesotriona que es igual o mayor que alrededor de 98% en peso, 99% en peso, 99,5% en peso, o 99,8% en peso pura, y también incluye igual a aproximadamente 100% en peso pura.

50 Según una forma de realización específica, el polimorfo Forma 3 muestra un espectro de infrarrojos sustancialmente como se muestra en la Figura 1.

55 Según una forma de realización específica, el polimorfo Forma 3 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la Figura 3.

Según una forma de realización específica, el polimorfo Forma 3 muestra un espectro de RMN de ¹³C sustancialmente como se muestra en la Figura 5.

60 Según algunas formas de realización, la Forma 3 de mesotriona se puede usar en una mezcla con otras formas de mesotriona (por ejemplo, Forma 1 de mesotriona, Forma 2 de mesotriona, y una mezcla de las mismas).

65 Un experto en la materia apreciará que las posiciones de los picos (2 θ) mostrarán cierta variabilidad entre aparatos, típicamente tanta como $\pm 0,2^\circ$. En consecuencia, cuando las formas polimórficas se describen mediante picos de difracción de polvo de rayos X característicos, se debería de entender que las posiciones de los picos (2 θ) engloban tal variabilidad. De forma similar, cuando se describe que las formas sólidas de la presente invención tienen un

patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como aquél mostrado en una figura dada, la expresión "sustancialmente como se muestra" pretende englobar tal variabilidad entre aparatos en las posiciones de los picos de difracción. Además, un experto en la materia apreciará que las intensidades relativas de los picos mostrarán variabilidad entre aparatos así como también variabilidad debido al grado de cristalinidad, orientación preferida, superficie de la muestra preparada, y otros factores conocidos por los expertos en la materia, y se deberían de tomar solamente como medidas cualitativas.

De forma similar, los espectros de FT-IR pueden mostrar variabilidad tanto como $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$. Los espectros de RMN de ^{13}C pueden mostrar variabilidad tanto como $\pm 0,1 \text{ ppm}$.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un polimorfo cristalino Forma 3 de 2-[4-(metilsulfonyl)-2-nitrobenzoyl]-1,3-ciclohexanodiona (mesotriona) como se describe en la invención, que comprende:

(a) cristalizar la Forma 3 en una disolución acuosa que comprende (i) una sal amónica de 2-[4-(metilsulfonyl)-2-nitrobenzoyl]-1,3-ciclohexanodiona y (ii) un disolvente aprótico polar seleccionado de dimetilsulfóxido (DMSO), N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilformamida (DMF), y mezclas de dichos disolventes, mediante acidificación de dicha disolución; y

(b) aislar el precipitado resultante de la Forma 3.

Según una forma de realización preferida, el disolvente aprótico polar es dimetilsulfóxido (DMSO).

En algunas formas de realización, el disolvente aprótico polar comprende al menos DMSO.

En algunas formas de realización, el disolvente es una mezcla de (i) DMSO; y (ii) NMP y/o DMF.

Según una forma de realización de la invención, la cristalización se lleva a cabo a un pH por debajo de 6.

Según una forma de realización preferida, el pH está en el intervalo de 4,5-4,8.

Haciendo referencia a la etapa (a) en el procedimiento, según una forma de realización específica, la relación en volumen de dicho disolvente aprótico polar a agua en dicha disolución acuosa está en el intervalo de 4:96 a 20:80 v:v (volumen:volumen) disolvente aprótico polar:agua. Según una forma de realización más específica, la relación en volumen de dicho disolvente aprótico a agua está en el intervalo de 5:95 a 15:85 v:v disolvente aprótico polar:agua. Según una forma de realización incluso más específica, la relación en volumen de dicho disolvente aprótico polar a agua está en el intervalo de 8:92 a 12:88 v:v disolvente aprótico polar:agua.

Según una forma de realización específica, el procedimiento comprende:

(a) preparar una disolución acuosa que incluye (i) sal amónica de mesotriona, y (ii) un disolvente aprótico polar seleccionado de dimetilsulfóxido (DMSO), N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilformamida (DMF), y mezclas de dichos disolventes;

(b) efectuar la cristalización de mesotriona en la disolución mediante acidificación de dicha disolución; y

(c) aislar el precipitado resultante de la Forma 3.

Según una forma de realización específica, la sal amónica de mesotriona se prepara disolviendo mesotriona, que es diferente de la Forma 3, en una disolución acuosa mediante adición de una base de amonio.

En una forma de realización específica, la base de amonio es NH_4OH .

La adición de la base de amonio conduce a que se forme una sal amónica de mesotriona, que tiene una solubilidad elevada. Preferentemente, la mesotriona se solubiliza completamente, y no queda nada de mesotriona fuera de la disolución.

En ciertas formas de realización, el pH de la disolución acuosa de mesotriona se incrementa hasta un pH de aproximadamente 9,5-12, preferentemente alrededor de 10-11, y más preferentemente alrededor de 10,5-11 mediante la adición de una base de amonio para formar una sal amónica de mesotriona.

En algunas formas de realización, dicha cristalización de mesotriona en la disolución se realiza ajustando el pH hasta un valor por debajo de 6.

Según una forma de realización preferida, el pH se ajusta al intervalo de 4,5-4,8.

En una forma de realización específica, la Forma 3 de mesotriona es obtenible mediante el procedimiento descrito en la invención.

5 Los cristales de la Forma 3 de mesotriona cristalizan en una forma de cristales más grandes en comparación, por ejemplo, con la Forma 2, lo que es ventajoso por cuanto se pueden filtrar convenientemente en la planta de fabricación y por lo tanto se pueden manipular más fácilmente.

10 Según algunas formas de realización, el tamaño de partículas de la Forma 3 se caracteriza por tener un $d(0,1)$ en el intervalo de 7-10 micrómetros (micras).

Como se usa en la presente memoria, la expresión " $d(0,1) = 7-10$ micrómetro" o " $d_{10}=7-10$ micrómetro" indica que 10% en volumen del tamaño de partículas (en diámetro) es menor o igual a un valor en el intervalo de 7-10 micrómetros.

15 El $d(0,1)$ puede ser, por ejemplo, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 10 micrómetros. El $d(0,1)$ puede ser, por ejemplo, cualquier intervalo intermedio entre los valores indicados anteriormente.

20 Las medidas del tamaño de partículas se llevan a cabo típicamente mediante un método tal como difracción por láser.

Las medidas del tamaño de partículas se pueden realizar en un instrumento Malvern Mastersizer 2000, usando un método de difracción por láser.

25 En algunas formas de realización, el procedimiento para la preparación de la Forma 3 de mesotriona se lleva a cabo en presencia de cristales de la Forma 3 de mesotriona como se describe en la invención.

30 De este modo, la Forma 3 de mesotriona también se puede preparar sembrando una disolución acuosa que comprende una mesotriona disuelta (por ejemplo preparando una sal de mesotriona tal como una sal sódica o una sal amónica) con cristales de la Forma 3 de mesotriona como se describe en la invención, en el que finalmente se obtiene la Forma 3 de mesotriona.

35 De este modo, por ejemplo, la Forma 3 de mesotriona se puede obtener selectivamente usando el procedimiento como se describe, por ejemplo, en el documento WO2007/083242, usando la Forma 3 de mesotriona como cristales de siembra en lugar de la Forma 1 de mesotriona.

40 El procedimiento para obtener la Forma 3 de mesotriona puede incluir: controlar selectivamente la cristalización del polimorfo de Forma 3 de mesotriona en una disolución acuosa de mesotriona, comprendiendo el procedimiento usar un procedimiento de cristalización semicontinuo o continuo, en el que la disolución acuosa de mesotriona se introduce en un cristalizador que contiene cristales de siembra predominantemente de la Forma 3 de una manera semicontinua o continua, y en el que finalmente se obtiene dicha mesotriona de Forma 3.

En algunas formas de realización, el pH de la disolución de mesotriona se incrementa hasta un pH de > 9 (por encima de 9), preferentemente antes de la adición al cristalizador.

45 En algunas formas de realización, la disolución de mesotriona se añade al cristalizador mientras se mantiene el pH en el cristalizador a 4,0-6,0, más preferible 4,5-4,8.

50 En algunas formas de realización, el pH en el cristalizador se mantiene mediante la adición de ácido a la disolución de mesotriona.

55 El procedimiento para convertir mesotriona de Forma 1 o 2 en mesotriona de Forma 3 puede comprender introducir una disolución de sal de mesotriona, obtenida disolviendo mesotriona de Forma 1 o 2 en un medio acuoso alcalino, a un cristalizador que contiene cristales de siembra predominantemente de la Forma 3 de una manera semicontinua a continua, y en el que finalmente se obtiene dicha mesotriona de Forma 3.

En algunas formas de realización, el pH de la disolución de mesotriona de la Forma 1 o 2 se incrementa hasta un pH de > 9 , preferentemente antes de la adición al cristalizador.

60 En algunas formas de realización, el pH en el cristalizador se mantiene mediante la adición de ácido a la disolución de mesotriona.

La mesotriona de Forma 1 se puede obtener, por ejemplo, de Syngenta Crop Protection, Estados Unidos de América, con el nombre comercial Callisto.

65 La Forma 2 se puede preparar, por ejemplo, según el procedimiento descrito en el documento WO 2006/021743.

La Forma 3 de mesotriona se puede usar en forma de composiciones herbicidas, es decir, en asociación con diluyentes o vehículos compatibles adecuados para uso en composiciones herbicidas.

5 De este modo, según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición herbicida que comprende un polimorfo cristalino Forma 3 de 2-[4-(metilsulfonyl)-2-nitrobenzoyl]-1,3-ciclohexanodiona como se describe en la invención, y un diluyente o vehículo herbicidamente aceptable.

