(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 617 554**

(51) Int. CI.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)
A01N 43/90 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.06.2013 PCT/US2013/045815**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2013 WO2013192035**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2013 E 13731240 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2864327**

(54) Título: **Formas sólidas de una sal interna de pirido-pirimidinio**

(30) Prioridad:

21.06.2012 US 201261662532 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.06.2017

(73) Titular/es:

E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY (100.0%)
Chestnut Run Plaza, 974 Center Road, P.O. Box 2915
Wilmington, DE 19805, US

(72) Inventor/es:

HOFFMANN, CHRISTIAN;
ZHANG, WENMING y
CHEN, YUZHONG

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

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

DESCRIPCIÓN

Formas sólidas de una sal interna de pirido-pirimidinio

Campo de la invención

Esta invención se refiere a una Forma A polimorfa de sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxi-9-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]piridimidinio, su preparación, composiciones y métodos para su uso para reprimir plagas de invertebrados como artrópodos en entornos tanto agrícolas como no agrícolas.

Antecedentes de la invención

El estado sólido de los compuestos químicos puede ser amorfo (es decir, no hay un orden de largo alcance en las posiciones de los átomos) o cristalino (es decir, los átomos están dispuestos en un modelo ordenadamente repetitivo). El término “polimorfo” se refiere a una forma de cristal particular (es decir, estructura de retículo cristalino) de un compuesto químico que puede existir en más de una forma cristalina en el estado sólido. Los polimorfos pueden diferir en propiedades químicas y físicas (es decir, físico-químicas) como la forma del cristal, densidad, dureza, color, estabilidad química, punto de fusión, higroscopicidad, capacidad de suspensión, solubilidad y velocidad de disolución, y propiedades biológicas como la disponibilidad biológica, eficacia biológica y toxicidad.

La predicción de las propiedades fisicoquímicas como el punto de fusión o la solubilidad de una forma cristalina en las que puede existir el estado sólido de un compuesto químico continúa siendo imposible. Además, no es posible siquiera predecir si el estado sólido de un compuesto puede estar presente en más de una forma cristalina.

La Publicación de Patente PCT WO 2011/017342 describe la sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxi-9-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]piridimidinio y métodos para su preparación, así como la utilidad de este compuesto para reprimir plagas de invertebrados. Se ha descubierto ahora la Forma A polimorfa de este compuesto, sus composiciones y métodos de preparación y su uso.

Sumario de la invención

La invención se refiere a la Forma A polimorfa de la sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxi-9-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]piridimidinio (Compuesto 1). Más particularmente, esta invención se refiere a un polimorfo de Compuesto 1 denominado Forma A caracterizado por un modelo de difracción de rayos X Cu($K\alpha 1$) de polvo a temperatura ambiente que tiene al menos las posiciones de reflexión 2θ 8,036, 9,592, 13,719, 14,453, 17,07, 23,092, 24,027, 24,481, 29,743 y 31,831 grados.

La invención se refiere también a métodos para la preparación directa de Forma A polimorfa de Compuesto 1 (es decir, no partiendo de otras formas sólidas de Compuesto 1). Más particularmente, esta invención se dirige a un método para preparar Forma A polimorfa de Compuesto 1 que comprende: formar una mezcla de reacción poniendo en contacto dicloruro de 2-(3,5-diclorofenil)propanodioilo y N-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-metil-2-piridinamina en presencia de un primer disolvente para formar una forma sólida intermedia de Compuesto 1 y seguidamente mezclar de forma opcional la forma sólida intermedia de Compuesto 1 con un segundo disolvente para convertir la forma sólida intermedia en la Forma A polimorfa. Alternativamente, esta invención se dirige a un método para preparar Forma A polimorfa de Compuesto 1 que comprende: formar una mezcla de reacción poniendo en contacto dicloruro de 2-(3,5-diclorofenil)propanodioilo y N-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-metil-2-piridinamina en presencia de un disolvente opcionalmente calentado a una temperatura entre 30ºC y el punto de ebullición del disolvente para formar Forma A polimorfa de Compuesto 1.

Esta invención se refiere también a métodos para la conversión de una forma sólida de Compuesto 1 en Forma A polimorfa. Más particularmente, esta invención se dirige a un método para preparar un polimorfo de Compuesto 1 denominado Forma A, comprendiendo el método: formar una suspensión con un disolvente de una o más formas sólidas de Compuesto 1 seleccionadas entre el grupo de (i) Forma B polimorfa, (ii) formas amorfas de Compuesto 1 y (iii) una mezcla de (i) y/o (ii) con Forma A y mantener la suspensión mientras las formas sólidas de Compuesto 1 se convierten en Forma A polimorfa.

Esta invención se refiere también a una composición para reprimir plagas de invertebrados que comprende (a) Forma A polimorfa de Compuesto 1; y (b) al menos un componente adicional seleccionado entre el grupo que consiste en tensioactivos, diluyentes sólidos y vehículos líquidos.

Esta invención se refiere también a una composición para reprimir plagas de invertebrados que comprende (a) Forma A polimorfa de Compuesto 1; y (b) al menos otro nematocida, insecticida y/o fungicida.

Esta invención se refiere adicionalmente a un método de uso para reprimir plagas de invertebrados que comprende aplicar a una planta o semilla, o al entorno de la planta o semilla, una cantidad biológicamente eficaz de Compuesto 1 que comprende la Forma A polimorfa.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1A muestra modelos de difracción de rayos X Cu(Kα1) de polvo de Forma A polimorfa de Compuesto 1 que muestran una intensidad absoluta de rayos X en recuentos representados gráficamente frente a la posición de reflexión 2θ en grados. La Figura 1B muestra modelos de difracción de rayos X Cu(Kα1) de polvo a temperatura ambiente de Forma B polimorfa de Compuesto 1 (no reivindicada) que muestra una intensidad absoluta de rayso C en recuentos representados gráficamente frente a posiciones de reflexión 2θ en grados.

Descripción detallada de la invención

Como se usan en la presente memoria descriptiva, los términos “comprende”, “que comprende”, “incluye”, “que incluye”, “tiene”, “que tiene”, “contiene”, “que contiene”, “caracterizado por” o cualquier otra variación de los mismos, están destinados a abarcar una inclusión no exclusiva, sujeta a cualquier limitación explícitamente indicada. Por ejemplo, una composición, mezcla, procedimiento o método que comprende una lista de elementos no está necesariamente limitada solamente a esos elementos, sino que puede incluir otros elementos no expresamente citados o inherentes a esta composición, mezcla, procedimiento o método.

La expresión “que consiste en” excluye cualquier elemento, etapa o ingrediente no especificado. Si está en las Reivindicaciones, esto cerraría la reivindicación a la inclusión de materiales distintos de los citados, excepto en cuanto a impurezas ordinariamente asociadas con los mismos. Cuando la expresión “que consiste en” aparece en una cláusula de la estructura de una reivindicación, en lugar de seguir inmediatamente al preámbulo, la misma limita solo el elemento expuesto en esa cláusula; los demás elementos no están excluidos de la reivindicación en su conjunto.

La expresión “que consiste esencialmente en” se usa para definir una composición o método que incluye materiales, etapas, características, componentes o elementos, además de los literalmente descritos, con la condición de que estos materiales, etapas, características, componentes o elementos adicionales no afecten materialmente a la(s) característica(s) básica(s) y nueva(s) de la invención reivindicada. La expresión “que consiste esencialmente en” ocupa un terreno medio entre “que comprende” y “que consiste”.

Aunque los solicitantes han definido una invención o parte de la misma con un término de terminación abierta como “que comprende”, debe entenderse fácilmente que (salvo que se establezca otra cosa) la descripción no debe ser concebida como que describe también esta invención usando las expresiones “que consiste esencialmente” o “que consiste en”.

Además, salvo que se establezca expresamente lo contrario, “o” se refiere a un o inclusivo y no exclusivo. Por ejemplo, un estado A o B es satisfecho por uno cualquiera de los siguientes: A es cierto (o está presente) y B es falso (o no está presente), A es falso (o no está presente) y B es verdadero (o está presente) y tanto A como B son ciertos (o están presentes).

También, los artículos indefinidos “uno” y “una” precediendo a un elemento o componente de la invención está previsto que sean no restrictivos con respecto al número de casos (es decir, apariciones) del elemento o componente. Por lo tanto, “uno” o “una” se debe concebir que incluye uno o al menos uno, y la forma singular de la palabra del elemento o componente incluye también la plural, salvo que el número signifique de forma obvia que es singular.

Como se hace referencia en esta descripción, la expresión “plaga de invertebrados” incluye artrópodos, gastrópodos y nematodos de importancia económica como plagas. El término “artrópodo” incluye insectos, ácaros, arácnidos, escorpiones, ciempiés, milpiés, bichos y sínfilos. El término “gastrópodo” incluye caracoles, babosas y otros estilomatóforos. El término “nematodo” se refiere a un organismo vivo de los filonematodos. El término “helmintos” incluye, ascárides, dirofilarias, nematodos fitófagos (nematodos), trematodos (tematodos), acantocéfalos y solitarias (cestodos).

En el contexto de esta descripción, “represión de plagas de invertebrados” significa la inhibición del desarrollo de plagas de invertebrados (que incluyen mortalidad, reducción de la alimentación y/o interrupción del apareamiento) y las expresiones relacionadas se definen de forma análoga.

El término “agrícola” se refiere a la producción de campos de cultivo como para alimentos y fibras e incluye el crecimiento de sojas y otras legumbres, cereales (por ejemplo, trigo, avenas, cebada, centeno, arroz, maíz), hojas de verduras (por ejemplo, lechuga, repollo y otros cultivos de coles), verduras frutosas (por ejemplo, tomates, pimientos, berenjena, crucíferas y cucurbitáceas), patatas, boniatos, uvas, algodón, árboles frutales (por ejemplo, pomo, frutas con hueso y cítricos), frutas pequeñas (bayas, cerezas) y otros cultivos de especialidades (por ejemplo, colza, girasol o aceitunas).

La expresión “no agrícola” se refiere a cultivos distintos de los campos, como cultivos hortícolas (por ejemplo, plantas de invernadero, vivero u ornamentales que no han crecido en un campo), estructuras residenciales, agrícolas, comerciales e industriales, césped (por ejemplo, césped de granja, pastos, campos de golf, hierba, campos deportivos, etc.), productos de madera, productos almacenados, aplicaciones agroforestales y de

tratamiento de la vegetación. Se describe adicionalmente la posibilidad de proteger un animal de una plaga de parásitos invertebrados administrando una cantidad parasitacidamente eficaz (es decir, biológicamente eficaz) de un compuesto de la invención, normalmente en la forma de una composición formulada para un uso veterinario, al animal que va a ser protegido. Como se refiere en la presente descripción y reivindicación, los términos “parasiticida” y “parasiticidamente” se refieren a efectos observables sobre nematodos parásitos para proporcionar una protección de una planta o animal respecto al nematodo. Los efectos parasiticidas se refieren normalmente a la disminución de la aparición o actividad del nematodo parásito diana. Estos efectos sobre los nematodos incluyen necrosis, muerte, crecimiento retrasado, movilidad disminuida o capacidad disminuida para permanecer sobre o en el interior de la planta o animal hospedante, alimentación reducida e inhibición de la reproducción. Estos efectos sobre nematodos parásitos proporcionan una regulación (que incluye prevención, reducción o eliminación) de la infestación parásita de la planta o animal. Por lo tanto, “represión” de un nematodo parásito significa conseguir un efecto parasiticida sobre el nematodo. Las expresiones “cantidad parasiticidamente eficaz” y “cantidad biológicamente eficaz” en el contexto de aplicar un compuesto químico para reprimir un nematodo parásito se refieren a una cantidad del compuesto que es suficiente para reprimir el nematodo parásito.

Como se usa en la presente descripción y en las reivindicaciones, el término “nematodo” se refiere a un organismo vivo del filonematodo. Como se define generalmente, un “parásito” vive o crece en el interior o se alimenta en otro organismo vivo (como una planta o animal) descrito como “hospedante”. Como se refiere en la presente descripción y reivindicaciones, un “nematodo parásito” es particularmente un nematodo que lesiona o deteriora un tejido o provoca otras formas de enfermedad en plantas o animales.

El término “nematocida” se proporciona a veces con la denominación alternativa “nematicida” en la técnica. Un nematocida es un compuesto usado para reprimir (que incluye prevención, reducción o eliminación) nematodos parásitos.

Una “infestación” se refiere a la presencia de nematodos en números que plantean un riesgo para plantas o animales. La presencia puede ser en el entorno, por ejemplo, en un cultivo agrícola, en un animal domesticado o en otras plantas nativas o de vida silvestre en la zona.

Como se refiere en la presente descripción y reivindicaciones, “planta” incluye miembros del reino vegetal, particularmente plantas de semillas (Spermatopsida), en todas las fases de vida, que incluyen plantas jóvenes (por ejemplo, semillas en germinación que se desarrollan en forma de plantones) y en fases maduras reproductoras (por ejemplo, plantas que producen flores y semillas). Las partes de las plantas incluyen miembros geotrópicos que crecen normalmente por debajo de la superficie del medio de crecimiento como raíces, tubérculos, bulbos y rizomas y también miembros que crecen por encima del medio de crecimiento como el follaje incluidos tallos y hojas), flores, frutas y semillas. Los medios de crecimiento incluyen tierra, medios nutrientes líquidos, medios nutrientes de geles o mezclas de tierra con turba, corcho, serrín, arena, piedra pómez, perlita, vermiculita y otros productos similares. Como se refiere en la presente memoria descriptiva, el término “plantón”, usado solo o en combinación de términos, significa una planta joven que se desarrolla a partir del embrión de una semilla.

La expresión “miscible con agua” en el contexto de “disolvente miscible con agua” significa un disolvente sólido (que incluye mezclas de compuestos disolventes) que es completamente soluble en agua (y soluble en agua en el disolvente) en todas las proporciones a la temperatura del medio (por ejemplo, de reacción) que comprende el disolvente miscible con agua. El metanol, etanol, acetona y acetonitrilo son ejemplos de disolventes miscibles con agua.

Inversamente, la expresión “inmiscible con agua” en el contexto de una sustancia que es un “compuesto orgánico inmiscible con agua”, “compuesto líquido inmiscible con agua” o “vehículo líquido inmiscible con agua” indica que la sustancia no es soluble en agua (y soluble en agua en la sustancia) en todas las proporciones a temperaturas relevantes (para composiciones formuladas a aproximadamente temperatura ambiente, por ejemplo, aproximadamente 20ºC). Normalmente las sustancias inmiscibles con agua usadas como vehículos líquidos u otros componentes inmiscibles con agua en composiciones formuladas tienen poca solubilidad en agua y el agua tiene poca solubilidad en las sustancias inmiscibles con agua. A menudo las sustancias inmiscibles con agua usadas en la formulación son solubles en agua en una medida de menos de aproximadamente 1%, o menos de aproximadamente 0,1% o incluso menos de aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 20ºC.

La expresión “fase líquida continua” en el contexto de composiciones formuladas líquidas se refiere a la fase líquida formada por el vehículo líquido. La fase líquida continua proporciona el medio líquido global en el que se disuelven, dispersan (en forma de partículas sólidas) o emulsionan (en forma de gotitas líquidas) otros componentes de la formulación. Cuando el vehículo líquido es acuoso (agua que contiene opcionalmente compuestos disueltos solubles en agua), se forma un líquido emulsionado en el vehículo líquido acuoso por medio de un componente líquido inmiscible con agua.

La expresión “temperatura ambiente” se usa en esta descripción para hacer referencia a una temperatura entre aproximadamente 18ºC y aproximadamente 28ºC.

El término “polimorfo” se refiere a una forma cristalina particular (es decir, estructura de retículo cristalino) de un

compuesto químico que puede existir en más de una forma cristalina en el estado sólido.

El nombre del compuesto, 2-(3,5-diclorofenil)propanodioato de potasio (2:1), indica que hay dos cationes de potasio para cada dianión de propanodioato.

Ejemplos de la presente invención incluyen:

Realización 1. El polimorfo de la sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxi-9-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]piridimidinio (Compuesto 1) denominado Forma A en el sumario de la invención y caracterizado por un modelo de difracción de rayos X Cu(Kα1) de polvo a temperatura ambiente que tiene al menos las posiciones de reflexión 2θ

2θ	2θ
8,036	23,092
9,592	24,027
13,719	24,481
14,453	29,743
17,07	31,831

Realización 3. El método descrito en el Sumario de la Invención para preparar la Forma A polimorfa de la Realización 1 que comprende formar una suspensión con un disolvente de una o más formas sólidas de Compuesto 1 seleccionadas entre el grupo de (i) un polimorfo de sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxi-9-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]piridimidinio (Compuesto 1) denominado Forma B en el Sumario de la Invención y caracterizado por un modelo de difracción de rayos X Cu(Kα1) de polvo a temperatura ambiente que tiene al menos las posiciones de reflexión 2θ

2θ	2θ
6,654	21,225
9,41	22,012
10,983	25,638
11,986	28,545
15,513	40,244

(ii) formas amorfas de Compuesto 1 y (iii) una mezcla de (i) y/o (ii) con Forma A y mantener la suspensión mientras las formas sólidas de Compuesto 1 se convierten en Forma A polimorfa.

Realización 4. El método de la Realización 3 en el que la forma sólida de Compuesto 1 comprende Forma B polimorfa.

Realización 5. El método de la Realización 3 en el que las formas sólidas de Compuesto 1 comprenden una mezcla de Forma A y Forma B polimorfas.

Realización 6. El método de una cualquiera de las Realizaciones 3 a 5 en el que se añaden cristales simientes de Forma A polimorfa de la Realización 1.