El diluyente o vehículo puede ser, por ejemplo, un vehículo líquido, un vehículo sólido o un vehículo semisólido.

10 La expresión "*composición herbicida*" se usa en la presente memoria en un sentido amplio para incluir no solamente composiciones que están listas para uso como herbicidas sino también concentrados que se deberían de diluir antes del uso.

15 La expresión "*vehículo herbicidamente aceptable*", como se usa en la presente memoria, pretende incluir cualquier material que facilita la aplicación de una composición de la invención al sujeto pretendido, que puede ser por ejemplo una mala hierba y/o un locus de la misma, o que facilita el almacenamiento, transporte o manipulación. Los vehículos usados en composiciones para aplicación a malas hierbas y/o a sus locus son preferentemente no fitotóxicos o solo levemente fitotóxicos. Lo más preferible, el vehículo es no fitotóxico. Un vehículo adecuado puede ser un sólido, líquido, o semisólido, dependiendo de la formulación deseada, y es bien conocido en la técnica. La expresión "*vehículo herbicidamente aceptable*" cubre también todos los adyuvantes, por ejemplo componentes inertes, dispersantes, tensioactivos, agentes de pegajosidad, aglutinantes, etc., que se usan normalmente en la tecnología de la formulación herbicida; éstos son bien conocidos por los expertos en la formulación herbicida.

20 El herbicida (Forma 3 de mesotriona) se puede formular generalmente en una forma de dosificación adecuada para el fin de uso, por ejemplo disolviéndolo o dispersándolo en un vehículo líquido o semisólido, o mezclándolo con o absorbiéndolo a un vehículo sólido apropiado.

25 De este modo, el herbicida se puede mezclar con uno o más vehículos sólidos, semisólidos o líquidos, y se puede preparar por diversos medios, por ejemplo mediante mezclamiento homogéneo, amasado y/o molienda del herbicida con vehículos adecuados usando técnicas de formulación convencionales. Tal formulación se puede preparar además según sea necesario añadiendo adyuvantes, por ejemplo emulsionantes, dispersantes, agentes de extensión, agentes penetrantes, agentes humectantes, aglutinantes, espesantes, conservantes, antioxidantes, colorantes u otros, según un método conocido.

30 Puede ser deseable incorporar uno o más agentes tensioactivos en las composiciones de la presente invención. Tales agentes tensioactivos se emplean ventajosamente en composiciones tanto sólidas, semisólidas como líquidas, especialmente aquellas diseñadas para ser diluidas con un vehículo antes de la aplicación. Los agentes tensioactivos pueden ser de carácter aniónico, catiónico o no iónico, y se pueden emplear como agentes emulsionantes, agentes humectantes, agentes de suspensión, o para otros fines.

35 Otros adyuvantes usados habitualmente en composiciones agrícolas incluyen, por ejemplo, agentes antiespumantes, agentes secuestrantes, agentes neutralizantes, amortiguadores, colorantes, odorantes, agentes de extensión, agentes de pegajosidad, agentes de dispersión, agentes espesantes, reductores del punto de congelación, agentes antimicrobianos, y similares.

40 Las composiciones también pueden contener otros componentes compatibles, por ejemplo otros herbicidas, fertilizantes, reguladores del crecimiento vegetal, fungicidas, insecticidas, y similares.

45 En la práctica, el herbicida se puede aplicar como una o más formulaciones (composiciones) que contienen los diversos adyuvantes y vehículos conocidos por o usados en la industria para facilitar la aplicación y por la eficacia. La elección de la formulación y del modo de aplicación para un compuesto dado puede afectar a su actividad, y la selección se realizará en consecuencia. El herbicida usado en la invención (es decir, Forma 3 de mesotriona) se puede formular así como gránulos, como microgránulo, como polvos humectables, como concentrados emulsionables, como concentrado en suspensión, como concentrado soluble, como polvos o polvos finos, como fluíbles, como disoluciones, como suspensiones o emulsiones, como formas de liberación controlada tales como microcápsulas, u otras.

50 Los adyuvantes o vehículos adecuados no deberían de ser fitotóxicos para los cultivos valiosos, particularmente a las concentraciones empleadas al aplicar las composiciones para el control selectivo de malas hierbas en presencia de cultivos, y no debería de reaccionar químicamente con la Forma 3 de mesotriona u otros ingredientes de la composición. Tales mezclas se pueden diseñar para la aplicación directamente a las malas hierbas o a su locus, o pueden ser concentrados o formulaciones que normalmente se diluyen con vehículos adicionales antes de la aplicación.

65 Estas composiciones herbicidas de la presente invención pueden comprender, por ejemplo, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 99% en peso, preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 90% en

peso del ingrediente activo (Forma 3 de mesotriona), basado en la cantidad total de la composición. La cantidad óptima para un compuesto dado dependerá, entre otros, del tipo de composición, del modo de aplicación, del equipo de aplicación, y de la naturaleza de las malas hierbas a controlar, etc.

5 Las composiciones líquidas de la invención se pueden aplicar mediante pulverización, atomización, riego, introducción en el agua de irrigación, o mediante cualquier otro medio adecuado para la difusión o diseminación del líquido.

Según una forma de realización específica, la composición es para uso en el control de malas hierbas.

10 Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un polimorfo cristalino Forma 3 de mesotriona como se describe en la invención para el control de malas hierbas.

15 Según otro aspecto de la invención, se proporciona un método para el control de las malas hierbas, que comprende aplicar tanto a las malas hierbas como a su hábitat, o a ambos, una cantidad eficaz del polimorfo cristalino Forma 3 como se describe en la invención.

20 Como se usa en la presente memoria, la expresión "*malas hierbas*" se refiere a una planta indeseada que crece en el lugar o de una manera que es perjudicial para la planta de interés. Como se usa en la presente memoria, la expresión "*control de malas hierbas*" significa exterminar, dañar, o inhibir el crecimiento de la mala hierba. En una forma de realización específica, la expresión "*control de malas hierbas*" se refiere a daño significativo, causado por el herbicida, al conjunto de las malas hierbas, en el que dichas malas hierbas están muertas o están muriendo, no compitiendo de ese modo por la subsistencia con los cultivos.

25 Como se usa en la presente memoria, mediante la expresión "*cantidad eficaz del polimorfo cristalino Forma 3*" se quiere decir una cantidad de la Forma 3 de mesotriona o composición que comprende la misma que provoca un efecto controlador o modificador sobre el crecimiento de las malas hierbas. Tales efectos controladores o modificadores incluyen todas las desviaciones del desarrollo natural, tales como exterminio, retraso, quemadura de la hoja, blanqueamiento, enanismo, defoliación, enlentecimiento, y similares.

30 Las malas hierbas pueden ser, por ejemplo, hierbas o malas hierbas de hoja ancha.

35 El método de la invención implica aplicar la composición al locus de las malas hierbas donde se desea el control. El término "*locus*" pretende incluir, pero no se limita a, tierra, semillas, y plantones, así como vegetación ya establecida. La aplicación puede ser aplicación post-emergente o aplicación pre-emergente.

40 De este modo, el método según la invención implica aplicar una cantidad eficaz de la Forma 3 de mesotriona como se describe en la presente memoria a un área del terreno que comprende malas hierbas y/o en el que se desea el control pre-emergente.

La aplicación del herbicida puede ser, por ejemplo, a malas hierbas y/o a su locus (tal como la tierra), para controlar la germinación o crecimiento de las especies de malas hierbas.

45 Las malas hierbas pueden estar en un área del terreno que también incluya plantas o cultivos. En este caso, la composición herbicida se puede aplicar, dependiendo del cultivo, tanto a los cultivos y a las malas hierbas para aprovechar la selectividad de la Forma 3 de mesotriona por una planta para exterminar las malas hierbas sin afectar de forma adversa a los cultivos.

50 Preferentemente, cuando se aplica a un área en donde crece el cultivo, la tasa de aplicación debería de ser suficiente para controlar el crecimiento de malas hierbas sin causar daño permanente sustancial al cultivo.

55 La Forma 3 de mesotriona se puede usar como un herbicida de campo agrícola, tal como el campo, prado, huerto, y similar, y del campo no agrícola. Especialmente, es adecuado para herbicida en el campo. En una forma de realización específica, las malas hierbas se pueden controlar sin dañar los cultivos usando el presente compuesto en el campo agrícola en el que crecen cultivos tales como maíz, arándano, mora azul, lino, mijo perlado, espárrago, hierba verdiazul, ballico, avenas, ruibarbo, sorgo, caña de azúcar, y similares.

En una forma de realización específica, la Forma 3 de mesotriona es útil para el control selectivo de malas hierbas.

60 En una forma de realización específica, la Forma 3 de mesotriona es útil para el control selectivo de malas hierbas en maíz (por ejemplo, en un campo en el que está creciendo el maíz).

De este modo, la Forma 3 de mesotriona puede controlar selectivamente malas hierbas, mientras que deja sin daño relativamente a otras plantas y cultivos.

65 En una forma de realización específica, la Forma 3 de mesotriona se puede usar como un herbicida de pre-

emergencia y de post-emergencia para el control de malas hierbas de hoja ancha y malas hierbas del pasto en maíz de campo, maíz de semilla de producción, y maíz que se hace crecer para ensilado.

5 En algunas formas de realización, la mala hierba se selecciona del grupo que consiste en: *Abutilon theophrasti*,
Amaranthus spp., *Amaranthus rudis*, *Ambrosia artemisiifolia*, *Ambrosia trifida*, *Atriplex patula*, *Capsella bursa-*
pastoris, *Chenopodium spp.*, *Cirsium arvense*, *Datura stramonium*, *Fumaria officinalis*, *Galinsoga parviflora*, *Galium*
aparine, *Helianthus annuus L.*, *Ipomea hederacea*, *Kochia scoparia*, *Lamium purpureum*, *Matricaria chamomilla*,
10 *Mercurialis annua*, *Polygonum aviculare*, *Polygonum convolvulus*, *Polygonum lapathifolium*, *Polygonum*
pennsylvanicum, *Polygonum persicaria*, *Senecio vulgaris*, *Sinapis arvensis*, *Solanum nigrum*, *Stellaria media*, *Viola*
arvensis, *Xanthium strumarium L.*, y una combinación de las mismas.

15 La cantidad del herbicida usada puede variar dentro de un intervalo sustancial. La cantidad óptima empleada se
puede determinar para el uso en cada caso mediante una serie de ensayos. La tasa de aplicación de las
composiciones de la invención dependerá de un número de factores que incluyen la naturaleza del efecto deseado,
la identidad de las malas hierbas cuyo crecimiento se va a controlar, las formulaciones seleccionadas para uso, si el
compuesto se va a aplicar para el control pre-emergente o post-emergente, y otros factores. Resultará conocido
para el experto en la materia cómo determinar la cantidad necesaria del ingrediente activo.

20 Sin embargo, como guía general, se puede usar una tasa de aplicación de aproximadamente 50 a aproximadamente
500 g de i.a./hectárea; en una forma de realización específica, de aproximadamente 75 a aproximadamente 400 g
de i.a./hectárea; en una forma de realización más específica, de aproximadamente 200 a aproximadamente 350 g de
i.a./hectárea. En algunas formas de realización, la tasa de aplicación puede ser de aproximadamente 70 a
aproximadamente 250 g de i.a./hectárea. En algunas formas de realización, la tasa de aplicación puede ser de
aproximadamente 70 a aproximadamente 150 g de i.a./hectárea.

25 Las composiciones de la presente invención también se pueden aplicar en cualquier concentración y tasa de
aplicación que permitirá controlar el crecimiento, la propagación y la preemergencia de malas hierbas en un área del
terreno.

30 Como se usa en la presente memoria, el término “i.a.” se refiere a ingrediente activo.

Cuando se aplica a un área donde crece el cultivo, preferentemente la tasa de aplicación debería de ser suficiente
para controlar el crecimiento de malas hierbas sin provocar daño permanente sustancial al cultivo.

35 Según la invención, la Forma 3 de mesotriona se puede aplicar antes o después de la emergencia de las plantas. La
Forma 3 de mesotriona también se puede incorporar en la tierra antes de la siembra.

Ejemplos

40 Métodos analíticos

Difracción de polvo de rayos X

45 El análisis de fases de las muestras de mesotriona se llevó a cabo mediante el método de difracción de polvo de
rayos X (XRD). Los datos se recogieron en un difractor de polvo Philips 1050/70, con un monocromador de
grafito en el haz difractado que proporciona radiación de Cu-K α ($\lambda = 1,541 \text{ \AA}$) y que opera a $v = 40 \text{ kV}$, $I = 30 \text{ mA}$.

50 El intervalo de barrido θ - 2θ típico fue $5\text{-}31^\circ 2\theta$, con un tamaño de etapa de $0,05^\circ$ y un tiempo de recuento de $0,5$
segundos por etapa. La velocidad de barrido fue 6° por minuto.

Las muestras se molieron antes de la medida usando un mortero de ágata y una mano de almirez usando una ligera
presión.

55 El polvo obtenido se hizo pasar entonces sobre cuarzo de fondo cero en un contenedor de aluminio. Anchura de la
muestra: $1,5 \text{ cm}$, longitud: 2 cm , grosor: $0,5 \text{ cm}$.

Las muestras se almacenaron y se examinaron a temperatura ambiente.

FT-IR

60 Las muestras de mesotriona se midieron mediante un espectrofotómetro de infrarrojos con transformada de Fourier
(FT-IR) ReactIR™ 1000 de Mettler Toledo Autochem (método ATR, detector MCT), equipado con una ventana de
diamante. Las muestras para IR se mantuvieron en un dispositivo de muestreo DuraSampIR™. El sensor de
diamante tuvo un óptico de enfoque estándar de ZnSe. Las muestras se prepararon como discos de bromuro de
65 potasio (KBr).

Las muestras en polvo se comprimieron en el dispositivo de muestreo y se midieron con una resolución de 4 cm^{-1} y 256 barridos.

RMN de ^{13}C

5 Todas las medidas de RMN de ^{13}C de estado sólido se realizaron a temperatura ambiente con un espectrómetro Bruker DMX-500 125,76 MHz equipado con una cabeza de sonda BL-4 cp/mas y preamplificadores de canal de X y Alta Potencia/Altas Prestaciones (HHP) 1H para sólidos. Los espectros de alta resolución se obtuvieron usando desacoplamiento de protón de alta potencia y polarización cruzada (CP) con giro de ángulo magnético (MAS) a 5,0 kHz. El ángulo mágico se ajustó usando la señal de Br de KBr detectando las bandas laterales como se describe por Frye y Maciel (Frye J. S. y Maciel G. E., J. Mag. Res. 1982, 48:125). La fijación del imán se llevó a cabo en una muestra de adamantano. Se empaquetaron aproximadamente 100 mg de muestra en un rotor de circonia de 4 mm de diámetro, para cada experimento. Los desplazamientos químicos se referenciaron con respecto al polimorfo alfa de glicina externo (señal de carbonilo a 176,03 ppm).

Ejemplo 1

20 Se cargó un reactor de 500 ml con 25 g de mesotrión (Forma 1 o 2), 300 ml de agua y 30 ml de DMSO. Se añadió hidróxido de amonio (disolución al 10%, 35 g) para formar la sal amónica del compuesto, incrementando efectivamente el pH hasta 10,5 y formando una disolución transparente. La mesotrión se hizo precipitar entonces mediante adición lenta de ácido clorhídrico (disolución al 5%, 130 g), alcanzando un pH de 4,6. La suspensión obtenida se filtró produciendo Forma 3 de mesotrión como se evidencia mediante el XRD, IR y RMN de ^{13}C .

Ejemplo 2

25 Se cargó un reactor de 500 ml con 25 g de mesotrión (Forma 1 o 2) y 400 ml de agua. Se añadió hidróxido de sodio (disolución al 45%, 7 g) para formar la sal sódica del compuesto, incrementando efectivamente el pH hasta 12,5 y formando una disolución transparente. Se añadieron cristales de siembra de la Forma 3 a la disolución, y la mesotrión se hizo precipitar entonces mediante adición lenta de ácido clorhídrico (disolución al 5%, 55 g), alcanzando un pH de 4,6. La suspensión obtenida se filtró, produciendo Forma 3 de mesotrión como se evidencia mediante el XRD, IR y RMN de ^{13}C .

35 La Tabla 1 enumera 2-theta, el espaciado d y las intensidades de los picos para la Forma 3 de mesotrión en comparación con la Forma 1 y 2 de mesotrión.

Tabla 1: Difracción de rayos X

Forma 1			Forma 2			Forma 3		
2Th	d(A)	I(recuentos)	2Th	d(A)	I(recuentos)	2Th	d(A)	I(recuentos)
7,76	11,396	70	7,46	11,855	79	8,04	11,001	11850
8,45	10,465	466	8,08	10,945	43	10,34	8,557	295
10,44	8,475	156	10,28	8,602	219	12,71	6,967	189
11,40	7,763	324	11,82	7,486	337	14,22	6,230	423
13,05	6,784	472	14,14	6,264	84	15,05	5,886	1006
14,32	6,186	78	14,86	5,960	68	15,36	5,769	752
15,30	5,790	592	15,94	5,559	1625	15,82	5,602	727
16,03	5,528	468	16,50	5,372	226	16,13	5,494	372
16,99	5,219	1334	16,99	5,217	582	17,39	5,099	107
17,35	5,111	2000	17,47	5,077	113	18,36	4,833	537
18,66	4,755	434	19,00	4,671	1831	18,70	4,746	852
19,00	4,672	956	20,30	4,373	992	19,64	4,519	1521
19,25	4,611	546	20,55	4,322	1076	20,77	4,277	978
19,45	4,563	422	21,82	4,074	187	21,15	4,201	2017
21,05	4,221	894	22,48	3,955	1000	22,63	3,930	951
21,31	4,169	244	23,25	3,825	1287	23,88	3,726	753
22,25	3,996	580	23,70	3,754	477	24,23	3,673	748
22,95	3,875	656	25,09	3,549	129	25,06	3,554	397
23,25	3,825	460	25,64	3,474	90	25,63	3,475	503
24,20	3,678	262	25,99	3,428	76	27,07	3,294	332
24,60	3,619	1290	26,55	3,357	107	27,41	3,254	524
25,21	3,532	346	27,11	3,289	240	27,87	3,201	1040
25,63	3,475	396	27,53	3,240	242	28,45	3,137	453
25,90	3,440	188	28,59	3,123	580	29,15	3,063	190
26,65	3,345	366	29,53	3,025	280	29,91	2,987	100

ES 2 589 383 T3

27,28	3,269	404	30,20	2,959	302	30,38	2,942	293
28,34	3,149	758				30,69	2,913	393
28,60	3,121	734				31,19	2,867	288
29,40	3,038	174				31,52	2,839	530
30,02	2,976	222				32,49	2,756	244
30,91	2,893	144				33,13	2,704	86
						34,37	2,609	294
						34,86	2,574	191