Realización 7. El método de una cualquiera de las Realizaciones 3 a 6 en el que la suspensión es agitada.

Realización 8. El método de una cualquiera de las Realizaciones 3 a 6 en el que suspensión es agitada y calentada a una temperatura entre 30ºC y el punto de ebullición del disolvente.

Realización 9. El método de una cualquiera de las Realizaciones 3 a 6 en el que suspensión es calentada a una temperatura entre 55ºC y 110ºC y agitada.

Realización 10. El método de una cualquiera de las Realizaciones 3 a 6 en el que suspensión es calentada a una temperatura entre 90ºC y 110ºC y agitada.

Realización 11. El método de una cualquiera de las Realizaciones 3 a 10 en el que el disolvente comprende uno o más de agua, un éster C_4-C_8, un alcanol C_2-C_4, una cetona C_3-C_8, un éter C_4-C_8, un nitrilo C_2-C_7 o un hidrocarburo aromático C_7-C_9.

Realización 12. El método de la Realización 11 en el que el disolvente comprende uno o más de agua, acetato de

etilo, acetona, acetonitrilo o tolueno.

Realización 13. El método de la Realización 12, en el que el disolvente comprende uno o más de agua o tolueno.

Realización 14. El método descrito en el Sumario de la Invención para preparar la Forma A polimorfa de Compuesto 1 comprende (A) poner en contacto dicloruro de 2-(3,5-diclorofenil)propanodioilo y N-[(2-cloro-5-tiazoil)metil]-3-metil-2-piridinamina en presencia de un primer disolvente para formar una mezcla de reacción que contiene una forma sólida intermedia de Compuesto 1, (B) opcionalmente, separar la forma sólida intermedia de Compuesto 1, y (C) poner en contacto la forma sólida intermedia de Compuesto 1 con un segundo disolvente opcionalmente calentado a una temperatura entre 30ºC y el punto de ebullición del segundo disolvente para convertir la forma sólida intermedia en la Forma A polimorfa de Compuesto 1.

Realización 14a. El método de la Realización 14 en el que la forma sólida intermedia de Compuesto 1 se separa en la etapa (B).

Realización 14b. El método de la Realización 14 en el que la forma sólida intermedia de Compuesto 1 no se separara en la etapa (B).

Realización 15. El método de la Realización 14 en el que la forma sólida intermedia de Compuesto 1 comprende Forma B polimorfa.

Realización 16. El método de la Realización 14 en el que la forma sólida intermedia de Compuesto 1 comprende una mezcla de Forma A y Forma B polimorfas.

Realización 17. El método de la Realización 14 en el que el primer disolvente comprende uno o más de un éster C_4-C_8 o un hidrocarburo aromático C_7-C_9.

Realización 18. El método de la Realización 17 en el que el primer disolvente comprende uno o más de acetato de etilo o tolueno.

Realización 19. El método de una cualquiera de las Realizaciones 14 a 18 en el que el segundo disolvente comprende uno o más de agua, un éster C_4-C_8, un alcanol C_2-C_4, una cetona C_3-C_8, un éter C_4-C_8 o un hidrocarburo aromático C_7-C_9.

Realización 20. El método de la Realización 19, en el que el segundo disolvente comprende uno o más de agua, acetato de etilo, acetona o tolueno.

Realización 21. El método de la Realización 20 en el que el segundo disolvente comprende uno o más de agua o tolueno.

Realización 22. El método de una cualquiera de las Realizaciones 14 a 21 en el que el segundo disolvente es calentado a una temperatura entre 55ºC y 110ºC.

Realización 23. El método de una cualquiera de las Realizaciones 14 a 21 en el que el segundo disolvente es calentado a una temperatura entre 90ºC y 110ºC.

Realización 24. El método de una cualquiera de las Realizaciones 14 a 23 en el que el primer disolvente y el segundo disolvente son iguales.

Realización 24a. El método de una cualquiera de las Realizaciones 14 a 24 en el que el primer y segundo disolvente comprende tolueno y el segundo disolvente es calentado a una temperatura entre 90ºC y 110ºC.

Realización 25. El método de una cualquiera de las Realizaciones 14 a 24a en el que la etapa (C) la forma sólida intermedia de Compuesto 1 se pone en contacto con cristales de semillas de Forma A polimorfa de Reivindicación 1.

Realización 26. El método descrito en el Sumario de la Invención para preparar la Forma A polimorfa de Compuesto 1 que comprende poner en contacto dicloruro de 2-(3,5-diclorofenil)-propanodioilo y N-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-metil-2-piridinamina en presencia de un disolvente opcionalmente calentado a una temperatura entre 30ºC y el punto de ebullición del disolvente para formar una mezcla de reacción que contiene Forma A polimorfa de Compuesto 1.

Realización 27. El método de la Realización 26 en el que el disolvente comprende uno o más de un éster C_4-C_8, un una cetona C_3-C_8, un éter C_4-C_8 o un hidrocarburo clorado C_1-C_2.

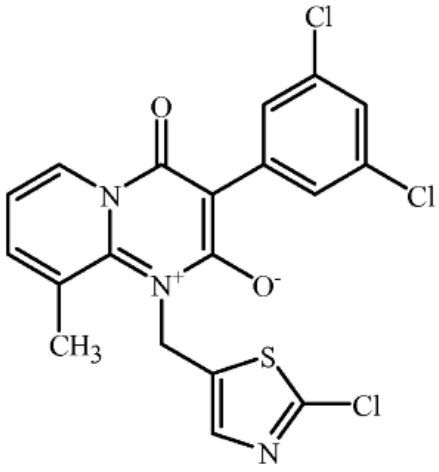
Realización 28. El método de la Realización 27 en el que el disolvente comprende uno o más de acetato de etilo, acetona o diclorometano.

Realización 29. El método de la Realización 28 en el que el disolvente comprende diclorometano.

Realización 30. El método de la Realización 26 en el que el disolvente comprende acetato de etilo y la temperatura es entre 55ºC y 80ºC.

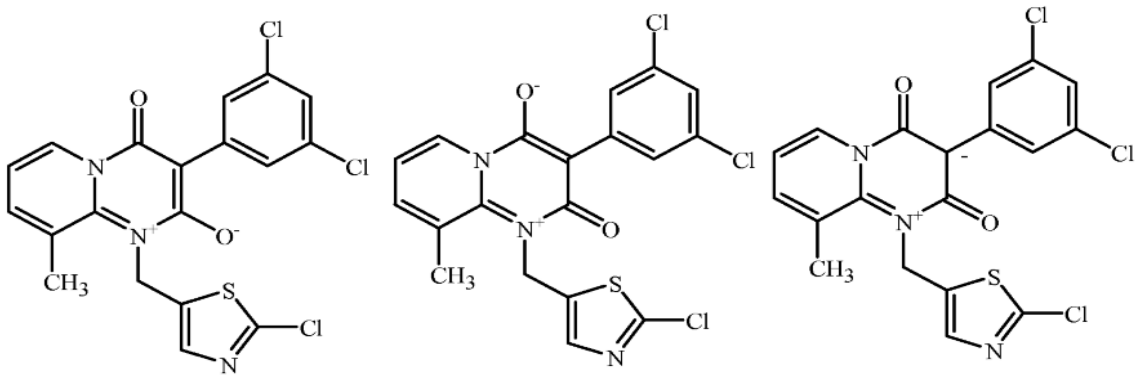
Las realizaciones de esta invención, que incluyen las Realizaciones 1-30 anteriores así como cualesquiera otras realizaciones descritas en la presente memoria descriptiva, pueden ser combinadas de cualquier manera.

El Compuesto 1 es una sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxi-9-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]piridimidinio y tiene la siguiente estructura molecular:



1

El Compuesto 1 es una sal interna mesoiónica. “Sal interna”, también conocida en la técnica como “de iones híbridos” es una molécula eléctricamente neutra pero que porta cargas positivas y negativas formales en diferentes átomos en cada estructura de enlace de valencia según la teoría de los enlaces de valencias. Además, la estructura molecular del Compuesto 1 puede ser representada mediante estructuras de enlaces de valencia seis mostrada a continuación, portando cada una las cargas positivas y negativas en átomos diferentes. Debido a esta resonancia, el Compuesto 1 se describe también como “mesoiónico”. Por motivos de simplicidad, la estructura molecular del Compuesto 1 se expone como una estructura de enlace de valencia única en la presente memoria descriptiva, esta estructura de enlace de valencia particular se entiende que es representativa de todas las estructuras de enlaces de valencia seis relevantes para el enlace en el Compuesto 1. Por lo tanto, la referencia al Compuesto 1 en la presente memoria descriptiva se refiere a todas las estructuras de enlaces de valencia aplicables seis y otras estructuras (por ejemplo, teoría de orbitales moleculares) salvo que se especifique otra cosa.



1

El estado sólido del Compuesto 1 se ha descubierto ahora que puede ser preparado en más de una forma sólida. Estas formas sólidas incluyen una forma sólida amorfa, en la que no hay un orden a gran escala en las posiciones de la molécula (por ejemplo, espumas y vidrios). Estas formas sólidas incluyen también formas cristalinas, en las que las moléculas constituyentes están dispuestas en un modelo ordenadamente repetitivo que se extiende en la totalidad de las tres dimensiones espaciales. El término "polimorfo" se refiere a una forma cristalina particular de un compuesto químico que puede existir en más de una estructura cristalina (por ejemplo, de tipo retículo) en el estado sólido. La expresión "polimorfos estructurados" se refiere a formas cristalinas particulares de un compuesto que tiene diferentes estructuras cristalinas. Las formas cristalinas del Compuesto 1 en esta invención se refieren a realizaciones que incluyen un único polimorfo (es decir, forma cristalina única) y a realizaciones que incluyen una mezcla de polimorfos (es decir, diferentes formas cristalinas). Los polimorfos pueden diferir en propiedades químicas, físicas y biológicas como la forma cristalina, densidad, dureza, color, estabilidad química, punto de fusión, higroscopicidad, capacidad de suspensión, solubilidad, velocidad de disolución y disponibilidad biológica. Un experto en la técnica apreciará que un polimorfo de Compuesto 1 puede exhibir efectos beneficiosos (por ejemplo, aptitud para una preparación de formulaciones útiles, estabilidad, rendimiento biológico mejorado) con relación a otro polimorfo o una mezcla de polimorfos de Compuesto 1. Las diferencias con respecto a estabilidad química, capacidad de filtración, solubilidad, higroscopicidad, punto de fusión, densidad sólida y fluidez pueden tener un efecto significativo sobre el desarrollo de métodos de producción y formulaciones y la eficacia en la represión de plagas de invertebrados. La preparación y aislamiento de polimorfos particulares de Compuesto 1 se ha conseguido en la actualidad.

Una forma polimorfa cristalina de Compuesto 1 se denomina Forma A polimorfa. Esta forma sólida está sin solvatar. La Forma A polimorfa se puede caracterizar por una difracción de rayos de polvo, análisis de estructura de rayos X de cristales únicos y calorimetría diferencial de barrido (DSC).

El modelo de difracción de rayos X de polvo de Forma A polimorfa de Compuesto 1 se muestra en la Figura 1A. Los valores correspondientes de 2θ se recogen en la Tabla 4 del Ejemplo de Caracterización 1. La Forma A polimorfa de Compuesto 1 puede ser identificado mediante un modelo de difracción de rayos X Cu(Kα1) de polvo a temperatura ambiente que tiene al menos las posiciones de reflexión 2θ (en grados)

2θ	2θ
8,036	23,092
9,592	24,027
13,719	24,481
14,453	29,743
17,07	31,831

La difracción de rayos X de cristal único se puede usar también para caracterizar la Forma A polimorfa. Una descripción de una difracción de rayos X de cristal único de la Forma A polimorfa se proporciona en el Ejemplo de Caracterización 3. Los cristales de Forma A polimorfa tienen una celda unitaria monoclínica y puede exhibir una diversidad de morfologías con morfologías siendo las más típicas las morfologías en agujas u octaédricas.

La Forma A polimorfa de Compuesto 1 puede ser caracterizada también por calorimetría diferencial de barrido (DSC). La DSC indica que el punto de fusión de la Forma A polimorfa es de aproximadamente 204ºC. Los detalles de un experimento de DSC se proporcionan en el Ejemplo de Caracterización 8. La Forma A polimorfa es física y químicamente estable en su forma sólida pura (mostrada en el Ejemplo de Caracterización 5).

La Forma A polimorfa pura puede ser preparada directamente durante la preparación del Compuesto 1 en acetato de etilo (como se describe en el Ejemplo de preparación 1) o en diclorometano (como se describe en el Ejemplo de preparación 3). La Forma A polimorfa puede ser preparada indirectamente durante la preparación de Compuesto 1 en tolueno (como se describe en el Ejemplo de preparación 8) formando en primer lugar Forma B y convirtiendo seguidamente la Forma B *in situ* en Forma A. La Forma A polimorfa puede ser preparada a partir de Forma B polimorfa o mezclas de Forma A y Forma B formando una suspensión de los polimorfos en un disolvente con calentamiento opcional y volviendo a enfriar seguidamente a temperatura ambiente o inferior, como se describe en los Ejemplos de Preparación 4, 5, 6 y 7.

Otra forma polimorfa cristalina de Compuesto 1 se denomina Forma B polimorfa (no reivindicada). Esta forma sólida está sin solvatar. La Forma B polimorfa puede ser caracterizada mediante difracción de rayos X de polvo, análisis de estructura de cristal único por rayos X y calorimetría diferencial de barrido.

El modelo de difracción de rayos X de polvo de la Forma B polimorfa de Compuesto 1 se muestra en la Figura 1B. Los correspondientes valores de 2θ se recogen en la Tabla 5 del Ejemplo de Caracterización 2. La Forma B polimorfa de Compuesto 1 puede ser identificada mediante un modelo de difracción de rayos X Cu(Kα1) de polvo que tiene al menos las posiciones de reflexión 2θ (en grados)

2θ	2θ
6,654	21,225
9,41	22,012
10,983	25,638
11,986	28,545
15,513	40,244

La difracción de rayos X de cristales únicos puede ser usada para caracterizar la Forma B polimorfa. Una descripción de la difracción de rayos X de cristal único de la Forma B polimorfa se proporciona en el Ejemplo de Caracterización 4. Los cristales de Forma B polimorfa tienen una celda unitaria triclínica y pueden exhibir una diversidad de morfologías, siendo las más típicas las de agujas, aciculares y morfologías en bloques.

La Forma B polimorfa del Compuesto 1 puede ser caracterizada también mediante calorimetría diferencial de barrido. La DSC indica que el punto de fusión de la Forma B polimorfa es de aproximadamente 192ºC. Los detalles de un experimento de DSC se proporcionan en el Ejemplo de Caracterización 8.

La Forma B polimorfa pura puede ser preparada directamente durante la preparación de Compuesto 1 en tolueno (como se describe en el Ejemplo de preparación 2).

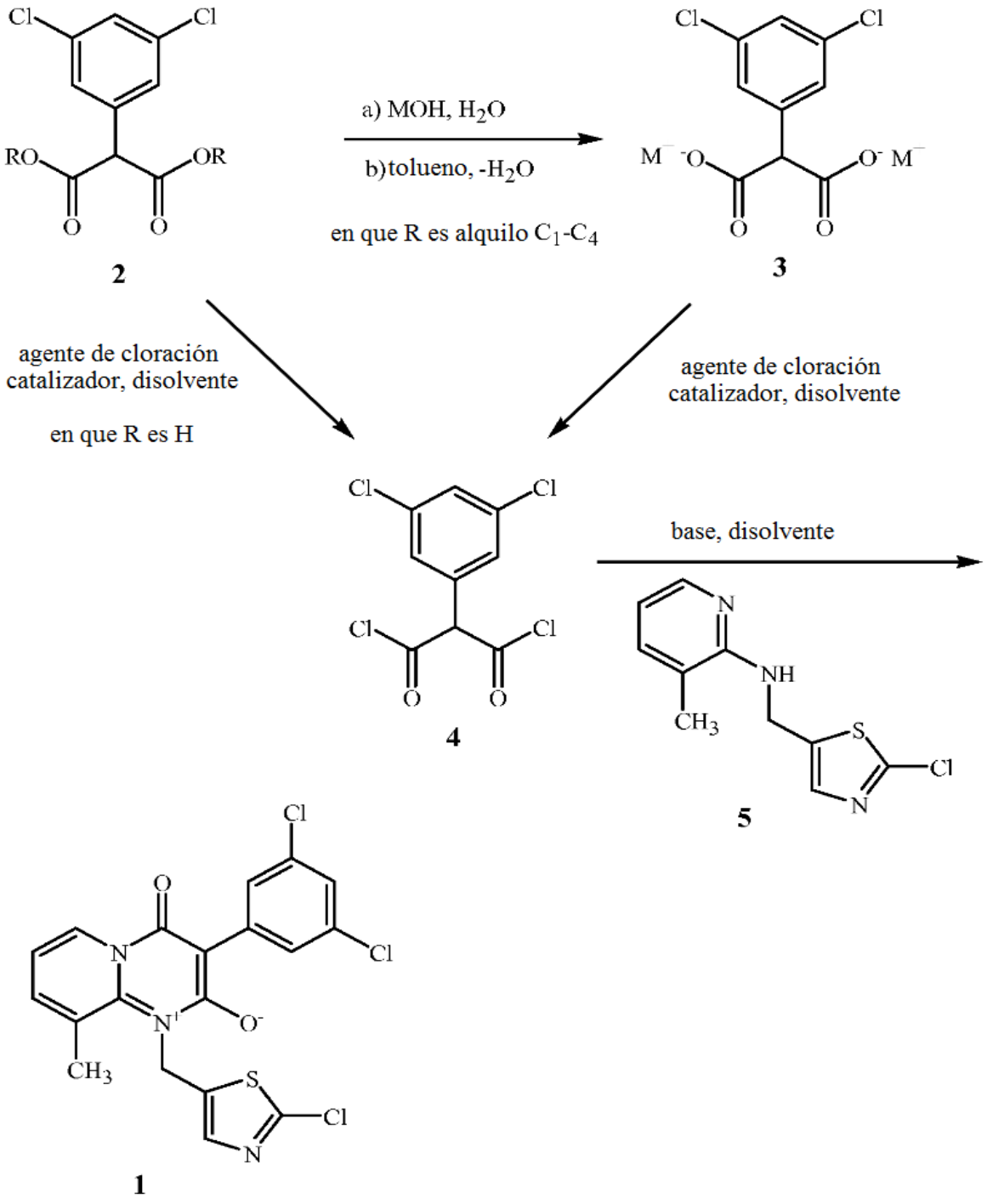
El Compuesto 1 puede existir también en forma de un sólido amorfo. El modelo de difracción de rayos X de polvo (pXRD) para la forma amorfa de Compuesto 1 muestra un modelo de reflexión amplio a lo largo del ángulo dos-teta que carece de señales de reflexión distintas y, por tanto, se distingue fácilmente de los modelos de pXRD de las formas cristalinas de Compuesto 1. La forma sólida amorfa puede ser preparada mediante métodos estándar conocidos en la técnica, como evaporación hasta sequedad de soluciones que contienen Compuesto 1, mediante enfriamiento rápido de Compuesto 1 fundido, mediante secado por aspersión de una solución de Compuesto 1 o mediante liofilización de una solución congelada que contiene Compuesto 1.

EL Compuesto 1 puede ser preparado mediante una diversidad de métodos que están descritos de forma general en la Publicación de Patente Internacional WO 2011/017342.

La preparación de la Forma A polimorfa de Compuesto 1 se puede realizar mediante un procedimiento en el que el Compuesto 1 es preparado directamente a partir de sus materiales de partida como se describe en los Ejemplos de Preparación 1 y 3. Alternativamente, la Forma A polimorfa puede ser preparada (A) combinando sus materiales de partida en presencia de un primer disolvente para formar una forma sólida intermedia de Compuesto 1, (B) separar opcionalmente la forma sólida intermedia de Compuesto 1 y seguidamente (C) poner en contacto la forma sólida intermedia de Compuesto 1 con un segundo disolvente para convertir la forma sólida intermedia en la Forma A polimorfa. Este método se ilustra combinando el Ejemplo de preparación 2 (que describe la formación de Forma B polimorfa) y los Ejemplos de Preparación 4, 5, 6 o 7 (que describen la conversión de Forma B polimorfa en Forma A en diversos disolventes). Otra alternativa para preparar la Forma A polimorfa es omitir la etapa (B) en el método anterior y convertir la forma sólida intermedia de Compuesto 1 *in situ* en la Forma A polimorfa (en que el segundo disolvente es igual al primer disolvente) como se describió en el Ejemplo de preparación 8.

Un método especialmente útil para preparar Compuesto 1 se muestra en el Esquema 1. El método implica tratar un Compuesto de Fórmula 2 (en la que R es alquilo C_1-C_4) con una base de hidróxido en agua y separar seguidamente el agua para formar el compuesto de Fórmula 3. El compuesto de Fórmula 3 es tratado con un agente clorante en presencia de un disolvente clorante para preparar el compuesto de Fórmula 4. Alternativamente, el compuesto de Fórmula 4 puede ser fácilmente preparado a partir de un compuesto de Fórmula 2 (en la que R es H). El compuesto de Fórmula 4 es seguidamente tratado con un compuesto de Fórmula 5 en presencia de un primer disolvente y una base para formar el Compuesto 1. Cuando la reacción se completa, la mezcla es tratada con agua para disolver los subproductos de sales y la suspensión acuosa se filtra para aislar el Compuesto 1. El polimorfo resultante de Compuesto 1 se determina por las condiciones de reacción de la reacción de condensación final.

Esquema 1



El compuesto de Fórmula 2 (en la que R es etilo) está disponible en el comercio. El compuesto de Fórmula 2 (en el que R es H) puede ser preparado a partir de compuestos de Fórmula 2 (en la que R es alquilo C1-C4) mediante métodos bien conocidos en la técnica (véase el Ejemplo de preparación 3, Etapa B). Los compuestos de Fórmula 2 (en la que R es alquilo C1-C4) pueden ser preparados también mediante arilación de ésteres de malonato con 1,3-dicloro-5-yodobenzeno catalizada mediante paladio (J. Org. Chem. 2002, 67, 541-555) o cobre (Org. Lett. 2002, 4, 269-272 y Org. Lett. 2005, 7, 4693-4695). UN ejemplo de la preparación del compuesto de Fórmula 2 (en la que R es metilo) se describe en el Ejemplo de preparación 3, Etapa A.

La primera etapa del Esquema 1 (conversión de un compuesto de Fórmula 2 en un compuesto de Fórmula 3) es una reacción de saponificación. Un ejemplo de este procedimiento se describe en el Ejemplo de preparación 2, Etapa A. La saponificación puede tener lugar con diversas bases, como LiOH, NaOH, KOH, $Ba(OH)_2$, $Ca(OH)_2$ o NH_4OH. Son

preferidas por razones de bajo coste NaOH o KOH (M es Na o K en Fórmula 3). Cuando el catión está en el estado de oxidación +1, son necesarios al menos dos equivalentes de base para convertir los dos grupos éster en grupos carboxilato. Cuando el catión está en el estado de oxidación +2, es necesario al menos un equivalente de base para convertir los dos grupos éster en grupos carboxilato. Un exceso de base no es perjudicial para la reacción y puede ser incluso deseable llevar a cabo la reacción con un pequeño exceso de base, que varíe desde aproximadamente 0,02 hasta aproximadamente 0,2 equivalentes de base respecto al diéster para asegurar la conversión completa del diéster más caro de Fórmula 2.

La saponificación se puede realizar a una temperatura que varíe en el intervalo desde un valor bajo de aproximadamente 0ºC o temperatura ambiente (aproximadamente 25ºC) hasta una temperatura superior de aproximadamente 100ºC. Cuando la saponificación se realiza a una temperatura superior, como aproximadamente 40ºC o más, pueden tener lugar reacciones secundarias como descarboxilaciones. Lo más preferido es realizar la reacción a una temperatura inferior, como a temperatura ambiente. Como la reacción de saponificación es exotérmica, es deseable controlar la velocidad de reacción, particularmente cuando se realiza a gran escala. La velocidad de la reacción puede ser controlada mediante una adición lenta de compuesto de Fórmula 2 a la solución de base, o mediante una adición lenta de la base a la mezcla de compuesto de Fórmula 2 en agua.

La preparación de un compuesto de Fórmula 3 se puede realizar en un codisolvente como un alcohol, un compuesto aromático o un éter para facilitar la reacción. Cuando se usa un codisolvente puede empleado también un catalizador de transferencia de fases, como un haluro de tetrabutilamonio para facilitar la hidrólisis. Para eliminar la posibilidad de formación de un producto secundario parcialmente descarboxilado (por ejemplo, acetato de arilo), la saponificación del malonato se realiza mejor en agua con un codisolvente o catalizador de transferencia de fases. El producto secundario de acetato de arilo puede que no se separe fácilmente durante el aislamiento de un compuesto de Fórmula 3. Además, este producto secundario no se separa fácilmente durante la preparación del posterior cloruro de diácido de Fórmula 4 o la preparación del compuesto de Fórmula 1.

El aislamiento de la sal di-metálica de Fórmula 3 se realiza normalmente mediante la separación del disolvente tras completarse la reacción. La separación del disolvente se puede conseguir mediante una concentración directa de la mezcla de reacción de saponificación bajo vacío. Por ejemplo, la solución acuosa de sal di-metálica puede ser concentrada directamente para separar agua. El residuo resultante puede ser adicionalmente triturado con un disolvente orgánico, como metanol, para separar el compuesto de sal di-metálica (Chem. Commun. 2000, 1519-1520). Este método requiere frecuentemente que la mezcla de reacción se caliente a temperaturas mayores que la temperatura ambiente para favorecer la destilación de agua. Como las soluciones acuosas de un compuesto de Fórmula 2 exhiben una mayor velocidad de descomposición que las di-sales sólidas, puede ser usado un procedimiento alternativo. El agua en exceso puede ser separada de la mezcla de reacción añadiendo lentamente la mezcla de reacción a un disolvente orgánico calentado capaz de separar rápidamente agua por destilación azeotrópica. Realizando la destilación de esta forma, la solución acuosa estará expuesta un tiempo mínimo a una temperatura elevada.

Los disolventes apropiados para la separación por destilación de agua para el presente método de aislamiento incluyen disolventes apróticos capaces de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua. El disolvente aprótico ordinariamente es un único disolvente; puede ser también una mezcla de disolventes como isómeros de xileno. Los azeótropos de bajo punto de ebullición tienen habitualmente un punto de ebullición menor que el punto de ebullición del agua así como el punto de ebullición del disolvente. Por definición, los azeótropos de bajo punto de ebullición que contienen agua tienen puntos de ebullición normales de menos de 100ºC (es decir, el punto de ebullición normal del agua). Por tanto, el punto de ebullición del azeótropo de bajo punto de ebullición es sustancialmente menor que los puntos de ebullición del compuesto de Fórmula 3, de forma que el mismo permanecerá en la mezcla de reacción durante la destilación. Como ya se mencionó, preferentemente, el disolvente aprótico polar y el disolvente aprótico capaz de formar un azeótropo de bajo punto de ebullición se seleccionan de forma que el disolvente aprótico polar tenga un punto de ebullición mayor que el azeótropo. Por lo tanto, disolvente polar no se separa durante la destilación. Los disolventes que forman azeótropos con agua son bien conocidos en la técnica, y diversas publicaciones recogen sus puntos de ebullición (véase, por ejemplo, Azeotropic Data, Número 6 en the Advances in Chemistry Series, American Chemical Society, Washington, D.C., 1952, particularmente las páginas 6-12). Ejemplos de disolventes apróticos adecuados que forman azeótropos de bajo punto de ebullición con agua incluyen ésteres como acetato de etilo, acetato de butilo y butirato de metilo; hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno y xilenos; éteres como terc-butil-metil-éter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; alcoholes como alcohol isopropanol y alcohol propílico y otros como acetonitrilo y ciclohexano son adecuados para el presente método. Preferentemente, el azeótropo formado por el disolvente aprótico y agua contiene un porcentaje superior de agua que es soluble en el disolvente aprótico a temperatura ambiente (por ejemplo, 15-35ºC), facilitando así la separación a gran escala de agua del azeótropo condensado en un colector de sedimentación y reciclar el disolvente aprótico desprovisto de agua hasta la mitad de la columna de destilación. Son preferidos disolventes apróticos inmiscibles con agua como acetato de etilo, benceno y terc-butil-metil-éter. La destilación se puede realizar en una atmósfera ambiente o a presión reducida, como 100 mm de Hg (13 kPa), que se puede conseguir fácilmente en un procedimiento de fabricación. La destilación a presión reducida acelera la velocidad de destilación y disminuye la temperatura de ebullición y la temperatura del recipiente. Una temperatura del recipiente inferior es ventajosa porque son menos probables reacciones secundarias de descarboxilación de compuestos de Fórmula 3.

La segunda etapa del Esquema 1 (conversión de un compuesto de Fórmula 3 en un compuesto de Fórmula 4) es una conversión directa de la disal en un cloruro de diácido. Un ejemplo de este procedimiento se describe en el Ejemplo de preparación 2, etapa B. La conversión se puede realizar con diversos reactivos de halogenación como $COCl_2ClC(O)OCCl_3$, $SOCl_2$, $(COCl)_2$, $POCl_3$, trifosgeno y PCl_5. Puede ser usado cloruro de tionilo (es decir, $SOCl_2$), sin embargo, puede ser usado cloruro de oxalilo (es decir, $(COCl)_2$) con temperaturas de reacción inferiores (de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 30ºC) para afectar la conversión. Con el fin de convertir un mol de la disal de Fórmula 3 en el correspondiente cloruro de diácido de Fórmula 4, la cantidad mínima requerida de reactivo de halogenación es de dos equivalentes con el fin de convertir los dos grupos de disal de carboxilato en grupos de cloruro de ácido. La reacción se realiza habitualmente con un exceso de reactivo de halogenación, de aproximadamente 2,02 a aproximadamente 3,0 equivalentes de agente de halogenación con relación la disal con el fin de asegurar una conversión completa del compuesto de Fórmula 3.

La reacción se puede realizar en presencia de un catalizador como piridina, N,N-dimetilformamida o 1-formil-piperidina, con una relación en moles del catalizador respecto al compuesto de Fórmula 3 que varía en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,4 o desde aproximadamente 0,005 hasta aproximadamente 0,05. La reacción se puede realizar en disolventes apróticos como tolueno, diclorometano, ciclohexano, benceno, 1,2-dicloroetano, acetato de etilo o acetato de butilo, o una combinación de estos disolventes. La reacción tiene lugar a temperaturas diferentes dependiendo del agente de cloración. Cuando se usa $(COCl)_2$, la temperatura varía en el intervalo de aproximadamente 0ºC a temperatura ambiente o desde aproximadamente 18ºC hasta aproximadamente 30ºC. Cuando se usa $SOCl_2$ como el agente de halogenación, puede ser usada una temperatura de aproximadamente 45ºC a aproximadamente 80ºC.

La combinación de un compuesto de Fórmula 3 con el agente de halogenación se puede realizar mediante una diversidad de formas. Un método es añadir un compuesto de Fórmula 3 en forma sólida (o como una suspensión en un disolvente apropiado) a una solución de reactivo de halogenación en un disolvente aprótico como tolueno, diclorometano, ciclohexano, benceno, 1,2-dicloroetano, acetato de etilo o acetato de butilo, o una combinación de estos disolventes. Se pueden usar disolventes iguales o diferentes para formar la solución de reactivo de halogenación y la suspensión con un compuesto de Fórmula 3. Este método mantiene el compuesto de Fórmula 3 continuamente expuesto al reactivo de halogenación en gran exceso y, por lo tanto, es halogenado tan pronto como se añade el sólido o suspensión.

Alternativamente, un compuesto de Fórmula 4 puede ser preparado directamente a partir de un diácido de Fórmula 2 (en la que R es H) usando los mismos reactivos de halogenación y las mismas condiciones de reacción anteriormente descritos para la conversión de la disal de Fórmula 3 en el cloruro de diácido de Fórmula 4. Un ejemplo de este procedimiento se describe en el Ejemplo de preparación 3, etapa C. Otros ejemplos de procedimientos se pueden encontrar en la publicación Science of Synthesis, 20a-Product Class 1: acid halides, 2006, 15-52.

Aunque la conversión de disales en cloruros de diácidos usa condiciones de reacción similares a la conversión de diácidos en cloruros de diácidos, la disal es convertida directamente en el correspondiente cloruro de diácido sin la formación intermedia del diácido. La ventaja de usar las disales de Fórmula 3 es que solamente se genera el correspondiente cloruro metálico (por ejemplo, NaCl o KCl) como un subproducto de la reacción. Esto elimina las condiciones de reacción ácidas que se pueden encontrar durante la conversión clásica de diácidos en los correspondientes cloruros de diácidos con generación de cloruro de hidrógeno como un subproducto de la reacción. Los diácidos de Fórmula 2 (en la que R es H) son susceptibles de una descarboxilación que puede ser difícil de evitar cuando se manejan los diácidos a gran escala.

La fuerte reactividad de los diácidos hacia nucleófilos relativamente débiles como agua requiere que se excluya rigurosamente la humedad cuando se preparan, manipulan o almacenan cloruros de diácidos. La reacción se debe realizar bajo nitrógeno seco o disolventes secos para obtener buenos rendimientos. Por la misma razón, las soluciones de cloruros de diácidos en bruto de Fórmula 4 deben ser usadas de forma inmediata sin purificación con el fin de minimizar la posibilidad de introducir humedad durante la manipulación o almacenamiento.

La tercera etapa del Esquema 1 es la condensación del cloruro de diácido (el compuesto de Fórmula 4 o dicloruro de 2-(3,5-diclorofenil(propanodioilo) con la piridina sustituida con amino (el compuesto de Fórmula 5 o N-[(2-cloro-5-tiazoil)metil]-3-metil-2-piridinamina) en presencia de una base para formar el Compuesto 1. Ejemplos de este procedimiento se describen en los Ejemplos de Preparación 1 y 2, etapa C o Ejemplo de preparación 3, etapa D.

La estequiometria de esta reacción implica cantidades equimolares del compuesto de Fórmula 4 con un compuesto de Fórmula 5. Sin embargo, pequeños excesos en moles de uno de los reactantes no son perjudiciales para la reacción. Puede ser deseable un ligero exceso (como máximo 1,10 equivalentes en moles o, más normalmente, 1,05 a 1,01 equivalentes en moles) de un compuesto de Fórmula 5 para asegurar la conversión completa del compuesto de Fórmula 4.

Estas reacciones se realizan normalmente en presencia de un aceptor de ácidos. Los aceptores de ácidos normales incluyen, pero sin limitación, aminas orgánicas como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina y piridinas sustituidas, óxidos metálicos como óxido de calcio, hidróxidos metálicos

como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, carbonatos metálicos como carbonato de potasio y carbonato de sodio y bicarbonatos metálicos como bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio. Un aceptor de ácidos especialmente útil es trietilamina.