Tabla 2: Espectros de RMN de ¹³C

Desplazamientos químicos (ppm) en el espectro de RMN de ¹³ C cp/mas de muestras de mesotriona; Forma 1; Forma 2; y Forma 3, así como aquellos de la Forma 1 y 2 de la Publicación de Patente Internacional n° WO2006/021743 (WO '743)-						
'743 FORMA 1	-0.46 PPM ^(*)	FORMA 1 MUESTRA	WO '743 FORMA 2	-0.46 PPM ^(*)	FORMA 2 MUESTRA	FORMA 3 MUESTRA
196,580	196,12	196,2	195,275	194,82	194,6	196,1
195,366	194,91	195,0	-	-	-	192,6
-	-	-	-	-	-	192,0
145,290	144,83	144,8	143,499	143,04	142,9	145,9
142,619	142,16	142,2	-	-	-	142,4
141,550	141,09	141,1	141,566	141,11	140,9	140,2
134,896	134,44	134,5	135,534	135,07	134,9	132,1
128,776	128,32	128,3	127,860	127,40	127,3	130,3
122,899	122,44	122,5	125,917	125,46	125,3	119,9
113,165	112,71	112,7	113,386	112,92	112,8	113,1
43,633	43,17	43,1	43,639	43,18	43,1	42,0
39,165	38,71	38,7	37,228	36,77	36,7	36,1
33,142	32,68	32,7	31,886	31,43	31,2	30,9
19,300	18,84	18,9	19,937	19,48	19,4	19,6

(*) Corrección sistemática. Es manifiesto que se usó un compuesto diferente como el patrón de referencia espectral externo en el documento WO '743, puesto que los picos dados a conocer en el documento WO '743 para la forma 1 y 2 tienen una diferencia media sistemática de 0,46 ppm (desviación estándar estimada de 0,10 ppm) más alejada del valor de "cero" en los espectros descritos en la presente memoria. En la presente invención, se utiliza la resonancia del carbonilo de glicina a 176,03 ppm como la referencia espectral. Sin embargo, el compuesto usado como referencia espectral en el documento WO '743 no se dio a conocer.

- 5 Es evidente a partir de los métodos de identificación anteriores que la mesotriona obtenida es un nuevo polimorfo cristalino distinto, diferente de la Forma 1 y Forma 2 previamente conocidas.

Ejemplo 3: Ensayos de selectividad en macetas con formulaciones de mesotriona 100SC

- 10 La selectividad de dos formulaciones de mesotriona 100SC (que contienen 100 g/l de mesotriona) se comparó para dos modificaciones cristalinas (1 y 3).

Métodos:

- 15 Se prepararon dos formulaciones de concentrado en suspensión de mesotriona usando la siguiente receta: mesotriona 103 g, copolímero de bloques de óxido de etileno-óxido de propileno 33 g, ácido graso etoxilado 6 g, propilenglicol 60 g, aceite de ricino etoxilado (Emulsogen EL 360 [Clariant]) 220 g, Kelzan ASX (goma de xantana) [CP Kelco, US., Inc., Atlanta, CA, US] 1,4 g, Proxel GXL (conservante) [Arch UK Biocides Ltd.] 0,7 g, antiespuma de silicona 2 g, y agua 634 g.

- 20 Todos los ingredientes, excepto Emulsogen EL 360 y la mezcla de Kelzan (Kelzan ASX + Proxel GXL + agua), se mezclaron juntos. Cuando se homogeneizaron, se molieron en un molino de perlas. Tras la molienda, el Emulsogen EL 360 se mezcló en la formulación, seguido de la mezcla de Kelzan.

- 25 La primera formulación se preparó usando forma 1 de mesotriona, mientras que la segunda se preparó usando la Forma 3 de mesotriona.

- 30 Se diluyeron 3500 ml de las formulaciones de concentrado en suspensión (mesotriona 100SC) con agua hasta un volumen de 200 l. El ensayo se llevó a cabo sobre tres variedades de maíz. Las variedades de maíz se sembraron en macetas de plástico (400 cc) llenas de tierra pesada. Cada tratamiento se pulverizó en 5 réplicas. El ensayo se llevó a cabo en un invernadero con temperatura controlada (20-30°).

La pulverización postemergencia se llevó a cabo dos semanas después de la siembra. Los ensayos se pulverizaron con un pulverizador mecánico, con un volumen de pulverización de 200 l/ha (equivalente a 3500 ml/ha de mesotriona 100SC). Las plantas se regaron 24 h (horas) tras la pulverización. Se llevaron a cabo evaluaciones de selectividad durante el ensayo según la siguiente escala:

0 = Cultivo completamente muerto (necrótico).

100 = Plantas sin ningún daño fitotóxico.

En la tabla a continuación, "control" se refiere a variedades de maíz no tratadas.

Tabla 3: Variedades de maíz y su etapa de crecimiento durante la pulverización

Variedad de maíz	Nº de hojas	Altura cm
Popcorn var. 630	3-4	20-25
Maíz de forraje var. 32p75	3-4	20-25
Maíz de forraje var. Simon	3-4	20-25

Tabla 4: Selectividad de la formulación en maíz de forraje 32P75

Tratamiento	Tasa ml/ha	Maíz de forraje var. 32P75 Días de desarrollo tras la aplicación			
		3	7	15	22
Control	-	100	100	100	100
Forma 1 de mesotriona	3500	50	85	95	100
Forma 3 de mesotriona	3500	75	95	100	100

Tabla 5: Selectividad de la formulación en maíz de forraje "Simon"

Tratamiento	Tasa ml/ha	Maíz de forraje var. Simon Días de desarrollo tras la aplicación			
		3	7	15	22
Control	-	100	100	100	100
Forma 1 de mesotriona	3500	60	80	98	100
Forma 3 de mesotriona	3500	90	98	100	100

Tabla 6: Selectividad de la formulación en Popcorn "630"

Tratamiento	Tasa ml/ha	Maíz dulce var. Popcorn Días de desarrollo tras la aplicación			
		3	7	15	22
Control	-	100	100	100	100
Forma 1 de mesotriona	3500	40	30	30	60
Forma 3 de mesotriona	3500	75	85	98	100

En las Tablas 4-6, la tasa 3500 ml/ha se refiere a la formulación de concentrado en suspensión (mesotriona 100SC).

Resultados:

Los ensayos muestran que el cristal de la Forma 3 da como resultado una formulación que muestra una menor fitotoxicidad, y por lo tanto es más segura para las variedades de maíz ensayadas en este ensayo a la tasa de 3500 ml/ha (equivalente a 350 g de i.a./ha).

Se aprecia que se pueden combinar las características de diferentes formas de realización descritas en la invención.

Se debería apreciar que las características individuales descritas en la presente memoria anteriormente se pueden combinar en todas las combinaciones posibles y subcombinaciones para producir formas de realización y aspectos adicionales de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Polimorfo cristalino Forma 3 de 2-[4-(metilsulfonil)-2-nitrobenzoil]-1,3-ciclohexanodiona que presenta:
 - 5 (a) un patrón de difracción de polvo de rayos X que presenta un pico característico expresado en 2θ ($\pm 0,20^\circ 2\theta$) a 8,0, en el que dicho pico está caracterizado por que presenta la intensidad más elevada.
2. Polimorfo cristalino según la reivindicación 1, que presenta además por lo menos una de las propiedades siguientes:
 - 10 (b) un espectro de absorción de infrarrojos que presenta por lo menos un pico característico seleccionado de entre los valores siguientes expresados como cm^{-1} ($\pm 1 \text{ cm}^{-1}$) a 732, 770, 793, 891, 967, 1121, 1152, 1291, 1304, y 2952;
 - 15 (c) RMN de estado sólido de ^{13}C que presenta por lo menos una de las características siguientes:
 - (i) unos desplazamientos químicos de RMN de estado sólido de ^{13}C , con referencia a un valor de 176,03 ppm para el pico carbonílico de glicina, que presenta tres picos en el intervalo 191 a 197 ppm ($\pm 0,1 \text{ ppm}$);
 - 20 (ii) RMN de estado sólido de ^{13}C , expresada como la diferencia entre el pico de desplazamiento químico de carbono metilénico de valor más pequeño y los otros valores de desplazamiento químico, que presenta tres picos en el intervalo 171,4 a 177,4 ppm ($\pm 0,1 \text{ ppm}$).
3. Polimorfo cristalino según la reivindicación 2, en el que dicha propiedad (c) es:
 - 25 (c) RMN de estado sólido de ^{13}C que presenta por lo menos una de las características siguientes:
 - (i) unos desplazamientos químicos de RMN de estado sólido de ^{13}C , con referencia a un valor de 176,03 ppm para el pico carbonílico de glicina, que presenta unos picos en el intervalo 191 a 197 ppm ($\pm 0,1 \text{ ppm}$), que comprende por lo menos dos picos seleccionados de entre los valores siguientes 196,1, 192,6, y 192,0 ppm ($\pm 0,1 \text{ ppm}$);
 - 30 (ii) RMN de estado sólido de ^{13}C , expresada como la diferencia entre el pico de desplazamiento químico de carbono metilénico de valor más pequeño y los otros valores de desplazamiento químico, que presenta tres picos en el intervalo 171,4 a 177,4 ppm ($\pm 0,1 \text{ ppm}$), que comprende por lo menos dos picos seleccionados de entre los valores siguientes 176,5, 173,0, y 172,4 ppm ($\pm 0,1 \text{ ppm}$).
4. Polimorfo cristalino según la reivindicación 2, en el que dichos desplazamientos químicos de RMN de estado sólido de ^{13}C , con referencia a un valor de 176,03 ppm para el pico carbonílico de glicina, presentan por lo menos un pico seleccionado de entre 196,1, 192,6, y 192,0 ppm ($\pm 0,1 \text{ ppm}$).
5. Polimorfo cristalino según las reivindicaciones 2 o 4, en el que dichos desplazamientos químicos de RMN de estado sólido de ^{13}C , con referencia a un valor de 176,03 ppm para el pico carbonílico de glicina, presentan por lo menos dos valores de pico seleccionados de entre 196,1, 192,6, y 192,0 ppm ($\pm 0,1 \text{ ppm}$).
6. Polimorfo cristalino según las reivindicaciones 2 a 5, en el que dichos desplazamientos químicos de RMN de estado sólido de ^{13}C , con referencia a un valor de 176,03 ppm para el pico carbonílico de glicina, presentan los tres valores de pico mencionados en la reivindicación 5.
7. Polimorfo cristalino según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en el que los desplazamientos químicos de RMN de estado sólido de ^{13}C , con referencia a un valor de 176,03 ppm para el pico carbonílico de glicina, están caracterizados además por que presentan por lo menos un pico adicional expresado en ppm ($\pm 0,1 \text{ ppm}$), seleccionado de entre los valores siguientes a 145,9, 142,4, 140,2, 132,1, 130,3, 119,9, 113,1, 42,0, 36,1, 30,9, y 19,6.
8. Polimorfo cristalino según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el patrón de difracción de polvo de rayos X está caracterizado además por que presenta por lo menos un pico adicional expresado en 2θ ($\pm 0,20^\circ 2\theta$) seleccionado de entre los valores siguientes a 15,0, 19,6, y 27,9.
9. Polimorfo cristalino según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el patrón de difracción de polvo de rayos X está caracterizado además por que presenta por lo menos un pico adicional expresado en 2θ ($\pm 0,20^\circ 2\theta$) seleccionado de entre los valores siguientes a 12,7 y 18,4.
10. Polimorfo cristalino según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, en el que el espectro de absorción de infrarrojos está caracterizado además por que presenta por lo menos un pico adicional seleccionado de entre los valores siguientes expresados como cm^{-1} ($\pm 1 \text{ cm}^{-1}$) a: 814, 851, 1061, 1169, 1189, 1358, 1407, 1534, y 1675.