El aceptor de ácidos es añadido a la mezcla de reacción de forma que la relación en moles de aceptor de ácidos respecto al compuesto de Fórmula 4 está normalmente en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 3. Normalmente, una relación en el intervalo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 2,5 proporciona una velocidad de reacción elevada y elevados rendimientos de producto.

La reacción para preparar el Compuesto 1 se realiza normalmente en una disolvente aprótico, como disolventes próticos que reaccionan con el dicloruro de ácido de Fórmula 4. Los disolventes normales incluyen hidrocarburos, hidrocarburos clorados, hidrocarburos aromáticos, éteres, ésteres y nitrilos. Los disolventes de importancia son xilenos, tolueno, benceno, ciclohexano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, acetato de etilo o acetato de butilo o una combinación de estos disolventes. El tolueno es un disolvente especialmente útil para la preparación a gran escala de Compuesto 1 porque es inerte respecto al dicloruro de ácido, insoluble en agua y fácilmente recuperable.

Los compuestos de Fórmulas 4 y 5, el aceptor de ácidos y el disolvente aprótico pueden ser combinados en cualquier orden conveniente para formar la mezcla de reacción. Se ha descubierto que son particularmente ventajosos dos modos de mezcla; siendo el primero la adición del aceptor de ácidos lentamente a la mezcla de compuestos de Fórmulas 4 y 5 para depurar el subproducto de cloruro de hidrógeno. El segundo método de adición es preparar en primer lugar una mezcla de un compuesto de Fórmula 5 y el aceptor de ácidos y añadir a continuación lentamente una solución de un compuesto de Fórmula 4 a la mezcla resultante. Estos dos modos de adición proporcionan un mejor control de la velocidad de reacción y un rendimiento global superior para la condensación.

Tanto la reacción de condensación como la operación de depuración de ácido que la acompaña son exotérmicas, por lo tanto es necesario un enfriamiento para suprimir el calor en exceso generado, particularmente al comienzo de cada operación de mezcla cuando se genera más calor durante un periodo de tiempo corto. La reacción de condensación se realiza normalmente en un intervalo de temperatura de aproximadamente -10 a aproximadamente 40ºC. Un intervalo de temperatura particularmente útil es de aproximadamente 10 a 30ºC. La reacción de condensación/depuración de ácido inicial normalmente no se calienta por encima de 40ºC porque el compuesto de Fórmula 4 es sometido a descomposición a temperaturas elevadas.

La reacción de condensación para preparar Compuesto 1 se mantiene normalmente en el intervalo de temperatura indicado durante 30 minutos hasta aproximadamente 8 horas. Los tiempos de reacción dependen en alguna medida de la escala de la reacción, con tiempos de reacción lo más normalmente en el intervalo de aproximadamente 1 a 4 horas.

Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción es habitualmente diluida con soluciones acuosas para disolver sales (hidrocloruro de trietilamina y cloruro de sodio) y reducir la solubilidad del producto, favoreciendo así la cristalización de producto de pureza elevada. La mezcla de reacción puede ser tratada con una diversidad de soluciones acuosas como carbonato de sodio o potasio acuoso, ácido clorhídrico 1 N o agua neutra. Otra alternativa es cambiar el disolvente de la reacción con otro como se describe en el Ejemplo de preparación 1, etapa C. El cambio de disolvente es a veces deseable para sustituir un disolvente con alguna solubilidad en agua (por ejemplo, acetato de etilo) con un disolvente con muy poca solubilidad en agua (por ejemplo, tolueno) para facilitar la disolución de sales en la fase acuosa.

La suspensión de la reacción se añade seguidamente a una temperatura en el intervalo de 10 a 25ºC y se filtra. El sólido húmedo se lava con agua, para separar restos de sales y se lava con un disolvente orgánico como acetato de etilo para desplazar agua y disolventes de punto de ebullición superior (por ejemplo, tolueno) para facilitar el secado. El sólido separado o torta húmeda de Compuesto 1 puede ser seguidamente aislado de forma adicional secando o separando los últimos restos de disolvente que se adhieren a la superficie externa del sólido en una estufa a vacío. El sólido aislado puede ser caracterizado mediante una diversidad de métodos analíticos.

El procedimiento de condensación produce Forma A polimorfa o Forma B polimorfa de Compuesto 1 dependiendo de las condiciones de reacción de disolvente y temperatura. A temperatura ambiente o sus proximidades (aproximadamente 20-30ºC) la Forma A polimorfa es el producto de condensación en diclorometano (véase el Ejemplo de preparación 3) y la Forma B polimorfa es el producto de condensación en tolueno (véase el Ejemplo de preparación 2). A temperaturas superiores (aproximadamente 60-80ºC la Forma A polimorfa es el producto de condensación en acetato de etilo (véase el Ejemplo de preparación 1). Si el producto de condensación inicial es Forma B polimorfa, puede ser convertido *in situ* en Forma A polimorfa calentando la mezcla de reacción (véase el Ejemplo de preparación 8). La Forma B polimorfa de Compuesto 1 puede ser convertida en una Forma A polimorfa con mayor estabilidad termodinámica usando una diversidad de disolventes y temperaturas, como se describe en los Ejemplos de Preparación 4, 5, 6 y 7.

La temperatura de la conversión de la Forma B polimorfa en Forma A polimorfa depende en parte de la solubilidad

de las formas sólidas de partida de Compuesto 1 en el disolvente. La forma polimorfa que resulta de la reacción de condensación depende también en parte de la temperatura de la reacción y la solubilidad de Compuesto 1 en el disolvente usado para la reacción. El disolvente y el intervalo de temperaturas que favorecen una forma polimorfa particular no pueden ser predichos por adelantado. La relación entre temperatura/disolvente y forma polimorfa se determinó experimentalmente y se muestra en la Tabla 3 del Ejemplo de preparación 6.

Se puede usar una diversidad de procedimientos para preparar Forma A polimorfa de Compuesto 1. La selección de los procedimientos óptimos se basa normalmente en una diversidad de factores que incluyen la escala de la reacción. La realización de la condensación a temperaturas en el intervalo de 20-30ºC proporciona condiciones de reacción suaves que reducen la descomposición del dicloruro de ácido de Fórmula 4. Usando disolventes de punto de ebullición moderado como tolueno se proporcionan ventajas para el medio ambiente de una volatilidad reducida, mientras que se acomoda la recuperación de disolvente a través de destilación. Los disolventes que tienen una baja solubilidad en agua, como el tolueno, hacen posible la separación de hidrocloruro de trietilamina de subproducto dividiendo en partes en una fase acuosa, con lo que se facilita el aislamiento de Compuesto 1 con una contaminación mínima. Por lo tanto, particularmente para preparaciones a gran escala, la elección de las condiciones de reacción son más adecuadas para la reacción de condensación y que forman Forman B polimorfa y, posteriormente, puede ser lo más ventajoso convertir la Forma B polimorfa en Forma A polimorfa.

Se usaron cristales de semillas en algunos procedimientos de interconversión de formas polimorfas. Los cristales de semillas se usan para favorecer la conversión y/o aumentar la velocidad de conversión de un polimorfo en otro. Las reacciones de conversión de polimorfos a menudo están agitadas por una diversidad de métodos incluso si no se establecen explícitamente. La forma de agitación puede ser a partir de la agitación del recipiente de reacción o agitando con un agitador magnético o mecánico. Las reacciones de conversión de polimorfos pueden ser agitadas también por la acción de ebullición del disolvente.

Se estudió la estabilidad relativa de las Formas A y B polimorfas de Compuesto 1. Las dos formas polimorfas se sometieron a experimentos de interconversión no competitivos y competitivos. Los Ejemplos de Caracterización 6 y 7 demuestran que la Forma A polimorfa es la forma con mayor estabilidad termodinámica a las temperaturas usadas en los estudios. El Ejemplo de Caracterización 5 describe el calentamiento de una muestra de Forma A polimorfa y la verificación de su modelo de difracción de rayos X de polvo y verifica que la Forma A es la forma con mayor estabilidad termodinámica por la ausencia de una conversión de formas. Este estudio indica también una relación monotrópica entre Formas A y B polimorfas, por ejemplo, la Forma A está en una forma de mayor estabilidad termodinámica a lo largo del intervalo completo de temperaturas de 25ºC hasta el punto de fusión del Compuesto 1. El Ejemplo de Caracterización 8 describe experimentos de calorimetría diferencial de barrido para Formas A y B polimorfas. A partir de este estudio se puede concluir que el mayor punto de fusión de la Forma A polimorfa comparada con la Forma B indica que la Forma A tiene mayor estabilidad termodinámica que la Forma B. El mayor calor de fusión de la Forma A indica una relación monotrópica entre las dos formas, es decir, la Forma A tiene mayor estabilidad termodinámica a cualquier temperatura por debajo de la temperatura de fusión.

La Forma A polimorfa tiene propiedades físicas que son más favorables para la producción que la Forma B polimorfa. La velocidad de ajuste cristalino aumentada es ventajosa para la separación por centrifugación y el tamaño de partículas aumentado es análogamente ventajoso para la separación por filtración. La Forma A polimorfa puede ser separada de forma más fácil y eficaz a partir de una suspensión por cualquier medio de separación sólido-líquido (centrifugación o filtración), en comparación con la Forma B polimorfa. La Forma A polimorfa forma cristales con un tamaño medio de partículas mayor que la Forma B polimorfa, lo que reduce el polvo asociado al manejo de grandes cantidades de material durante la producción comercial. Estas propiedades favorables se evidencian en los Ejemplos de Caracterización 9, 10 y 11.

Sin elaboración adicional, se cree que un experto en la técnica usando la descripción que antecede puede utilizar la presente invención. Por lo tanto, los siguientes ejemplos deben ser concebidos como meramente ilustrativos y no limitativos de la descripción en modo alguno. El material de partida para los siguientes ejemplos puede que no se prepare necesariamente mediante una realización preparativa particular cuyo procedimiento se describe en otros ejemplos. Las abreviaturas usadas en los ejemplos son como sigue: pXRD es difracción de rayos X de polvo, %p es porcentaje en peso medido mediante HPLC (usando un estándar de calibración), a% es el porcentaje por área medida mediante HPLC a una longitud de onda de 230 nm y DSC es calorimetría diferencial de barrido.

Los métodos analíticos usados en los Ejemplos de Preparación se describen a continuación o en los Ejemplos de Caracterización.

Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC)

Se usó HPLC para determinar la pureza del Compuesto 1 e intermedios. Se usó un sistema HPLC Agilent serie 1100/1200 con detector DAD/UV y columna de fase inversa (Agilent Zorbax® SB C8 (4,6 x 150) mm, 3,5 µm, número de parte 863953-906). El caudal era de 1 ml/min, el tiempo de experimentación 27 minutos, volumen de inyección 3,0 µl y la temperatura de la estufa de la columna era de 40ºC. Se usó un gradiente de fase móvil según la Tabla 1 en el que la fase A móvil era de 0,03% en volumen de ácido ortofosfórico y la fase B móvil era acetonitrilo (calidad de HPLC). La fase A móvil se preparó mezclando a fondo 0,3 ml de ácido ortofosfórico (calidad AR) con

999,7 ml de agua desionizada. Se prepararon soluciones patrones pesando 22,0 ± 2,0 mg del patrón analítico por duplicado en matraces aforados separados de 50 ml, disolviendo y diluyendo con el diluyente. Las muestras se prepararon pesando 40,0 ± 2,0 mg de la muestra en matraces aforados estándares de 100 mL, disolviendo y diluyendo con el diluyente. Para el análisis, el sistema y la columna HPLC se equilibraron con fase móvil inicial. En la secuencia cromatográfica, se realizaron muestras en blanco, muestras patrones y muestras de ensayo. El tiempo de retención para el Compuesto 1 fue de aproximadamente 22,2 minutos. Los picos que aparecieron en la muestra en blanco no se integraron y todos los demás picos fueron integrados y la pureza a% se expresó a partir del cromatograma de la muestra. Para la determinación del %p, se calibró la concentración de la muestra de ensayo frente a la muestra de patrón.

Tabla 1

Tabla de gradiente de fase móvil		
Tiempo (min)	Fracción en volumen de Fase A móvil (%)	Fracción en volumen de Fase B móvil (%)
0	85	15
18	50	50
24	0	100
27	0	100

Resonancia Magnética Nuclear Protónica (^{1}H-RMN)

El análisis RMN protónico se realizó sobre un instrumento Bruker Advance 300/400. La frecuencia de funcionamiento fue de 400 MHz, el intervalo de frecuencia espectral 0-16 ppm, el tiempo de demora de 2 segundos, una anchura de impulsos de 12 µs, el número mínimo de barridos fue de 8. Las muestras se prepararon pesando aproximadamente 0,01 g de muestras de patrones de referencia, añadiendo 0,6 ml de DMSO-d_6 para disolver el contenido y transfiriendo a tubos de RMN. El DMSO deuterado (DMSO-d_6) era del laboratorio Cambridge Isotope Laboratory. Los espectros ^{1}H RMN se expresaron en ppm campo abajo de tetrametilsilano; “s” significa singlete, “d” significa doblete, “t” significa triplete, “m” significa multiplete, “dd” significa doblete de dobletes y “br s” significa singlete ancho.

Ejemplo de preparación 1

Síntesis de Forma A polimorfa de Compuesto 1 (Forma A)

Etapa A: Preparación de 2-(3,5-diclorofenil)propanodioato de sodio (2:1)

La sal de disodio de 2-(3,5-diclorofenil)propanodioato se preparó de una manera similar a la descrita para la sal de potasio en el Ejemplo de preparación 2, Etapa A.

Etapa B: Preparación de dicloruro de 2-(3,5-diclorofenil)propanodioilo

Una mezcla enfriada en hielo-agua de cloruro de oxalilo (91,0 g, 717 mmol) en tolueno (700 ml) bajo nitrógeno se trató primero con N,N-formilpiperidina (0,40 g, 3,58 mmol) y seguidamente se añadió 2-(3,5-diclorofenil)propanodioato de sodio (2:1) (70 g, 239 mmol) en 7 tandas de 10 g cada una a intervalos de 15 minutos (se observó desprendimiento gaseoso). Se observó una suave elevación de la temperatura, pero la temperatura se mantuvo a temperatura ambiente (23-25ºC) usando un baño de hielo-agua externo. El baño de enfriamiento se retiró después de 30 minutos y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se calentó adicionalmente a 38-44ºC y se agitó durante 1 hora. Después de 1 hora, se aplicó un vacío y la mezcla se agitó bajo presión reducida (92 mm de Hg (12 kPa)) durante 30 minutos para separar los componentes volátiles y cualquier cloruro de oxalilo en exceso. Se separó por destilación un pequeño volumen de tolueno (15 ml). El material resultante se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa C: Preparación de sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxi-9-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]piridimidinio (Compuesto 1)

La mezcla de dicloruro de 2-(3,5-diclorofenil)propanodioilo obtenida en la Etapa B anterior se enfrió a 0ºC en un baño de hielo-agua. Se añadió una suspensión de N-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-metil-2-piridinamina (57,27 g, 239 mmol) (preparada como en el Documento WO 2011/017342, Ejemplo 2, Etapa A) en EtOAc (700 ml) en 14 tandas de 50 ml cada una a intervalos de 5 minutos. La mezcla resultante se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 noche. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente con un baño de hielo-agua a 4ºC y se añadió una mezcla de trietilamina (50,76 g, 502 mmol) en EtOAc (70 ml) gota a gota durante 30 minutos. Se observó una suave elevación de la temperatura, pero la temperatura se mantuvo por debajo de 11ºC. Después de la adición, se retiró el baño de hielo-agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se calentó nuevamente a reflujo durante 3 h. Después del periodo de 3 h, se separó lentamente por destilación EtOAc (700 ml

recogidos), durante otras 3 h mientras se añadía tolueno (700 ml) para sustituir el EtOAc. La mezcla resultante se enfrió seguidamente a temperatura ambiente durante 1 noche. La mezcla se diluyó con carbonato de potasio acuoso (99 g, 717 mmol) en agua (560 ml) y se agitó durante 40 minutos, se filtró y la torta de filtración resultante se lavó con agua (2 veces 280 ml) y acetato de etilo (2 veces 280 ml). La torta húmeda se secó en una estufa a vacío a 50ºC durante 6 h para producir un sólido amarillo oscuro (87,76 g, 81,4%); punto de fusión 205-206ºC.

^{1}H RMN (CD_3COCD_3) δ 9,41-9,39 (m, 1H), 8,40-8,38 (m, 1H), 8,14-8,13 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,67-7,41 (m, 1H), 7,24-7,23 (m, 1H), 5,66 (s, 2H), 2,92 (s, 3H).

Ejemplo de preparación 2 (Referencia)

Síntesis de Forma B polimorfa de Compuesto 1 (Forma B)

Etapa A: Preparación 2-(3,5-diclorofenil)propanodioato de potasio (2:1)

Se añadió hidróxido de potasio (acuoso al 45%, 19 g, 152,7 mmol) a una mezcla agitada de 2-(3,5-diclorofenil)propanodioato de 1,3-dimetilo (20,0 g, 72,4 mmol) en agua (40 ml) a 30ºC a través de una bomba de jeringa durante 2,5 h. Se observó un ligero aumento de la temperatura hasta 30-35ºC. La suspensión blanca resultante se volvió una solución transparente durante 3 h. La mezcla seguidamente se agitó a temperatura ambiente durante 16 h.

Un colector Dean-Stark con condensador se ajustó a un matraz de fondo redondeado de 500 ml que contenía tolueno (300 ml). El tolueno se agitó con calentamiento para mantener un reflujo vigoroso (temperatura interna de 125ºC). La solución acuosa de 2-(3,5-diclorofenil)propanodiato de potasio (2:1) (total de 59 ml, preparada como anteriormente, se añadió a través de una bomba de jeringa en el tolueno a reflujo durante 2 h. La temperatura descendió a 115ºC durante la adición. Se recogió agua (43,9 g) y se separó durante la adición. La temperatura (115ºC) se mantuvo durante 1 h después de que se completó la adición y la mezcla se enfrió y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La filtración de la mezcla enfriada proporcionó una torta de filtración que se secó a 50ºC en una estufa a vacío durante 20 h para producir un sólido blanco fino (23,55 g, 98,6% después de descontar 0,1 equivalentes de hidróxido de sodio) con un punto de fusión de 240-260ºC

^{1}H RMN (CD_3COCD_3) δ 7,45-7,44 (m, 2H), 7,23-7,22 (m, 1H), 4,41 (s, 1H).

Etapa B: Preparación de dicloruro de 2-(3,5-diclorofenil)propanodioilo

Una mezcla enfriada en hielo-agua de cloruro de oxalilo (13,76 g, 108,4 mmol) en tolueno (100 ml) bajo nitrógeno se trató primero con N,N-dimetilformamida (6 gotas) y seguidamente se añadió 2-(3,5-diclorofenil)propanodioato de potasio (2:1) (11,60 g, 35,67 mmol) (una parte del producto de la Etapa A) en 6 tandas de 1,9 g cada una a intervalos de 15 minutos (se observó desprendimiento gaseoso). Se observó una elevación suave de la temperatura, pero la temperatura se mantuvo a temperatura ambiente (23-25ºC) usando un baño externo de hielo-agua. El baño de enfriamiento se retiró después de 30 minutos y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla seguidamente se agitó bajo presión reducida ((3 kPa) 20 mmHg) durante 15 minutos para separar los componentes volátiles y cualquier cloruro de oxalilo en exceso. El material resultante se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa C: Sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxi-9-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]piridimidinio (Compuesto 1)

La mezcla de dicloruro de 2-(3,5-diclorofenil)propanodioilo obtenida en la Etapa B anterior se enfrió a 0ºC en un baño de hielo-agua. Una suspensión de N-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-metil-2-piridinamina (8,68 g, 36,2 mmol) (preparada como en el Documento WO 2011/017342, Ejemplo 2, Etapa A) en tolueno (80 ml) se añadió durante 20 minutos. La mezcla resultante se agitó a 0ºC durante 30 minutos, el baño de hielo-agua se retiró y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 2 h adicionales. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente con un baño de hielo-agua a 0ºC y se añadió gota a gota una mezcla de trietilamina (7,32 g, 72,3 mmol) en tolueno (20 ml) durante 30 minutos. Se observó una elevación suave de la temperatura, pero la temperatura se mantuvo a 23-30ºC usando un baño externo de hielo-agua. El baño de enfriamiento se retiró después de que se completó la adición y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (80 ml), se agitó durante 30 minutos, se filtró y la torta de filtración amarilla resultante se lavó con agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). La torta húmeda (19,9 g) se secó en una estufa a vacío a 50ºC durante 6 h para producir un sólido amarillo (14,58 g, 91,8%); punto de fusión 190-191ºC. ^{1}H RMN (CD3COCD3) δ 9,41-9,39 (m, 1H), 8,40-8,38 (m, 1H), 8,14-8,13 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,67-7,41 (m, 1H), 7,24-7,23 (m, 1H), 5,66 (s, 2H), 2,92 (s, 3H).

Ejemplo de preparación 3

Síntesis de Forma A polimorfa de Compuesto 1 (Forma A)

Etapa A: Preparación de 2-(3,5-diclorofenil)propanodioato de 1,3-dimetilo

En un matraz de 1.000 ml equipado con agitador elevado, condensador y termómetro se introdujeron 1,3-dicloro-5-

yodobenceno (99,0 g, 0,36 moles), malonato de 1,3-dimetilo (91,0 g, 0,69 moles), yoduro de cobre (I) (4,0 g, 0,021 moles), ácido 2-picolínico (5,2 g, 0,042 moles) y carbonato de cesio (350 g, 1,07 moles) en 1,4-dioxano (600 ml). La mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90ºC durante 3 horas. Seguidamente la mezcla se enfrió a 30ºC, se diluyó con agua (300 ml) y hexano (200 ml) y se dividió en partes. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml) y se concentró bajo vacío hasta un aceite viscoso. El material resultante se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa B: Preparación de ácido 2-(3,5-diclorofenil)proponodioico

El 2-(3,5-diclorofenil)propanodioato de 1,3-dimetilo de la Etapa A se recogió en metanol (150 ml) y agua (300 ml). A esta mezcla se añadió hidróxido de sodio acuoso al 50% (120 g, 1,5 moles) durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y seguidamente se enfrió a 10ºC en un baño con hielo. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico concentrado (135 ml de 37%) durante 30 minutos mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción a menos de 17ºC. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (600 ml) y la fase orgánica se concentró bajo vacío para proporcionar un aceite viscoso. El aceite en bruto se trató con diclorometano (200 ml) y se agitó hasta que se formó una suspensión espesa. La suspensión se filtró y se secó mediante filtración con succión bajo un manto de nitrógeno durante 48 horas a temperatura ambiente para proporcionar un sólido (76,0 g, 84% en 2 etapas). ^{1}H RMN (CD_3COCD_3) δ 11,64 (br s, 2H), 7,56 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 4,91 (s, 1H).

Etapa C: Preparación de dicloruro de 2-(3,5-diclorofenil)propanodioilo

En un matraz de 500 ml y 4 bocas equipado con un agitador elevado, condensador, termómetro y embudo de adición se añadieron ácido 2-(3,5-diclorofenil)propanodioico (21,8 g, 87,6 mmol), diclorometano anhidro (300 ml) y N,N-dimetilformamida (0,1 ml). A esta solución agitada se añadió cloruro de oxalilo (19 ml, 217 mmol) durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y seguidamente se llevó a reflujo durante 2,5 h bajo nitrógeno. La solución amarilla resultante se concentró bajo presión reducida (3 kPa (20 mmHg)) a una temperatura de 25ºC para producir el producto en bruto en forma de un aceite naranja. El material resultante se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa D: Preparación de sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxi-9-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]piridimidinio (Compuesto 1)

La mezcla de dicloruro de 2-(3,5-diclorofenil)propanodioilo obtenida en la Etapa C anterior se diluyó con diclorometano (200 ml) y se enfrió a 5ºC en un baño de hielo-agua. Esta solución se añadió N-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-metil-2-piridinamina (21 g. 87,6 mmol) (preparada como en el Documento WO 2011/017342, Ejemplo 2, Etapa A) por partes durante 10 minutos. La suspensión amarilla resultante se agitó durante 5 minutos en un baño con hielo y seguidamente se trató con trietilamina (12,0 ml, 86 mmol) gota a gota durante 15 minutos. La mezcla estuvo a 5ºC durante 1 h adicional. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con diclorometano (50 ml) frío (5ºC), ácido clorhídrico 1 N (50 ml x2) y agua (200 ml). El sólido resultante se secó mediante filtración con succión bajo un manto de nitrógeno durante 1 día para proporcionar el producto en forma de un sólido cristalino amarillo (28,5 g, 72%); punto de fusión 200-202ºC.

^{1}H RMN (CD_3COCD_3) δ 9,41-9,39 (m, 1H), 8,40-8,38 (m, 1H), 8,14-8,13 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,67-7,41 (m, 1H), 7,24-7,23 (m, 1H), 5,66 (s, 2H), 2,92 (s, 3H).

Ejemplo de preparación 4

Conversión de Forma B polimorfa en Forma A de Compuesto 1 usando agua y tolueno

Se evaluaron tolueno y agua como disolventes para convertir Forma B polimorfa en Forma A de Compuesto 1 con o sin el uso de cristales de semillas de Forma A.

En el Experimento 4a, en un matraz de vidrio de fondo redondeado de 3 bocas y de 100 ml equipado con agitador magnético, baño de aceite, aparato de Dean-Stark y sonda de temperatura se introdujo agua desionizada (20 ml) a 25ºC y seguidamente se calentó a 90ºC. Se añadió Forma B polimorfa de Compuesto 1 (1 g, forma polimorfa confirmada mediante pXRD) al matraz. La suspensión resultante se calentó adicionalmente a 95ºC y se agitó durante aproximadamente 5 horas. La suspensión seguidamente se enfrió a 28ºC, se agitó durante 30 minutos y se filtró. Los sólidos filtrados se secaron en una bandeja bajo vacío a 50ºC durante aproximadamente 24 horas y se analizaron mediante HPLC y pXRD. El difractograma de rayos X de la muestra resultante indicó Forma B polimorfa de Compuesto 1.

En el Experimento 4b, en un matraz de vidrio de fondo redondeado de 3 bocas y de 250 ml, equipado con un agitador elevado, baño de aceite, aparato Dean-Stark y sonda de temperatura se introdujo agua desionizada (50 ml) a 25ºC y seguidamente se calentó a 90ºC. Se añadió Forma B polimorfa de Compuesto 1 (1 g; forma polimorfa confirmada mediante pXRD) al matraz. La suspensión resultante se calentó adicionalmente a 94ºC y se agitó durante 30 minutos. Seguidamente se añadió 1 gramo adicional de Forma B polimorfa de Compuesto 1. Se añadieron seguidamente cristales de semillas (aproximadamente 20 mg) de Forma A polimorfa de Compuesto 1 a

94ºC. Se continuó el calentamiento y la mezcladura durante aproximadamente 5 horas. La suspensión se enfrió a 28ºC, se agitó durante 30 minutos y se filtró. Los sólidos filtrados se secaron en un secador de bandejas bajo vacío a 50ºC durante aproximadamente 24 horas y se analizaron mediante HPLC y pXRD. El difractograma de rayos X de la muestra resultante indicó Forma A polimorfa.

En el Experimento 4c, en un matraz de vidrio de fondo redondeado, de 3 bocas de 100 ml equipado con un agitador elevado, baño de aceite y sonda de temperatura se introdujeron 56 ml de tolueno. Se añadió Forma B polimorfa de Compuesto 1 (3 g; forma polimorfa confirmada mediante pXRD) al matraz a 25ºC. La suspensión resultante se calentó y se agitó a 106ºC. Se retiraron muestran 2, 4 y 5 horas después del comienzo del calentamiento. El calentamiento se interrumpió después de 6 horas. Todas las muestras de suspensión se enfriaron a 25ºC y se filtraron. Los sólidos filtrados se secaron bajo vacío a 50ºC durante 24 horas y se analizaron mediante pXRD. Los difractogramas de rayos X de todas las muestras resultantes indicaron Forma A polimorfa, es decir, la conversión de formas a Forma A se completó 2 horas después del comienzo del calentamiento.

En el Ejemplo 4d, a un matraz de vidrio de fondo redondeado de tres bocas y de 100 ml, equipado con un agitador elevado, baño de aceite y sonda de temperatura se introdujeron 56 ml de tolueno. Se añadieron al matraz Forma B polimorfa de Compuesto 1 (3 g; forma polimorfa confirmada mediante pXRD) y Forma A polimorfa (0,1 gramos; forma polimorfa confirmada mediante pXRD) a 25ºC. La suspensión resultante se calentó y se agitó a 106ºC. Se retiraron muestran 2, 4 y 5 horas después del comienzo del calentamiento. El calentamiento se interrumpió después de 6 horas. Todas las muestras de suspensiones se enfriaron a 25ºC y se filtraron. Los sólidos filtrados se secaron bajo vacío a 50ºC durante 24 horas y se analizaron mediante pXRD. Los difractogramas de rayos X de todas las muestras resultantes indicaron Forma A polimorfa, es decir, la conversión de formas a Forma A se completó 2 horas después del comienzo del calentamiento.

Los resultados de los Experimentos 4a-d se resumen en la Tabla 2 siguiente.

Tabla 2

Forma polimorfa obtenida calentando Forma B de Compuesto 1 en agua o tolueno, con o sin semillas con Forma A				
Ejemplo	Tiempo de calentamiento (horas)	Disolvente; temperatura (ºC)	Forma(s) polimorfa(s) de partida	Forma polimorfa resultante
4a	5	Agua; 95	B	B
4b	5	Agua; 94	B + semilla A	A
4c	2, 4, 5, 6	Tolueno; 106	B	A
4d	2, 4, 5, 6	Tolueno; 106	B + semilla A	A

Ejemplo de preparación 5

Conversión de Forma B polimorfa en Forma A de Compuesto 1 usando tolueno

En un matraz de fondo redondeado de tres bocas y de 250 ml, equipado con un agitador elevado, baño de aceite y sonda termométrica se introdujo Forma B de sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxi-9-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]piridimidinio (Compuesto 1) (10,0 g, 22 mmol) y tolueno (186 ml). La suspensión resultante se calentó a 106ºC y se mantuvo durante 2 horas. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h y seguidamente se filtró. El sólido filtrado se secó con succión durante 1 h y seguidamente se secó en una estufa a vacío a 50ºC durante 24 horas. El producto sólido amarillo recuperado (9,3 g, 93% rendimiento) se analizó mediante pXRD (Forma A polimorfa) y HPLC (99,0%p puro).

Ejemplo de preparación 6

Conversión de Forma B polimorfa de Compuesto 1 en diversos disolventes

Se realizaron experimentos de conversión de formas con Forma B polimorfa de Compuesto 1 usando una gama de disolventes y temperaturas. La Forma B de Compuesto 1 se preparó como se describe en el Ejemplo de preparación 2.

En cada experimento, se dispersó aproximadamente 1 g de Forma B polimorfa de Compuesto 1 en 10 ml del disolvente en un vial con tapa roscada de vidrio con barra agitadora magnética. La mezcla seguidamente se agitó a la temperatura diana durante 24 horas. Seguidamente la mezcla se filtró rápidamente a través de un filtro de jeringa. Los sólidos filtrados se secaron en una estufa a vacío a 40ºC durante aproximadamente 24 horas y se analizaron mediante pXRD. La Tabla 3 siguiente muestra la forma polimorfa obtenida por el tipo de disolvente y temperatura usados.

Tabla 3

Forma polimorfa obtenida mezclando Forma B de Compuesto 1 en diversos disolventes a temperaturas entre 20ºC y 80ºC				
Disolvente	Forma polimorfa resultante			
	20ºC	40ºC	60ºC	80ºC
Tetrahidrofurano	A	A	A	-
Acetato de etilo	B	B	A	A
Metil-terc-butil-éter	B	B	-	-
Acetonitrilo	A	A	A	A
1,4-dioxano	B	B	A	A
Metanol	B	A	-	-
Etanol	B	B	A	-
Alcohol isopropílico	B	B	-	-
Diclorometano	A	A	-	-
Acetona	A	A	-	-
Tolueno	B	B	B	A
Agua	B	B	B	B
Acetona/tolueno (50:50 v/v)	A	A	-	-
Notas: “-” indica “no determinado”. “v/v” indica “en volumen”				

Ejemplo de preparación 7

Conversión de Forma B polimorfa de Compuesto 1 usando acetato de etilo

Se realizó un conjunto de experimentos para evaluar las condiciones necesarias para convertir Forma B polimorfa de Compuesto 1 en Forma A usando acetato de etilo opcionalmente mezclado con agua. El material de partida de Compuesto 1 se preparó el Ejemplo de preparación 2. Las partes alícuotas de Compuesto 1 así preparadas se pusieron en suspensión en acetato de etilo o una mezcla de acetato de etilo con agua bajo diferentes condiciones.

En el Ejemplo 7a, aproximadamente 1 g de Forma B polimorfa de Compuesto 1 se agitó a aproximadamente 60ºC con 10 ml de acetato de etilo durante 3 horas, seguidamente se filtró y se secó a vacío a 40ºC durante aproximadamente 24 horas. Un análisis mediante pXRD indicó Forma B polimorfa.

En el Ejemplo 7b, aproximadamente 1 g de Forma B polimorfa de Compuesto 1 se agitó a aproximadamente 60ºC con 10 ml de acetato de etilo durante 15 horas, seguidamente se filtró y se secó a vacío a 40ºC durante aproximadamente 24 horas. Un análisis mediante pXRD indicó Forma A polimorfa.

En el Ejemplo 7c, aproximadamente 1 g de Forma B polimorfa de Compuesto 1 se agitó a aproximadamente 72ºC con 10 ml de acetato de etilo. Se retiraron muestras después de 2, 4, 6, 8 y 15 horas. Las muestras se filtraron y secaron a vacío a 40ºC durante aproximadamente 24 horas. Un análisis mediante pXRD indicó Forma B polimorfa para las muestras retiradas después de 2, 4 y 6 y Forma A polimorfa para las muestras retiradas después de 8 y 15 horas.

En el Ejemplo 7d, aproximadamente 1 g de Forma B polimorfa de Compuesto 1 se agitó a aproximadamente 61ºC con 10 ml de acetato de etilo. Las muestras se retiraron después de 4 y 15 horas. Las muestras se filtraron y se secaron a vacío a 40ºC durante aproximadamente 24 horas. Un análisis mediante pXRD indicó Forma A polimorfa para ambas muestras.

En el Ejemplo 7e, aproximadamente 1 g de Forma B polimorfa de Compuesto 1 se agitó a aproximadamente 61ºC con 6,6 ml de acetato de etilo y 3,3 ml de agua desionizada. Se retiraron muestras después de 4 y 15 horas. Las muestras se filtraron y se secaron a vacío a 40ºC durante aproximadamente 24 horas. Un análisis mediante pXRD indicó Forma A polimorfa para ambas muestras.