11. Polimorfo cristalino según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el polimorfo presenta un patrón de difracción de polvo de rayos X como se representa en la figura 3.
- 5 12. Polimorfo cristalino según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el polimorfo presenta un espectro de infrarrojos como se muestra en la figura 1.
13. Polimorfo cristalino según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el polimorfo presenta un espectro de RMN de ¹³C como se muestra en la figura 5.
- 10 14. Procedimiento para la preparación de un polimorfo cristalino Forma 3 de 2-[4-(metilsulfonyl)-2-nitrobenzoyl]-1,3-ciclohexanodiona según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende:
- 15 (a) cristalizar la Forma 3 a partir de una disolución acuosa que comprende (i) una sal amónica de 2-[4-(metilsulfonyl)-2-nitrobenzoyl]-1,3-ciclohexanodiona y (ii) un disolvente aprótico polar seleccionado de entre dimetilsulfóxido, N-metil-2-pirrolidona, dimetilformamida, y mezclas de dichos disolventes, mediante acidificación de dicha disolución; y
- 20 (b) aislar el precipitado resultante de la Forma 3.
15. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que el disolvente es el dimetilsulfóxido.
16. Procedimiento según la reivindicación 14 o 15, en el que dicha cristalización se lleva a cabo a un pH inferior a 6.
- 25 17. Procedimiento según la reivindicación 16, en el que dicho pH se encuentra en el intervalo 4,5-4,8.
18. Composición herbicida que comprende un polimorfo cristalino Forma 3 de 2-[4-(metilsulfonyl)-2-nitrobenzoyl]-1,3-ciclohexanodiona según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y un diluyente o vehículo aceptable desde un punto de vista herbicida.
- 30 19. Utilización de un polimorfo cristalino Forma 3 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para el control de las malas hierbas.
- 35 20. Procedimiento para el control de las malas hierbas, que comprende aplicar a uno o a ambos de las malas hierbas y su hábitat una cantidad eficaz del polimorfo cristalino Forma 3 según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