En el Ejemplo 7f, aproximadamente 1 g de Forma B polimorfa de Compuesto 1 se agitó a aproximadamente 72ºC con 6,6 ml de acetato de etilo y 3,3 ml de agua desionizada. Se retiraron muestras después de 2 y 4 horas. Las muestras se filtraron y se secaron a vacío a 40ºC durante aproximadamente 24 horas. Un análisis mediante pXRD

indicó Forma A polimorfa para ambas muestras.

Ejemplo de preparación 8

Síntesis de Forma A polimorfa de Compuesto 1 (conversión *in situ* de Forma B)

Etapa A: Preparación de dicloruro de 2-(3,5-diclorofenil)propanodioilo

A una mezcla enfriada con hielo-agua de cloruro de oxalilo (26,0 g, 204,7 mmol) en tolueno (200 ml) bajo nitrógeno se añadió N-formilpiperidina (0,12 g, 1,02 mmol). Se añadió 2-(3,5-diclorofenil)propanodioato de sodio (2:1) (20 g, 68,3 mmol) en 4 tandas de 5 g cada una a intervalos de 15 minutos (se observó desprendimiento gaseoso). Se observó una exotermia suave pero la temperatura se mantuvo a 2-5ºC. El baño de enfriamiento se retiró 15 minutos después de completarse la adición y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se calentó a 48ºC y se agitó durante 2 horas adicionales. Seguidamente se aplicó vacío (7 kPa (50 mmHg)) durante 30 minutos para separar los componentes volátiles y cualquier cloruro de oxalilo en exceso mientras se separaba por destilación algo de tolueno (75 ml). Se añadió tolueno de nueva aportación (80 ml) y el material resultante y la solución en bruto se usaron directamente en la siguiente etapa.

Etapa B. Preparación de sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxi-9-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]piridimidinio (Compuesto 1)

La mezcla de dicloruro de 2-(3,5-diclorofenil)propanodioilo obtenida en la Etapa A anterior se enfrió a 3ºC en un baño de hielo-agua. Se añadió una suspensión de N-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-metil-2-piridinamina (16,36 g, 68,26 mmol) en tolueno (180 ml) en 18 tandas de 10 ml a intervalos de 3 minutos. La mezcla resultante se agitó mientras se calentaba durante 18 horas. La mezcla de reacción se volvió a enfriar con un baño de hielo-agua a 4ºC y se añadió gota a gota una mezcla de trietilamina (13,81 g, 136,51 mmol) en tolueno (70 ml) durante 60 minutos. Se observó una exotermia suave pero la temperatura se mantuvo por debajo de 5ºC. Después de que se completó la adición, se retiró el baño de hielo-agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción resultante contiene el compuesto del título como Forma B polimorfa.

Seguidamente la mezcla se calentó a reflujo (112ºC) y se mantuvo a esa temperatura durante 6 horas. De aproximadamente 4 horas a 112ºC, la suspensión originalmente espesa se convirtió en una suspensión en la que las partículas sólidas sedimentaban fácilmente cuando se detuvo temporalmente la agitación. La mezcla resultante seguidamente se enfrió a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con agua (112 ml), se agitó durante 30 minutos, se filtró y la torta de filtración resultante se lavó con agua (2x 60 ml) y acetato de etilo (2x 60 ml). La torta húmeda se secó en una estufa a vacío a 50ºC durante 24 h para proporcionar un sólido amarillo (24,07 g, 77,89%). Una DSC indicó un p.f. de 205,02ºC mientras que por rayos X se confirmó que este material era Forma A polimorfa de Compuesto 1.

Ejemplo de Caracterización 1

Difracción de rayos X de polvo para Forma A polimorfa de Compuesto 1

Se usó una difracción de rayos X de polvo para identificar las fases cristalinas de diversas muestras de Compuesto 1. Los datos se obtuvieron con un difractómetro de polvo automatizado Philips X'PERT, modelo 3040. El difractómetro estaba equipado con antidispersor variable automático y ranuras de divergencia, detector X'Celerator RTMS y filtro de Ni. La radiación fue Cu-K(alfa1) (λ = 1,54059Å) (45 kV, 40 mA). Se recogieron datos a temperatura ambiente durante 4 a 50 grados 2-theta usando un barrido continuo con un tamaño de etapas equivalente de 0,02 grados y un tiempo de recuento de 320 segundos por etapa en geometría theta-theta. Las muestras se trituraron ligeramente con un mortero de ágata en la medida necesaria y se prepararon en contenedores de muestras de silicio de bajo fondo en forma de una capa fina de material en polvo. Se usó un programa de ordenador MDI/Jade versión 9.1 con la base de datos de la entidad International Committee for Diffraction Data PDF4+ 2008 para la identificación de fases. Los máximos valores de difracción para la Forma A de Compuesto 1 se calcularon usando la rutina de "encontrar picos" de MDI/Jade y se recogen en la Tabla 4.

Tabla 4

Máximos de rayos X 2θ (en grados) para Forma A polimorfa de Compuesto 1						
2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ
8,036	17,07	24,027	27,419	33,868	40,451	49,143
9,592	18,248	24,481	27,705	36,287	40,975	49,609
12,866	19,301	24,987	28,19	37,077	42,011	
13,719	19,902	25,316	28,923	37,517	42,401	
14,453	22,893	25,951	29,743	37,947	42,528	

Máximos de rayos X 2θ (en grados) para Forma A polimorfa de Compuesto 1						
2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ
15,822	23,092	26,267	31,353	39,15	43,912	
16,025	23,336	26,805	31,831	39,439	46,247	

Ejemplo de Caracterización 2 (referencia)

Modelo de difracción de rayos X de polvo de Forma B polimorfa de Compuesto 1

Se usó una difracción de rayos X de polvo para identificar las fases cristalinas de diversas muestras de Compuesto 1. Los datos se obtuvieron con un difractómetro de polvo automatizado Philips X'PERT, modelo 3040. El difractómetro estaba equipado con antidispersor variable automático y ranuras de divergencia, detector X'Celerator RTMS y filtro de Ni. La radiación era Cu-K(alfa1) (λ = 1,54059Å) (45 kV, 40 mA). Los datos se recogieron a temperatura ambiente de 4 a 50 grados 2-theta usando un barrido continuo con un tamaño de etapas equivalente de 0,02 grados y un tiempo de recuento de 320 segundos por etapa en geometría theta-theta. Las muestras se trituraron ligeramente con un mortero de ágata en la medida necesaria y se prepararon en contenedores de muestras de silicio de bajo fondo como una capa fina de material en polvo. Se usó un programa de ordenador MDI/Jade versión 9.1 con la base de datos de la entidad International Committee for Diffraction Data PDF4+ 2008 para la identificación de fases. Los máximos de difracción para la Forma B de Compuesto 1 se calcularon usando la rutina de “encontrar picos” de MDI/Jade y se recogen en la Tabla 5.

Tabla 5

Máximos de rayos X de 2θ (en grados) para Forma B polimorfa de Compuesto 1						
2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ
5,934	17,248	22,932	28,545	33,312	38,239	44,627
6,654	17,749	24,098	28,912	33,608	38,856	45,207
9,41	18,805	24,737	29,364	33,978	39,632	45,493
10,983	19,355	24,986	29,918	34,274	40,244	45,874
11,986	19,909	25,321	30,854	35,478	40,647	48,132
12,772	20,197	25,638	31,305	36,149	40,929	48,916
15,513	20,555	26,106	31,586	36,569	42,166	49,484
16,211	21,225	26,759	31,972	37,016	42,598	
16,799	22,012	28,045	32,642	37,333	43,154	

Ejemplo de Caracterización 3

Difracción de rayos X de cristal único para Forma A polimorfa de Compuesto 1

Se hicieron crecer cristales únicos adecuados para Forma A polimorfa en diclorometano. Se escogió una aguja amarilla con unas dimensiones aproximadas de 0,550 x 0,160 x 0,140 mm para la recogida de datos y se dispusieron en un bucle polímero. Los datos del cristal único se recogieron usando un goniómetro Bruker Platform con un detector Apex-II. El difractómetro se equipó con un monocromador de haz incidente usando radiación Mo-Kα (λ = 0,71073 Å) y un colimador monocapa. Los cristales se enfriaron en un flujo de nitrógeno a -100ºC durante la recogida de datos.

Los datos fueron indexados e integrados usando el conjunto Apex-II de programas que incluyen Sainplus y SADABS. Los parámetros de las celdas monoclínicas se determinó que eran: a = 7,199(5) Å, b = 13,781(9) Å, c = 18,441(12) Å, beta = 92,773(11) Å, volumen = 1828(2) $Å^3$. El grupo espacial se determinó que era P21/c. El peso molecular era 452,73 g/mol que proporcionaba una densidad calculada de 1,645 g/cm^3, y μ(Mo) = 0,64 mm^{-1} para Z = 4. La reducción de datos condujo a 3.079 datos únicos a partir de un intervalo dos-theta = 3,70 a 49,38°. La solución y refinamientos de la estructura se realizó usando el conjunto de programas ShelxtI con refinamiento basado en F^2 con factores de dispersión de Int. Tab. Vol C Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4. Las estadísticas de refinamiento final incluyen una relación de datos/parámetros = 10,23, bondad del ajuste sobre F^2= 1,06, índices R [I > 4 sigma(I)] R1 = 0,0535, wR2 = 0,1288, índices R (todos los datos) R1 = 0,0692, wR2 = 0,1369, pico de diferencia máxima y hueco = 0,700 y -0,351 e/$Å^3$. La unidad asimétrica contiene una molécula. Las coordenadas fraccionadas atómicas (x 10^4) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente se recogen en las Tablas 6 y 7. U (eq) se define como un tercio del desplazamiento del tensor Uij ortogonalizado. Las desviaciones típicas estimadas se muestran entre

paréntesis.

Tabla 6

Coordenadas atómicas (x 10^4) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente (A^2 x10^3) para Forma A polimorfa de Compuesto 1				
Átomo	x	y	z	U(eq)
C1(1)	8176(2)	9240(1)	198(1)	43(1)
C1(2)	2900(2)	2138(1)	2468(1)	45(1)
C1(3)	2383(2)	3812(1)	-160(1)	68(1)
S(1)	5084(1)	8211(1)	866(1)	33(1)
O(1)	2639(4)	6799(2)	1168(1)	40(1)
O(2)	557(4)	5304(2)	3253(1)	35(1)
N(3)	2174(4)	7635(2)	2192(2)	28(1)
N(5)	1639(4)	6864(2)	3276(2)	29(1)
N(14)	5536(5)	10066(2)	934(2)	36(1)
C(1)	1967(5)	5865(3)	2199(2)	28(1)
C(2)	2311(5)	6735(2)	1813(2)	29(1)
C(4)	2051(5)	7711(3)	2926(2)	27(1)
C(6)	1327(5)	5922(3)	2899(2)	29(1)
C(7)	2371(5)	8559(3)	3347(2)	29(1)
C(8)	2212(6)	8482(3)	4087(2)	36(1)
C(9)	1784(6)	7620(3)	4426(2)	38(1)
C(10)	1520(6)	6828(3)	4014(2)	34(1)
C(11)	1843(6)	8466(3)	1683(2)	29(1)
C(12)	3511(6)	8879(3)	1347(2)	31(1)
C(13)	3981(6)	9827(3)	1315(2)	35(1)
C(15)	6217(6)	9272(3)	688(2)	34(1)
C(16)	2944(7)	9531(3)	3055(2)	34(1)
C(17)	2129(5)	4898(3)	1847(2)	29(1)
C(18)	2365(5)	4059(3)	2260(2)	30(1)
C(19)	2629(5)	3175(3)	1935(2)	33(1)
C(20)	2677(6)	3072(3)	1191(2)	38(1)
C(21)	2416(6)	3901(3)	783(2)	39(1)
C(22)	2128(6)	4802(3)	1087(2)	36(1)

Tabla 7

Coordenadas de hidrógeno (x 10^4) y parámetros de desplazamiento isotrópico (A^2 x10^3) para Forma A polimorfa de Compuesto 1				
Átomo	x	y	z	U(eq)
H(8)	2500(60)	9110(30)	4350(20)	42(11)
H(9)	1690(60)	7610(30)	4980(20)	40(11)
H(10)	1120(60)	6220(30)	4230(20)	49(13)

Coordenadas de hidrógeno (x 10^4) y parámetros de desplazamiento isotrópico (A^2 x10^3) para Forma A polimorfa de Compuesto 1				
Átomo	x	y	z	U(eq)
H(11)	810(60)	8200(30)	1270(20)	42(11)
H(11A)	1260(50)	8970(30)	1925(19)	26(10)
H(13)	3400(60)	10340(30)	1520(20)	38(11)
H(16)	1950(60)	9850(30)	2860(20)	37(12)
H(16A)	3640(70)	9930(40)	3440(30)	67(15)
H(16B)	3980(60)	9450(30)	2700(20)	48(12)
H(18)	2280(60)	4090(30)	2760(20)	50(13)
H(20)	2940(50)	2490(30)	986(19)	25(9)
H(22)	1910(60)	5340(30)	780(20)	47(12)

Ejemplo de caracterización 4 (referencia)

Difracción de rayos X de cristal único para Forma B polimorfa de Compuesto 1

Se hicieron crecer cristales únicos adecuados de Forma B polimorfa de Compuesto 1 en acetona. Se escogió una aguja amarilla con dimensiones aproximadas de 0,180 x 0,050 x 0,050 mm para la recogida de datos y se dispusieron en un bucle polímero. Los datos del cristal único se recogieron usando un goniómetro Bruker Platform con un detector Apex-II. El difractómetro se equipó con un monocromador de haz incidente usando radiación Mo-Kα (λ = 0,71073 Å) y un colimador monocapa. Los cristales se enfriaron en un flujo de nitrógeno a -100ºC durante la recogida de datos.

Los datos se indexaron e integraron usando el conjunto Apex-II de programas que incluyen Sainplus y SADABS. Los parámetros de las celdas triclínicas se determinó que eran: a = 7,223(6) Å, b = 9,697(8) Å, c = 13,840(12) Å, alfa = 82,464(14) beta = 75,188(14) °, gamma = 80,884(14) °, volumen = 921.2 (13) $Å^3$. El grupo espacial se determinó que era P-1. El peso molecular era 452,73 g/mol que proporcionó una densidad calculada de 1,632 g/cm^3, y μ(Mo) = 0,63 mm^{-1} para Z = 2. La reducción de datos condujo a 3.239 datos únicos a partir de un intervalo dos-theta = 4,28 a 52,54°. La solución y refinamientos de la estructura se realizaron usando el programa Shelxtl con refinamiento basado en F^2 con factores de dispersión de Int. Tab. Vol C Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4. Las estadísticas de refinamiento final incluían una relación de datos/parámetros = 12,80, bondad del ajuste en F^2= 1,02, índices R [I > 4 sigma(I)] R1 = 0,0720, wR2 = 0,1650, índices R (todos los datos) R1 = 0,1513, wR2 = 0,2097, pico de diferencia máxima y hueco = 0,468 y -0,468 e/$Å^3$. La unidad asimétrica contiene una molécula. Las coordenadas fraccionadas atómicas (x 10^4) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente se recogen en las Tablas 8 y 9. U(eq) se define como un tercio del desplazamiento del tensor Uij ortogonalizado. Las desviaciones típicas estimadas se muestran entre paréntesis.

Tabla 8

Coordenadas atómicas(x 10^4) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente (A^2 x10^3) para Forma B polimorfa de Compuesto 1				
Átomo	x	y	z	U(eq)
C1(1)	8065(3)	9188(2)	5621(2)	54(1)
C1(2)	2300(3)	5071(2)	13892(1)	40(1)
C1(3)	2894(3)	10025(2)	11624(2)	47(1)
S(1)	4793(3)	8124(2)	7190(2)	34(1)
O(1)	2051(7)	7666(5)	9032(4)	36(1)
O(2)	2696(8)	3169(5)	10808(4)	39(1)
N(3)	2120(8)	5692(6)	8306(4)	24(1)
N(5)	2299(8)	3478(6)	9190(4)	25(1)
N(14)	5064(9)	8224(6)	5279(4)	38(2)
C(1)	2515(9)	5505(7)	10058(5)	24(2)

Coordenadas atómicas(x 10^4) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente (A^2 x10^3) para Forma B polimorfa de Compuesto 1				
Átomo	x	y	z	U(eq)
C(2)	2205(9)	6368(8)	9154(5)	29(2)
C(4)	2230(10)	4266(7)	8304(5)	26(2)
C(6)	2517(9)	4062(8)	10112(5)	27(2)
C(7)	2414(9)	3540(8)	7446(5)	28(2)
C(8)	2275(10)	2118(8)	7602(6)	34(2)
C(9)	2097(11)	1371(8)	8532(6)	36(2)
C(10)	2177(10)	2061(7)	9323(6)	30(2)
C(11)	1468(10)	6726(7)	7512(5)	30(2)
C(12)	3081(10)	7411(7)	6816(6)	32(2)
C(13)	3456(11)	7600(8)	5789(6)	39(2)
C(15)	5926(11)	8503(7)	5948(5)	31(2)
C(16)	2757(12)	4191(8)	6384(6)	43(2)
C(17)	2625(9)	6181(7)	10946(5)	26(2)
C(18)	2539(9)	5409(7)	11882(5)	26(2)
C(19)	2521(9)	6077(7)	12719(5)	25(2)
C(20)	2621(10)	7483(8)	12681(6)	31(2)
C(21)	2765(10)	8217(8)	11748(6)	33(2)
C(22)	2805(9)	7606(8)	10878(5)	28(2)

Tabla 9

Coordenadas de hidrógeno (x 10^4) y parámetros de desplazamiento isotrópico (A^2 x10^3) para Forma B polimorfa de Compuesto 1				
Átomo	x	y	z	U(eq)
H(8A)	2303	1636	7042	41
H(9A)	1924	408	8623	43
H(10A)	2149	1559	9963	36
H(11A)	856	6234	7117	36
H(11B)	480	7458	7841	36
H(13A)	2634	7311	5438	47
H(16A)	2856	3469	5934	64
H(16B)	3961	4612	6211	64
H(16C)	1679	4918	6313	64
H(18A)	2493	4427	11947	31
H(20A)	2593	7923	13259	37
H(22B)	2953	8155	10249	34

Ejemplo de Caracterización 5

Difracción de rayos X de polvo dependiente de la temperatura para Forma A polimorfa de Compuesto 1

Para valorar la estabilidad de Forma A polimorfa de Compuesto 1 con respecto a la temperatura, se obtuvieron

modelos de difracción de rayos X de polvo mientras se calentaba la muestra de Forma A desde 25ºC hasta por encima de su punto de fusión. La medición se realizó a la línea del haz 5-IDD en el sincrotrón Advanced Photon Source ubicado en la entidad Argonne National Laboratory (Argonne, IL, USA). Se dispuso un calorímetro de barrido diferencial (DSC, Modelo DSC600, Linkam Scientific Instruments, Tadworth, Reino Unido) en orientación vertical para permitir la inserción de la DSC en el haz de rayos X. La DSC se ubicó en la línea del haz para aceptar un haz de 100-200 µm cuadrados bajo alto vacío. La ventana de cuarzo estándar se sustituyó con película de poliimida (Kapton®, 8 µm de grosor, DuPont, Wilmington, DE, USA). Se instaló un termopar interno para el registro de temperaturas. Se usó un detector de dispositivo de par cargado circular (CCD) (Modelo Mar165, 165 mm de diámetro, Marresearch GmbH, Norderstedt, Alemania) para detectar la dispersión de rayos X desde la muestra. El detector estaba equipado con un cono de aluminio que cubría el detector y se extendía 100 mm desde la cara del detector. Este cono estaba equipado con un soporte de parada de haces y una parada de haces de plomo de 5 x 3 mm. El cono se purgó continuamente con helio para minimizar la dispersión de aire.

Se introdujo una muestra (-20 mg) de Forma A de Compuesto 1 en bandejas de aluminio de bajo peso con tapaderas herméticamente selladas (Modelo Tzero, TA Instruments, New Castle, DE, USA). Se usó una perforación de orificio de 5 mm para apretar la muestra en su sitio. La muestra se comprimió lentamente usando esta perforación de orificio hasta aproximadamente 0,5 mm por debajo de la parte superior de la bandeja. La tapadera se instaló de forma segura usando una prensa Tzero con los mandriles apropiados. Se utilizó un pequeño resorte (3-4 vueltas de acero inoxidable fino de 215 µm, 7 mm de diámetro de vuelta) para disponer y centrar la bandeja de muestras en el DSC.

Los parámetros del experimento durante la recogida de datos fueron como sigue. La temperatura se aumentó linealmente desde 25ºC hasta 250ºC a una velocidad de 10ºC por minuto, seguidamente se disminuyó linealmente desde 250ºC hasta 25ºC a la misma velocidad. La temperatura se controló usando un controlador de temperatura Linkam CI93 y una bomba de enfriamiento LNP. Los datos se recogieron usando un software Linkam Linksys32. Los datos de rayos X se recogieron simultáneamente pero de forma independiente. La longitud de onda se ajustó a 0,07293 nm. El detector CCD se ajustó a una alta resolución, tamaño de píxeles de 79 µm. La distancia entre la muestra el detector CCD era 115 mm. El tiempo de exposición fue de 0,1 segundos, la frecuencia de fotogramas fue de 1 fotograma por 10 segundos. El sistema de rayos X se controló usando un programa Certified Scientific Software SPEC y APS EPICS. La reducción de datos se realizó usando macros escritos para trabajar con el software SPEC para reducir los modelos bidimensionales desde el detector hasta un modelo de pXRD monodimensional estándar que relaciona la intensidad de rayos X dispersados con el ángulo de dispersión. Los archivos pXRD monodimensionales se convirtieron en un formato Jade® para permitir un análisis adicional usando el software MDI/Jade versión 9.1. Para la identificación de formas cristalinas, los modelos de pXRD de la muestra de ensayo se compararon con los modelos de referencia de cristal único de las Formas A y B, respectivamente.

Los modelos de pXRD de la muestra de ensayo de Forma A polimorfa de Compuesto 1 correspondían a la Forma A sobre el intervalo completo de temperaturas desde 25ºC hasta el punto de fusión, es decir, no se produjo conversión de forma cristalina a otro polimorfo.

Aunque no se desean vinculaciones teóricas, la ausencia de una conversión de formas tras el calentamiento de la Forma A polimorfa indica una relación monotrópica entre las Formas A y B polimorfas, es decir, la Forma A es la forma termodinámicamente más estable sobre el intervalo completo de temperaturas desde 25ºC hasta el punto de fusión del Compuesto 1.

Tras un enfriamiento de la muestra desde su estado de fusión hasta temperatura ambiente, la muestra permaneció amorfa. Consecuentemente, no se obtuvo un modelo de difracción de rayos X.

Ejemplo de Caracterización 6

Estabilidad relativa de las Formas A y B polimorfas de Compuesto 1

Las Formas A y B polimorfas de Compuesto 1 se sometieron a experimentos de interconversión no competitivos y competitivos. Para los experimentos no competitivos, se usó solamente una forma cristalina de partida única para estudiar la conversión potencial en otra forma más estable. Para los experimentos competitivos, las Formas A y B polimorfas se mezclaron conjuntamente y se estudiaron en cuanto a la conversión potencial en la forma más estable termodinámicamente. La(s) forma(s) polimorfa(s) de partida se mezclaron con diversos disolventes durante 5 días a 22ºC y seguidamente se filtraron. El filtrado se analizó mediante HPLC para determinar la solubilidad del Compuesto 1 en el disolvente de ensayo. Los sólidos se secaron y se analizaron mediante pXRD. Las formas polimorfas resultantes y sus solubilidades en los disolventes de ensayo se proporcionan en la Tabla 10.

Los experimentos indican que la Forma A polimorfa es más estable termodinámicamente que la Forma B, según se pone de manifiesto por la conversión de Forma B polimorfa en Forma A.

En el caso de los disolventes acetona y tetrahidrofurano, el polimorfo de partida se convirtió en la Forma A polimorfa con o sin sembrar con Forma A. El caso de los disolventes tolueno, acetato de etilo y agua, el polimorfo de partida se convirtió en Forma A solamente cuando estuvieron presentes cristales simientes de Forma A.

Aunque no se desean limitaciones teóricas, parece evidente que tanto la presencia de un cristal simiente de Forma A polimorfa así como un disolvente que proporcione una mayor solubilidad para el Compuesto 1, aumenta la velocidad de conversión de Forma B en Forma A.

Se proporciona a continuación una descripción detallada de los experimentos individuales para los Ejemplos 6a a 6j.

En el Ejemplo 6a, la Forma B de Compuesto 1 (0,3 g) se mezcló con acetona (5 g) a 22ºC durante 5 días. Seguidamente la suspensión se filtró a través de un filtro de jeringa (fibra de vidrio de 0,45 µm, tipo Whatman GE Autovial) y se secó en una estufa a vacío a 40ºC durante 48 horas. Un análisis mediante pXRD indicó la Forma A del Compuesto 1.

En el Ejemplo 6b, la Forma B (0,3 g) y la Forma A (0,01 g) del Compuesto 1 se mezclaron con acetona (5 g) a 22ºC durante 5 días. Seguidamente la suspensión se filtró a través de un filtro de jeringa (fibra de vidrio de 0,45 µm, tipo Whatman GE Autovial) y se secó en una estufa a vacío a 40ºC durante 48 horas. Un análisis mediante pXRD indicó la Forma A del Compuesto 1.

En el Ejemplo 6c, la Forma B (0,3 g) del Compuesto 1 se mezcló con tetrahidrofurano (5 g) a 22ºC durante 5 días. Seguidamente la suspensión se filtró a través de un filtro de jeringa (fibra de vidrio de 0,45 µm, tipo Whatman GE Autovial) y se secó en una estufa a vacío a 40ºC durante 48 horas. Un análisis mediante pXRD indicó la Forma A del Compuesto 1.

En el Ejemplo 6d, la Forma B (0,3 g) y la Forma A (0,01 g) del Compuesto 1 se mezclaron con tetrahidrofurano (5 g) a 22ºC durante 5 días. Seguidamente la suspensión se filtró a través de un filtro de jeringa (fibra de vidrio de 0,45 µm, tipo Whatman GE Autovial) y se secó en una estufa a vacío a 40ºC durante 48 horas. Un análisis mediante pXRD indicó la Forma A del Compuesto 1.

En el Ejemplo 6e, la Forma B (0,3 g) del Compuesto 1 se mezcló con tolueno (5 g) a 22ºC durante 5 días. Seguidamente la suspensión se filtró a través de un filtro de jeringa (fibra de vidrio de 0,45 µm, tipo Whatman GE Autovial) y se secó en una estufa a vacío a 40ºC durante 48 horas. Un análisis mediante pXRD indicó la Forma B del Compuesto 1.

En el Ejemplo 6f, la Forma B (0,3 g) y la Forma A (0,01 g) del Compuesto 1 se mezclaron con tolueno (5 g) a 22ºC durante 5 días. Seguidamente la suspensión se filtró a través de un filtro de jeringa (fibra de vidrio de 0,45 µm, tipo Whatman GE Autovial) y se secó en una estufa a vacío a 40ºC durante 48 horas. Un análisis mediante pXRD indicó la Forma A del Compuesto 1.

En el Ejemplo 6g, la Forma B (0,3 g) del Compuesto 1 se mezcló con acetato de etilo (5 g) a 22ºC durante 5 días. Seguidamente la suspensión se filtró a través de un filtro de jeringa (fibra de vidrio de 0,45 µm, tipo Whatman GE Autovial) y se secó en una estufa a vacío a 40ºC durante 48 horas. Un análisis mediante pXRD indicó la Forma B del Compuesto 1.

En el Ejemplo 6h, la Forma B (0,3 g) y la Forma A (0,01 g) del Compuesto 1 se mezclaron con acetato de etilo (5 g) a 22ºC durante 5 días. Seguidamente la suspensión se filtró a través de un filtro de jeringa (fibra de vidrio de 0,45 µm, tipo Whatman GE Autovial) y se secó en una estufa a vacío a 40ºC durante 48 horas. Un análisis mediante pXRD indicó la Forma A del Compuesto 1.

En el Ejemplo 6i, la Forma B (0,3 g) del Compuesto 1 se mezcló con agua desionizada (5 g) a 22ºC durante 5 días. Seguidamente la suspensión se filtró a través de un filtro de jeringa (fibra de vidrio de 0,45 µm, tipo Whatman GE Autovial) y se secó en una estufa a vacío a 40ºC durante 48 horas. Un análisis mediante pXRD indicó la Forma B del Compuesto 1.

En el Ejemplo 6j, la Forma B (0,3 g) y la Forma A (0,01 g) del Compuesto 1 se mezclaron con agua desionizada (5 g) a 22ºC durante 5 días. Seguidamente la suspensión se filtró a través de un filtro de jeringa (fibra de vidrio de 0,45 µm, tipo Whatman GE Autovial) y se secó en una estufa a vacío a 40ºC durante 48 horas. Un análisis mediante pXRD indicó la Forma A del Compuesto 1.

Tabla 10

Resultados de los experimentos de estabilidad relativa en diversos disolventes a 22ºC				
Ejemplo	Disolvente	Forma(s) polimorfa(s) de partida	Forma polimorfa resultante	Concentración de Compuesto 1 en filtrado (en %p)
6a	Acetona	B	A	0,34
6b	Acetona	B + semilla A	A	0,34
6c	Tetrahidrofurano	B	A	1,03

Resultados de los experimentos de estabilidad relativa en diversos disolventes a 22ºC				
Ejemplo	Disolvente	Forma(s) polimorfa(s) de partida	Forma polimorfa resultante	Concentración de Compuesto 1 en filtrado (en %p)
6d	Tetrahidrofurano	B + semilla A	A	1,01
6e	Tolueno	B	B	0,049
6f	Tolueno	B + semilla A	A	0,023
6g	Acetato de etilo	B	B	0,18
6h	Acetato de etilo	B + semilla A	A	0,09
6i	Agua	B	B	<0,01
6j	Agua	B + semilla A	A	<0,01

Ejemplo de Caracterización 7

Estabilidad relativa de Formas A y B polimorfas de Compuesto 1 temperatura elevada

Las Formas A y B polimorfas de Compuesto 1 se sometieron a experimentos de interconversión competitivos. Las Formas A y B polimorfas de partida se mezclaron en cantidades iguales en acetato de etilo (10 g de acetato de etilo por gramo de Compuesto 1) a la temperatura deseada durante aproximadamente 48 horas y seguidamente se filtraron y se secaron. El sólido seco se analizó mediante pXRD. Tanto a 40 como a 60ºC, como se indica en la Tabla 11, se obtuvo Forma A polimorfa, indicando que la Forma A polimorfa es la forma más estable termodinámicamente a las temperaturas usadas.

Tabla 11

Resultados de experimentos de estabilidad relativa a temperatura elevada				
Ejemplo	Disolvente	Temperatura de mezcla (ºC)	Forma(s) polimorfa(s) de partida	Forma polimorfa resultante
7a 7b	Acetato de etilo Acetato de etilo	40 60	A + B	A

Ejemplo de Caracterización 8

Experimentos de calorimetría diferencial de barrido

El termograma de DSC para la Forma A polimorfa de Compuesto 1 se observó que exhibía una exotermia de fusión pronunciada con una temperatura de comienzo de aproximadamente 201ºC, un máximo de señal a aproximadamente 204ºC y un calor de fusión de 82-84 J/g.

El termograma de DSC para la Forma B polimorfa de Compuesto 1 se observó que exhibía una exotermia de fusión pronunciada con una temperatura de comienzo de aproximadamente 190ºC, un máximo de señal a aproximadamente 192ºC y un calor de fusión de aproximadamente 65 J/g.

La Tabla 12 siguiente resume los resultados de DSC para dos muestras preparadas por separado cada una de Forma A y Forma B polimorfas, respectivamente

Sin limitaciones teóricas, se puede concluir que el punto de fusión superior de la Forma A polimorfa comparada con la Forma B indica que la Forma A es más estable termodinámicamente que la Forma B. El calor de fusión superior de la Forma A indica una relación monotrópica entre las dos formas, es decir, la Forma A es más estable termodinámicamente a cualquier temperatura por debajo de la temperatura de fusión. Esto se deduce de la regla del calor de fusión (véase, por ejemplo, R. Hilfiker (ed.), "Polymorphism in the Pharmaceutical Industry", 2006, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania).

Tabla 12

Resultados de DSC para Formas A y B polimorfas de Compuesto 1			
Ejemplo	Forma polimorfa	temperatura de aparición de fusión (ºC)/Temperatura de pico de fusión (ºC)	Calor de fusión (J/g)
8a	A	201/204	82
8b	A	201/204	84
8c	B	191/193	65
8d	B	188/191	65

Ejemplo de Caracterización 9

Eficacia de separación sólido-líquido de Formas A y B polimorfas de Compuesto 1

El tamaño medio de partículas de la Forma B polimorfa de Compuesto 1 se observó que era congruentemente inferior al de la Forma A polimorfa. Esto se puede observar fácilmente durante la preparación de Forma A polimorfa a partir de Forma B en un experimento de conversión de formas en suspensión: cuando las partículas de Forma B se ponen en suspensión en un disolvente, las partículas permanecen en suspensión cuando interrumpe la agitación. Sin embargo, una vez que la Forma B se ha convertido en Forma A en la suspensión, las partículas comienzan a sedimentar al fondo del matraz rápidamente después de que se interrumpe la agitación, indicando un tamaño de partículas aumentado de los cristales de Forma A. Un aumento en la densidad de los cristales puede contribuir también a una velocidad aumentada de la sedimentación; sin embargo, las densidades de las dos formas polimorfas se encontró que eran muy similares (1,597 g/cm^3 para la Forma A y 1,582 g/cm^3 para la Forma B, ambas medidas mediante pignometría de gas helio). El tamaño de partículas y velocidades de sedimentación elevadas son ventajas importantes del procedimiento para las operaciones de separación sólido-líquido en la fabricación comercial. Un tamaño medio de partículas grande mejora las etapas de filtración y centrifugación mediante velocidades de filtración aumentadas, producciones superiores, una propensión inferior al agrietamiento de la torta de filtración y dando lugar a la desviación del filtrado, una eficacia aumentada del lavado de la torta y una pureza aumentada del producto.

En experimentos separados, se prepararon aproximadamente 90 gramos de Formas A y B polimorfas de Compuesto 1 según el Ejemplo de preparación 1 y 2, respectivamente. Los sólidos se filtraron de su masa de reacción usando un filtro nutcha de laboratorio. Los tiempos para completar las filtraciones (indicados por el cese de goteo de líquido desde el filtro) se midieron y se recogen en la Tabla 12. El tiempo de filtración para la Forma B polimorfa se encontró que era más de 3 veces mayor que el tiempo de filtración para la Forma A polimorfa.

Por tanto, las propiedades de filtración de la Forma A polimorfa son generalmente más deseables en los procedimientos de fabricación de Compuesto 1 que las de la Forma B polimorfa.