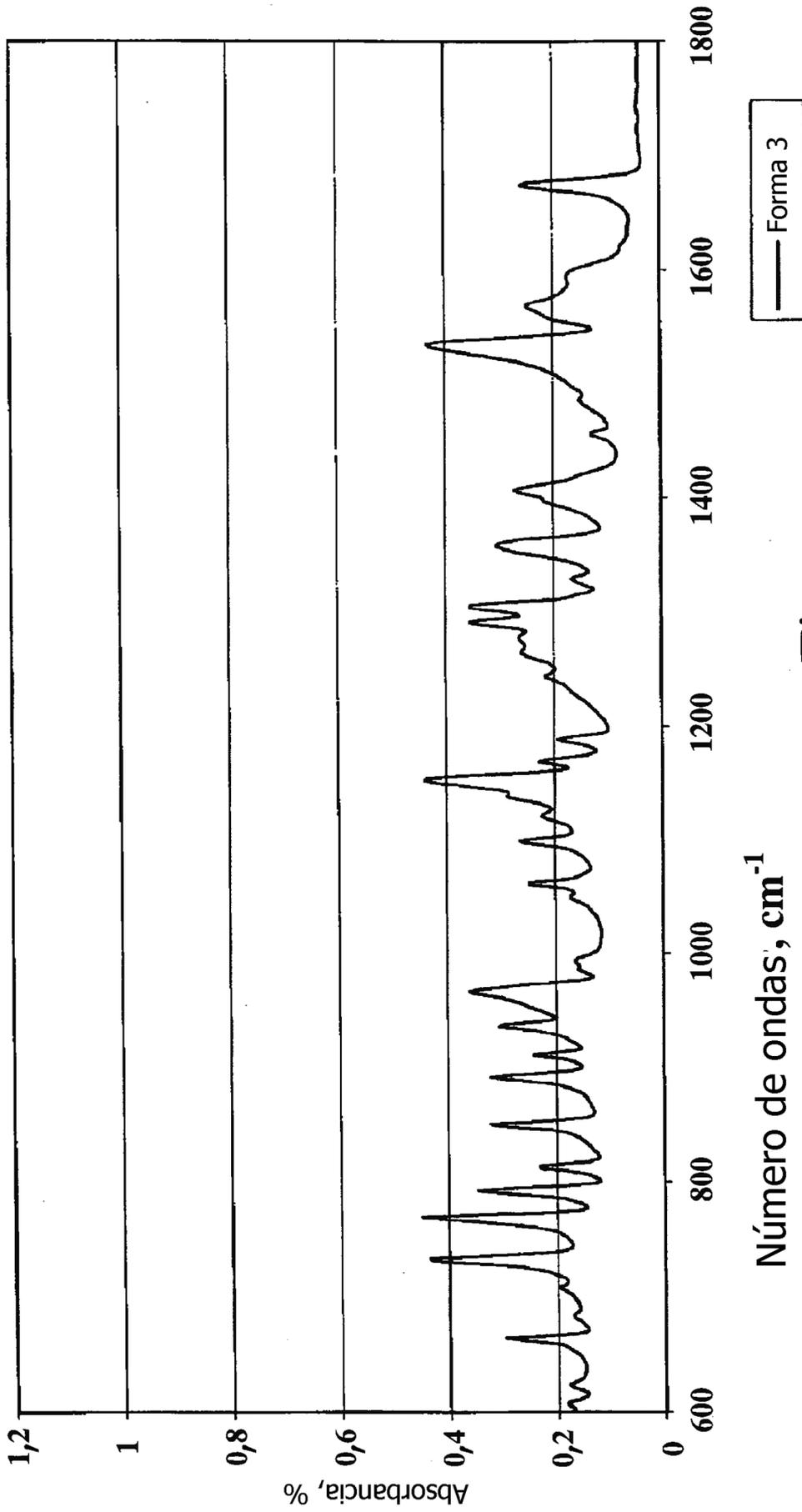


Fig. 1

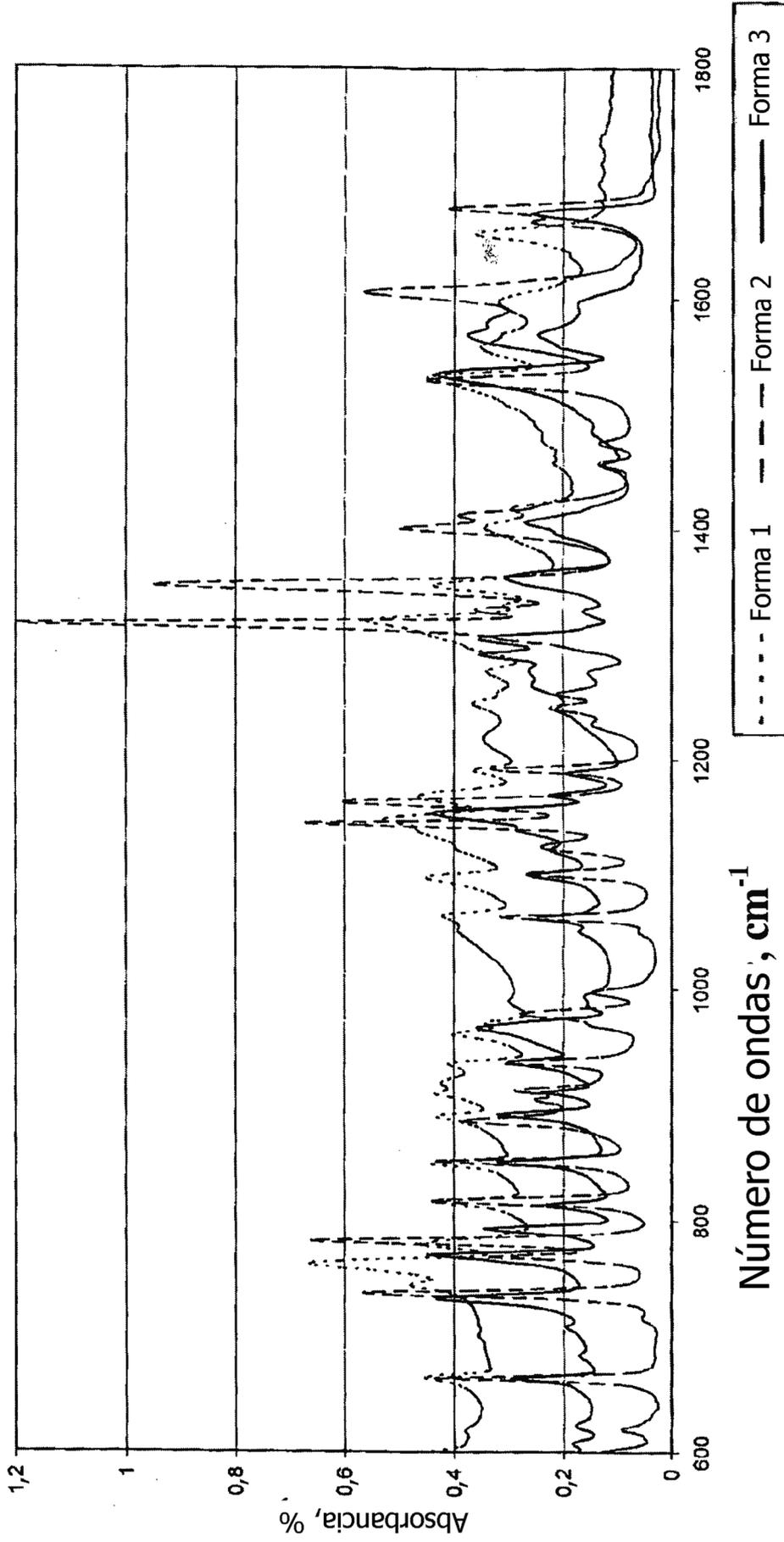


Fig. 2A

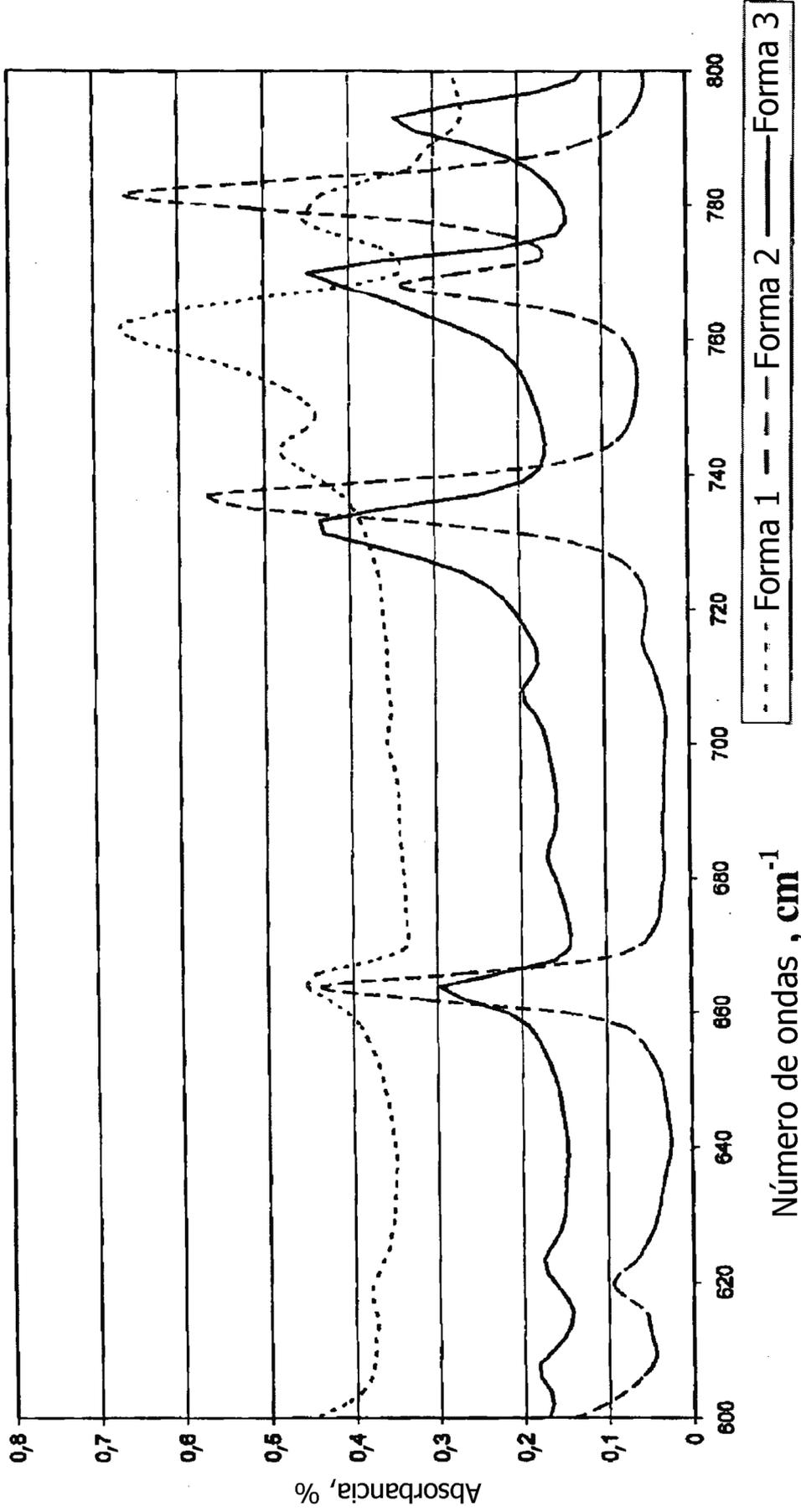
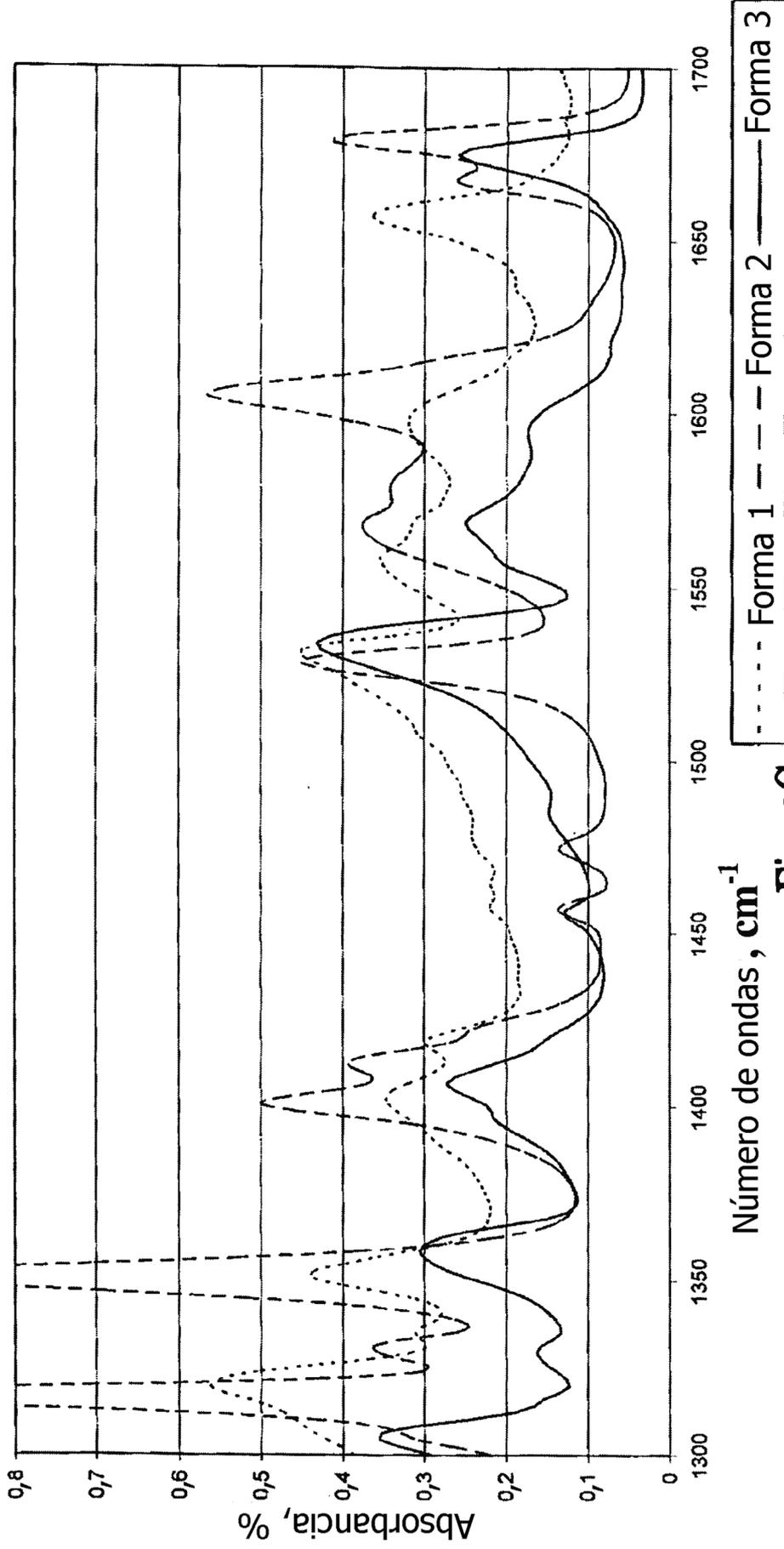


Fig. 2B



Número de ondas, cm⁻¹
Fig. 2C

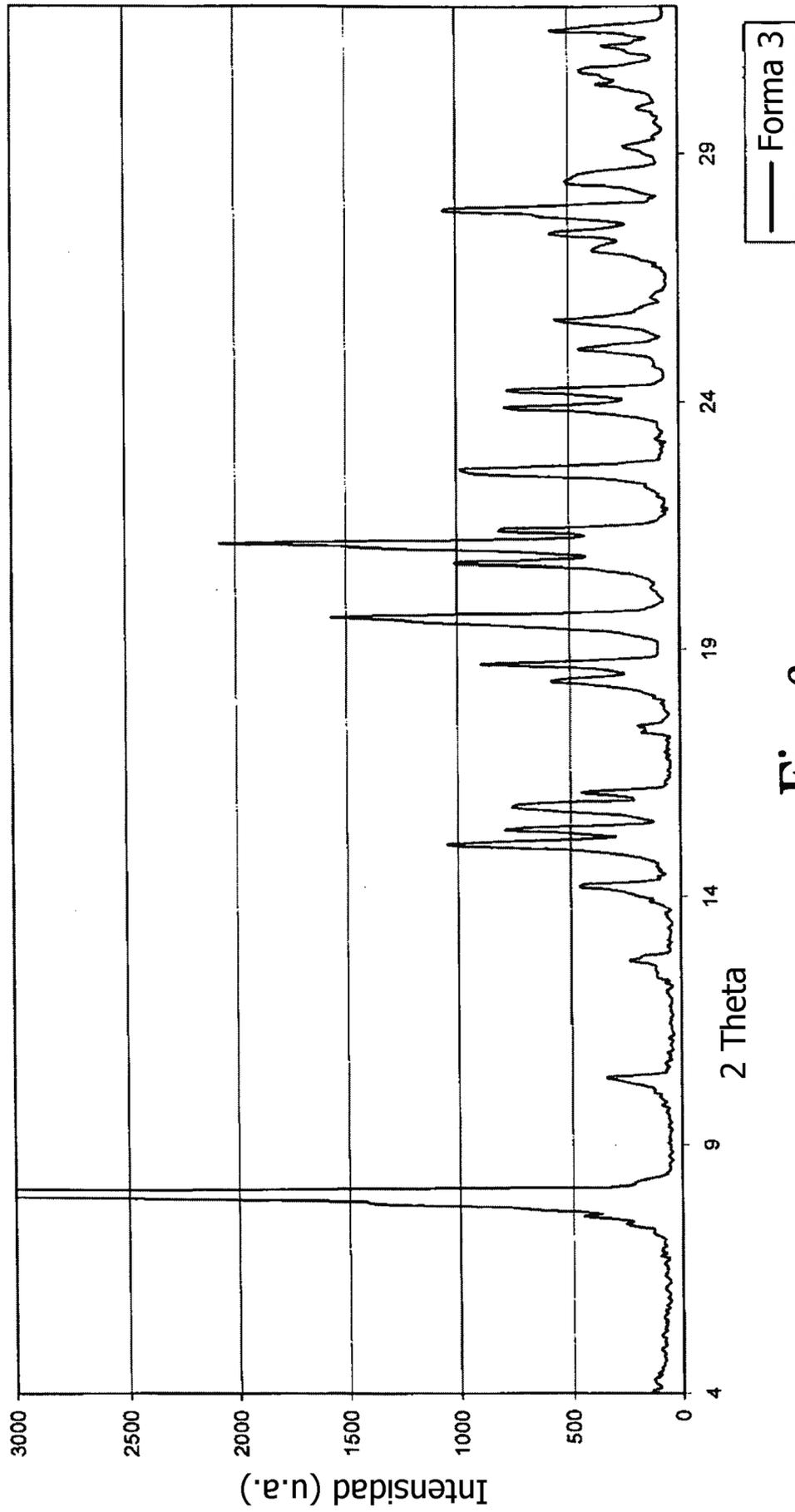


Fig. 3

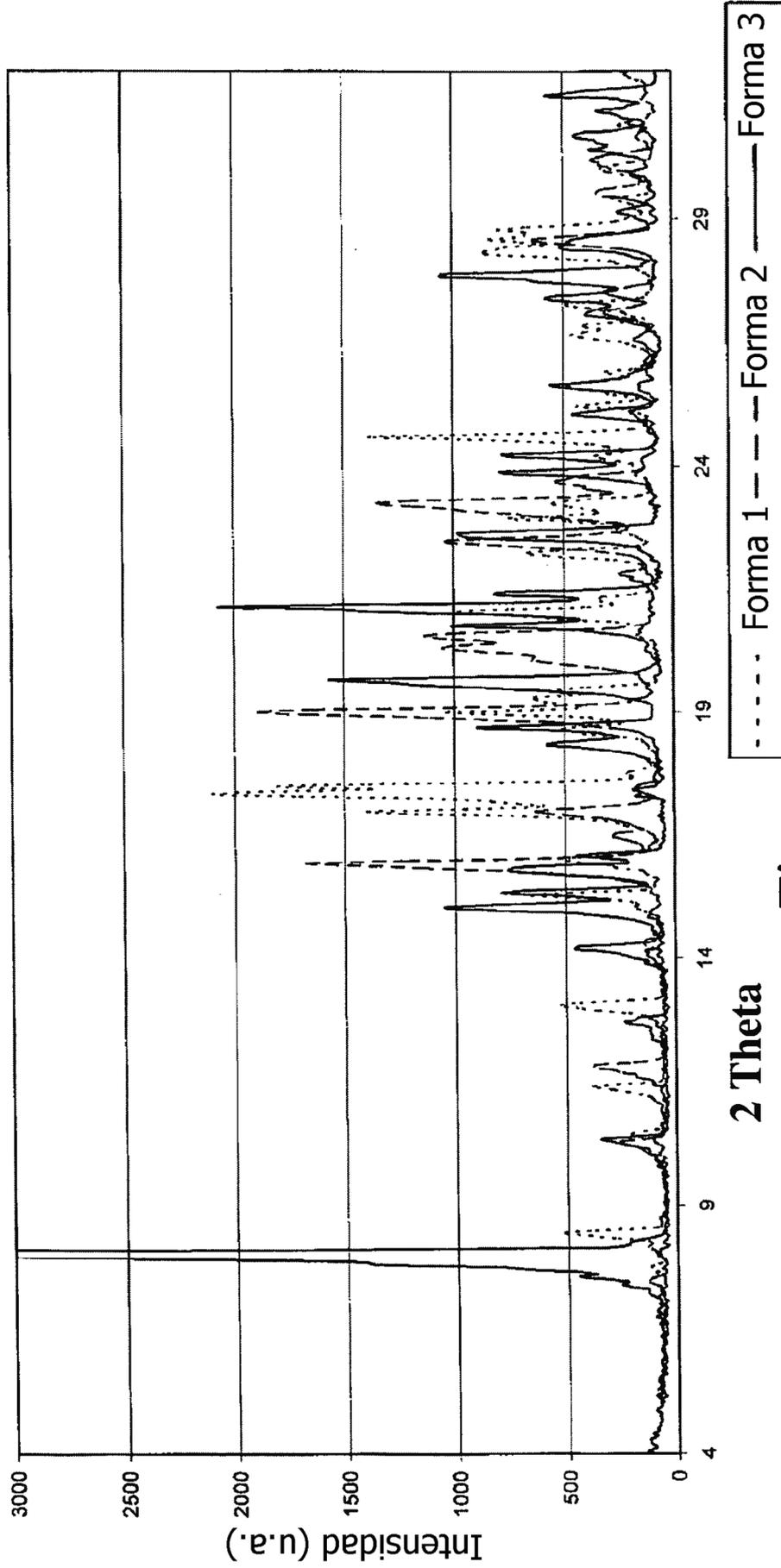


Fig. 4

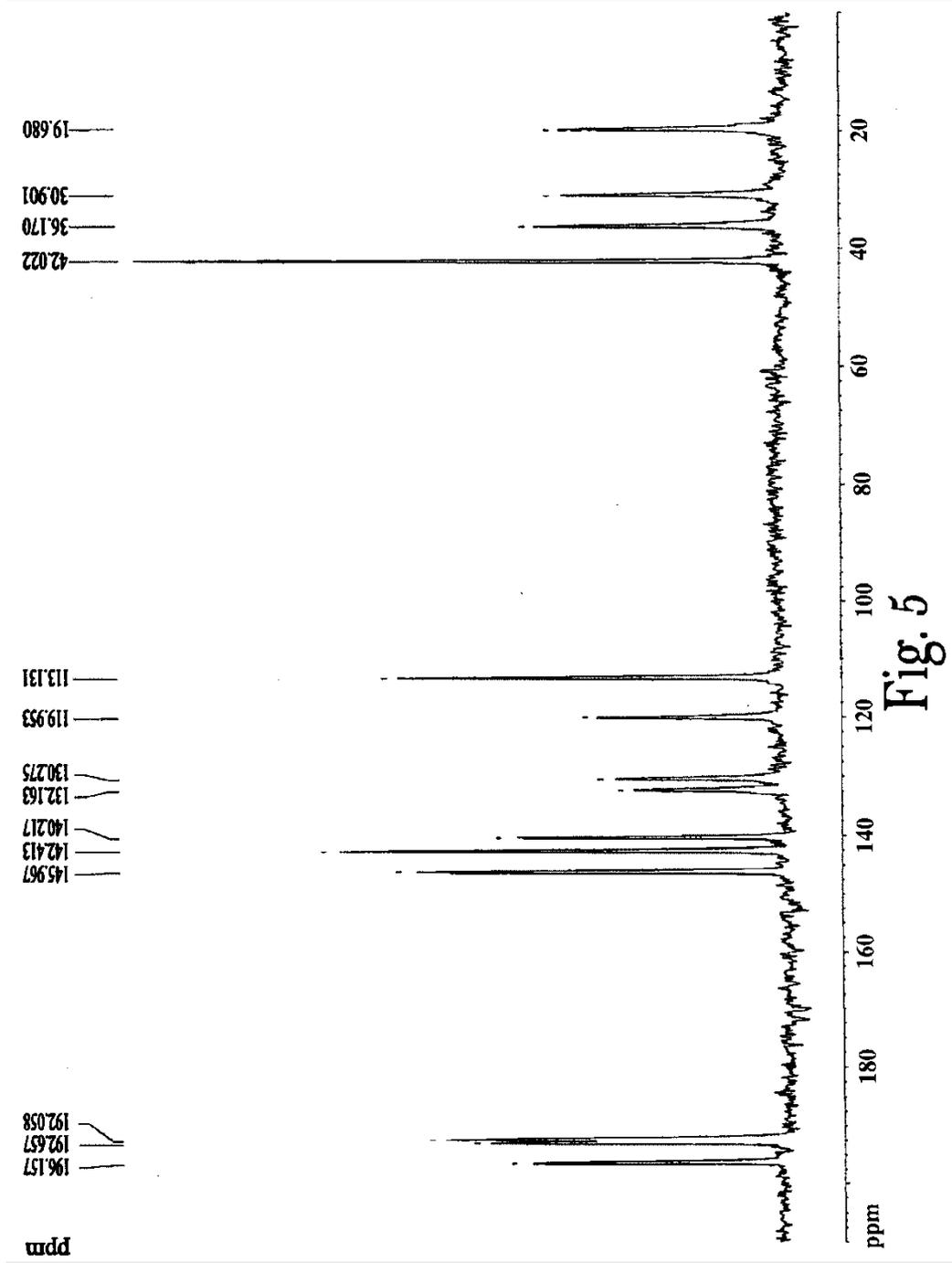


Fig. 5

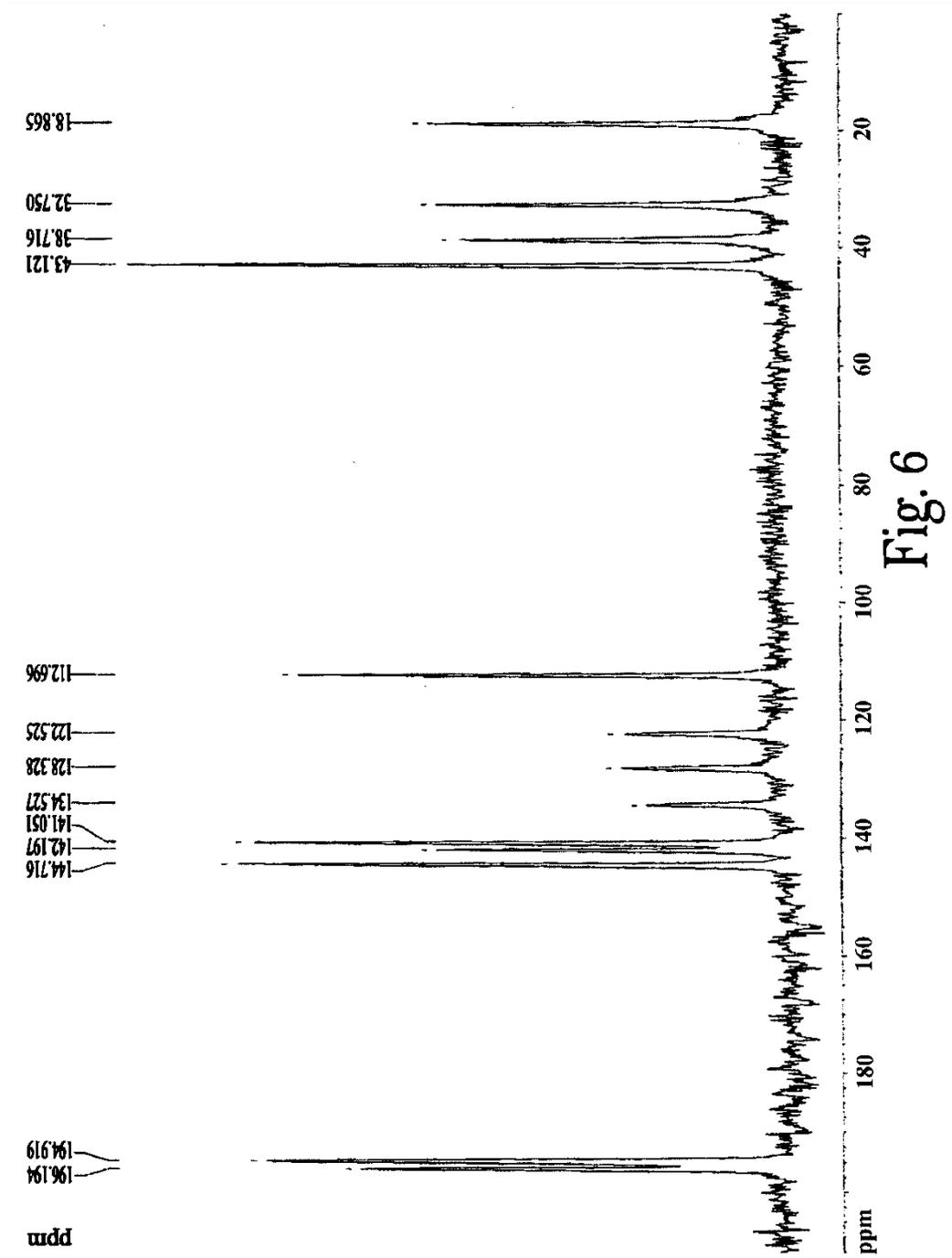


Fig. 6

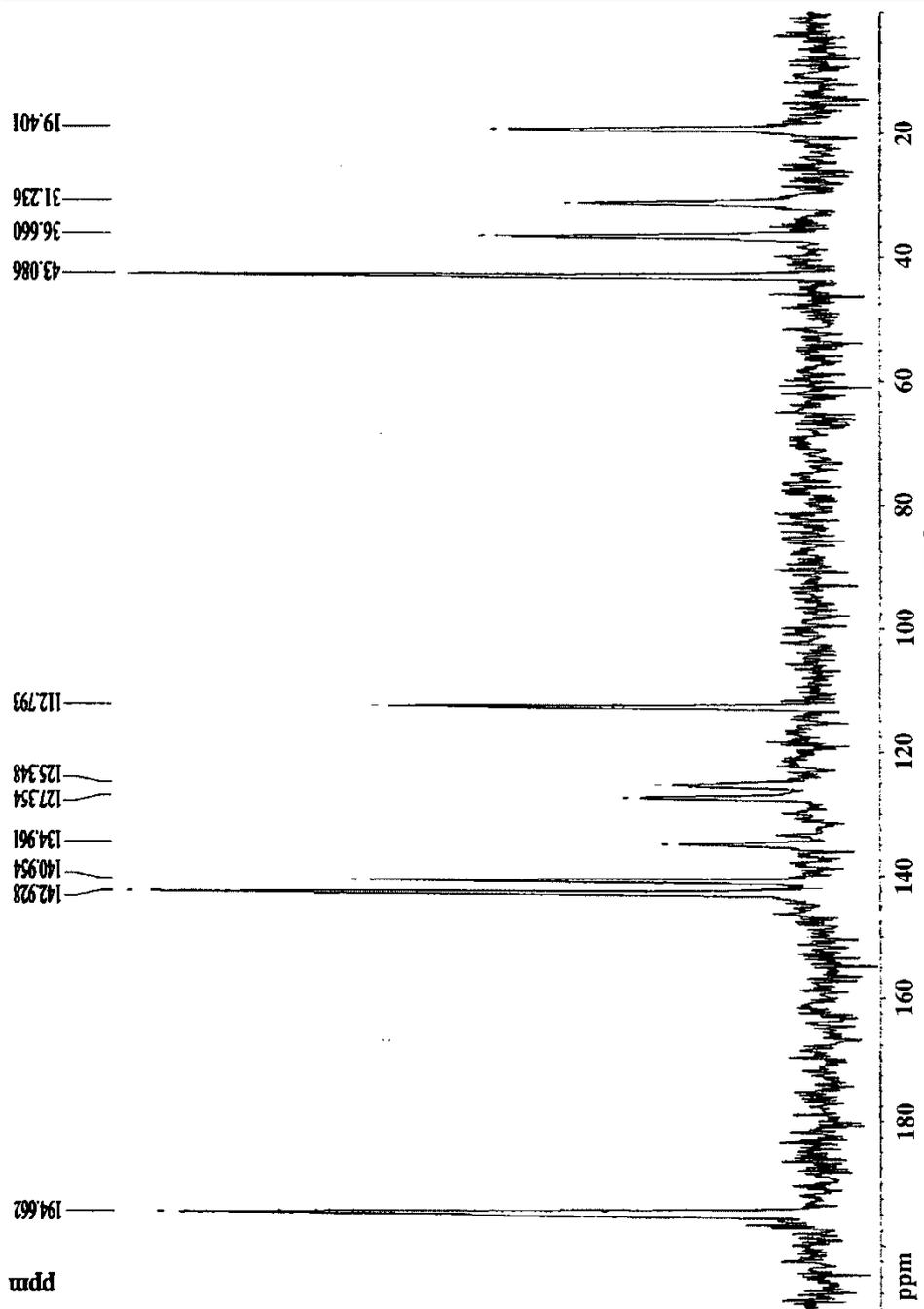


Fig. 7