Tabla 12

Tiempo requerido para completar la filtración de 90 g de Formas A y B polimorfas de Compuesto 1	
Forma	Tiempo de filtración
A	0,9 min
B	3,0 min

Ejemplo de Caracterización 10

Distribución del tamaño de partículas de Formas A y B polimorfas de Compuesto 1

Después de la observación de una velocidad de sedimentación aumentada de la Forma A polimorfa en comparación con la Forma B (véase el Ejemplo de Caracterización 9), se midieron las distribuciones de tamaño de partículas de las dos formas. La Forma B del Compuesto 1 se preparó según el Ejemplo de preparación 2. Parte de la Forma B así preparada se convirtió en Forma A según el Ejemplo de preparación 5. La distribución del tamaño de partículas de las muestras de Forma A y B se determinó después de una dispersión en agua desionizada usando un analizador del tamaño de partículas de difracción láser (modelo Mastersizer 2000 de la entidad Malvern Instruments, Malvern, Reino Unido). Los parámetros de la distribución del tamaño de partículas de D10, D50 y D90 se recogen en la Tabla 13 siguiente, en la que D50 representa el tamaño de partículas mediano de la distribución, es decir, un 50% de las partículas son más pequeñas y un 50% son más grandes que ese tamaño. D10 indica el tamaño de partículas para el que un 10% de todas las partículas son más pequeñas que ese tamaño. Análogamente D90 indica el tamaño de partículas para el que un 90% de todas las partículas son más pequeñas que ese tamaño. Se recogen también los

tamaños de partículas medios de volumen pesado D[4.3].

La distribución del tamaño de partículas de Forma A polimorfa ofrece ventajas industriales sustanciales en comparación con la Forma B. Las mismas incluyen una eficacia de separación sólido-líquido aumentada por la Forma A usando filtración o centrifugación. En segundo lugar, la Forma A proporciona propiedades de manejo mejoradas en el estado sólido debido a su falta sustancial de una fracción de partículas muy finas (por debajo de aproximadamente goma 10) dando lugar a un menor enmascaramiento de la tela del filtro, menos formación de polvo, exposición reducida del trabajador y contaminación cruzada en una instalación de producción de múltiples productos y una propensión reducida a explosiones de polvo finos.

Tabla 13

Parámetros distribución del tamaño de partículas de Formas A y B polimorfas de Compuesto 1				
Forma	D10	D50	D90	D[4.3]
A	13 µm	34 µm	73 µm	39 µm
B	0,6 µm	3,2 µm	19 µm	6,8 µm

Ejemplo de Caracterización 11

Aumento de la velocidad de sedimentación de cristales durante la conversión de Forma B en Forma A de Compuesto 1

Este ejemplo ilustra que el aumento de la velocidad de sedimentación coincide con la conversión de Forma B polimorfa en Forma A en una suspensión de Compuesto 1.

La Forma B de Compuesto 1 se preparó según el Ejemplo de preparación 2. Se introdujo tolueno (592 l) en un reactor agitado limpio (reactor de acero recubierto de vidrio de 1.000 litros) equipado con un manto de calefacción y condensador a reflujo. Seguidamente se introdujo Forma B polimorfa de Compuesto 1 (39,4 kg) en el reactor a 25ºC. La temperatura se elevó lentamente hasta que la temperatura alcanzó 103 a 106ºC. La temperatura de reacción se mantuvo seguidamente entre 103 y 106ºC (mientras se retornaban vapores condensados al reactor) durante 6 horas. Se retiraron muestras de suspensión a los tiempos indicados en la Tabla 13 en la que el tiempo 0 indica el tiempo en que la temperatura de la suspensión alcanzó por primera vez 103ºC. Después de que se tomó cada muestra, se interrumpió temporalmente la agitación para observar la sedimentación de los cristales. No se observó sedimentación para los tiempos de 0, 2,5 y 3,0 horas. Se observó una sedimentación rápida de los cristales para los tiempos de 3,5, 4,0 y 4,5 horas.

Después de 6 horas la masa de la reacción se enfrió a 25ºC. Los sólidos se filtraron y se lavaron con tolueno. Los sólidos se secaron con succión en el filtro y seguidamente se secaron a 50-55ºC hasta que el contenido de tolueno estuvo por debajo de 0,3% en peso. Las muestras de suspensión tomadas durante el experimento también se filtraron y se secaron. La Forma polimorfa de todas las muestras secas se analizaron seguidamente mediante XRD de polvo (véase la Tabla 13).

Como es evidente a partir de la Tabla 13, la conversión de Forma B polimorfa en Forma A coincide con un aumento en la velocidad de sedimentación de los cristales.

Tabla 13

Comportamiento de sedimentación y Forma polimorfa a lo largo del tiempo de un experimento de conversión de formas cristalinas		
Tiempo (h)	Forma polimorfa*	Sedimentación de cristales†
0	B	No se observó sedimentación
2,5	B	No se observó sedimentación
3,0	B	No se observó sedimentación
3,5	A	Sedimentación rápida de cristales hasta el fondo
4,0	A	Sedimentación rápida de cristales hasta el fondo
4,5	A	Sedimentación rápida de cristales hasta el fondo
Después de secar	A	No aplicable
* por difracción de rayos X de polvo; † después de que se apagó temporalmente el propulsor		

Formulación/Utilidad

Se usará generalmente una forma sólida de Compuesto 1 como un ingrediente activo para la represión de plagas de invertebrados en una composición, es decir, una formulación con al menos un componente adicional seleccionado entre el grupo que consiste en tensioactivos, diluyentes sólidos y vehículos líquidos (es decir, fluidos líquidos que portan el componente activo y posiblemente otros ingredientes; también denominados diluyentes líquidos). La formulación o ingredientes de la composición se seleccionan para que sean congruentes con las propiedades físicas del ingrediente activo, modo de aplicación y factores medioambientales como tipo de terreno, humedad y temperatura.

Las formulaciones útiles de los ingredientes activos para la represión de plagas de invertebrados incluyen generalmente composiciones tanto líquidas como sólidas. Las composiciones líquidas incluyen soluciones (por ejemplo, concentrados emulsionables), emulsiones (que incluyen microemulsiones), dispersiones y suspensiones y combinaciones de estas formas (por ejemplo, suspo-emulsiones). El término “suspensión” se refiere particularmente a una dispersión de partículas que ha sido estabilizada mediante la adición de un aditivo químico para minimizar o detener la sedimentación del ingrediente activo. En una dispersión o suspensión de partículas (por ejemplo, concentrado de suspensión acuosa y formulaciones de dispersiones de aceite), un vehículo líquido forma una fase líquida continua en la que están dispersadas o puestas en suspensión las partículas (por ejemplo, de una forma sólida de Compuesto 1). En una composición que combina una suspensión o dispersión de partículas con una emulsión que contiene un segundo líquido (inmiscible) (por ejemplo, una formulación de suspo-emulsión), un vehículo líquido forma una fase líquida continua en la que no solamente están en suspensión las partículas sino que están también emulsionadas gotitas (es decir, una fase líquida no continua) del segundo líquido.

Las dispersiones y suspensiones pueden ser acuosas (es decir, que contienen principalmente agua como el vehículo líquido) o no acuosas (es decir, que comprenden compuestos orgánicos inmiscibles con agua, comúnmente denominados “aceite”, como el vehículo líquido) según la naturaleza del vehículo líquido que forma la fase líquida continua. Los tipos generales de composiciones líquidas acuosas incluyen concentrados solubles, concentrados de suspensiones, suspensiones de cápsulas, emulsiones concentradas, microemulsiones y suspo-emulsiones. Por tanto, en las suspo-emulsiones el vehículo líquido que forma la fase líquida continua es acuoso (es decir, contiene agua como su constituyente principal) y un componente líquido inmiscible con agua es emulsionado en el vehículo líquido acuoso. Los tipos generales de composiciones líquidas no acuosas incluyen concentrados emulsionables, concentrados microemulsionables, concentrados dispersables y dispersiones de aceites. Los concentrados de suspensiones contienen partículas dispersadas en una fase líquida continua y existen en forma de dispersiones de partículas por adición a agua. Las suspo-emulsiones y dispersiones de aceites formas ambas dispersiones y emulsiones de partículas que coexisten tras la adición a agua, en las que una o más de estas fases pueden contener ingrediente activo. (En las presentes composiciones, las dispersiones de partículas comprenden Forma A polimorfa de Compuesto 1).

Los tipos generales de composiciones sólidas incluyen polvos finos, polvos, gránulos, bolitas, grumos, pastillas, comprimidos, películas rellenas (incluidos revestimientos de semillas) y similares, que pueden ser dispersables en agua (“humectables”) o solubles en agua. Las películas y revestimientos formados a partir de líquidos formadores de películas son particularmente útiles para el tratamiento de semillas, además de tener aplicaciones en tipos de formulaciones tanto líquidas como sólidas en general. Los ingredientes activos pueden ser encapsulados (incluyendo microencapsulados) y pueden ser adicionalmente formados como una suspensión o dispersión líquida o en forma de una formulación sólida, para proteger el ingrediente activo o regular la liberación retardada del ingrediente activo tras la aplicación a la diana. Alternativamente, la formulación completa, incluido el ingrediente activo, puede ser encapsulada (o “sobrerrevestida”). La encapsulación puede regular también o retrasar la liberación del ingrediente activo. Pueden ser preparadas composiciones de resistencia elevada y ser usadas como intermedios para un uso posterior en la preparación de formulaciones líquidas y sólidas de resistencia inferior.

Las formulaciones pulverizables normalmente son extendidas en un medio adecuado antes de la pulverización. Estas formulaciones líquidas y sólidas son formuladas para ser fácilmente diluidas en el medio de pulverización, habitualmente agua. Los volúmenes de pulverización pueden variar en la gama de aproximadamente uno a varios miles de litros por hectárea pero, más normalmente, están en la gama de aproximadamente diez a varios cientos de litros por hectárea. Las formulaciones pulverizables pueden ser mezcladas en depósitos con agua u otro medio adecuado para un tratamiento foliar por aplicación aérea o al terreno o para una aplicación al medio en crecimiento de la planta. Las formulaciones líquidas y secas pueden ser medidas directamente en sistemas de irrigación por goteo o se medidas en los surcos durante la plantación. Las formulaciones líquidas y sólidas pueden ser aplicadas a semillas de cultivos u otra vegetación deseable como tratamientos de semillas antes de la plantación para proteger el desarrollo de las raíces y otras partes subterráneas de las plantas y/o el follaje a través de una absorción sistémica.

Aunque las formas sólidas de Compuesto 1 según la presente invención pueden ser usadas para preparar soluciones líquidas, concentrados emulsionables y emulsiones combinando con un disolvente que disuelva las formas sólidas, las formas sólidas solo pueden retener su identidad en composiciones formuladas que contienen Compuesto 1 en forma de un sólido (por ejemplo, partículas). Las composiciones para la represión de plagas de invertebrados de la presente invención, en que la composición comprende Forma A polimorfa de Compuesto 1,

incluyen por tanto composiciones líquidas que contienen Forma A polimorfa de Compuesto 1 en forma de un sólido (por ejemplo, dispersiones, suspensiones o suspo-emulsiones) y composiciones líquidas de Forma A polimorfa de Compuesto 1.

La Forma A polimorfa es particularmente útil para formar composiciones para la represión de plagas de invertebrados, especialmente composiciones líquidas, que tienen una excelente estabilidad física así como química. Aunque todas las formas polimorfas y la forma sólida amorfa de Compuesto 1 son relativamente estables (metaestables) cuando se aíslan y mantienen a una temperatura próxima a la ambiente, no obstante son termodinámicamente inestables con relación a la Forma A polimorfa. Por lo tanto, son inherentemente susceptibles de conversión en Forma A polimorfa. El contacto con la humedad, el sometimiento a temperaturas superiores o a periodos de tiempo prolongados puede favorecer la conversión en una forma cristalina más estable. El contacto con disolventes generalmente favorece la conversión de formas cristalinas. Por lo tanto, las composiciones líquidas que comprenden otras formas polimorfas, mezclas de formas polimorfas o la forma sólida amorfa de Compuesto 1 son particularmente vulnerables a una recristalización espontánea de Forma A polimorfa. Debido a la nucleación mínima y al crecimiento lento, los cristales de Forma A polimorfa formados serán relativamente pocos y grandes. Esto puede dar lugar a una eficacia biológica disminuida y una sedimentación aumentada del ingrediente activo, porque la actividad biológica elevada y la capacidad de suspensión dependen de un tamaño de partículas pequeño de ingrediente activo dispersado en composiciones líquidas. El uso de la Forma A polimorfa para preparar composiciones para la represión de plagas de invertebrados elimina el riesgo de una posterior recristalización en las composiciones. También, una formulación que contiene una forma cristalina menos estable que la Forma A puede cambiar su actividad biológica en el transcurso de su vida en almacenamiento a medida que cambia la relación de formas cristalinas. Generalmente esto es altamente indeseado ya que las proporciones de uso requeridas (cantidad de ingrediente activo por hectárea) cambiarían de forma impredecible. Consecuentemente, es de destacar una composición para la represión de plagas de invertebrados de la invención que comprende Forma A polimorfa de Compuesto 1.

En particular, la presente invención proporciona una composición para reprimir plagas de invertebrados que comprende (a) la Forma A polimorfa de la Reivindicación 1 y (b) al menos otro nematocida, insecticida o fungicida.

También se proporciona en la presente invención un método para reprimir plagas de invertebrados que comprende aplicar a la planta o semilla, o al entorno de la planta o semilla, una cantidad biológicamente eficaz de sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxi-9-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]piridimidinio que comprende la Forma A polimorfa de la Reivindicación 1.

Las formulaciones tanto líquidas como sólidas que comprenden al menos una forma sólida de Compuesto 1 contendrán normalmente cantidades eficaces de ingrediente activo, diluyente sólido o vehículo líquido y tensioactivo en los siguientes intervalos aproximados, que ascienden a 100% en peso. Los intervalos y cantidades generales de ingrediente activo (es decir, Forma A polimorfa de Compuesto 1 y opcionalmente otros ingredientes activos), diluyente y componentes tensioactivos en la presente composición que comprende Forma A polimorfa de Compuesto 1 son como sigue:

	Composición en porcentaje en peso		
Tipo de formulación	Ingrediente activo	Diluyente	Tensioactivo
Gránulos, Comprimidos y polvos dispersables en agua	0,001-90	0-99,999	0-25
Dispersiones aceitosas, suspensiones acuosas	1-60	40-99	0-50
Polvos finos	1-25	70-99	0-5
Gránulos y bolitas	0,001-95	5-99,999	0-20
Composiciones de Resistencia elevada	90-99	0-10	0-10

Los diluyentes sólidos incluyen, por ejemplo, arcillas como bentonita, montmorillonita, atapulgita y caolín, yeso, celulosa, dióxido de titanio, óxido de cinc, almidón, dextrina, azúcares (por ejemplo, lactosa o sacarosa), sílice, talco, mica, tierra de diatomeas, urea, carbonato de calcio, carbonato y bicarbonato de sodio y sulfato de sodio. Los diluyentes sólidos típicos se describen en la publicación de Watkins et al., Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers, 2ª Ed., Dorland Books, Caldwell, New Jersey.

Los diluyentes líquidos incluyen, por ejemplo, agua, N,N-dimetilalcanamidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida), limoneno, dimetilsulfóxido, N-alquilpirrolidonas (por ejemplo, N-metilpirrolidinona), etilenglicol, trietilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol, carbonato de propileno, carbonato de butileno, parafinas (por ejemplo, aceites minerales blancos, parafinas normales, isoparafinas), alquilbencenos, alquilnaftalenos, glicerina, triacetato de glicerol, sorbitol, triacetina, hidrocarburos aromáticos, componentes alifáticos desaromatizados, alquilbencenos, alquilnaftalenos, cetonas como ciclohexanona, 2-heptanona, isoforona y 4-hidroxi-4-metil-2-pentanona, acetatos como acetato de isoamilo, acetato de hexilo, acetato de heptilo, acetato de octilo, acetato de nonilo, acetato de tridecilo y acetato de isobornilo, otros ésteres como esteres lactatos alquilados, ésteres dibásicos

y γ-butirolactona, y alcoholes, que pueden ser lineales, ramificados, saturados o insaturados, como metanol, etanol, n-propanol, alcohol isopropílico, n-butanol, alcohol isobutílico, n-hexanol, 2-etilhexanol, n-octanol, decanol, alcohol isodecílico, isooctadecanol, alcohol cetílico, alcohol laurílico, alcohol tridecílico, alcohol oleílico, ciclohexanol, alcohol tetrahidrofurfurílico, diacetona-alcohol y alcohol bencílico. Los diluyentes líquidos incluyen también ésteres de glicerol ácidos grasos saturados o insaturados (normalmente de C_6-C_{22}), como aceites de semillas vegetales y frutos (por ejemplo, aceites de oliva, ricino, linaza, sésamo, maíz, cacahuete, girasol, semillas de uvas, cártamo, semilla de algodón, soja, colza, coco y palmiste), grasas de origen animal (por ejemplo, sebo vacuno, sebo porcino, tocino, aceite de hígado de bacalao, aceite de pescado) y sus mezclas. Los diluyentes líquidos incluyen también ácidos grasos alquilados (por ejemplo, metilados, etilados o butilados) en que los ácidos grasos pueden ser obtenidos mediante hidrólisis de ésteres de glicerol de origen vegetal y animal y pueden ser purificados por destilación. Los diluyentes líquidos típicos se describen en la publicación Marsden, Solvents Guide, 2ª Ed., Interscience, New York, 1950.

Las composiciones sólidas y líquidas de la presente invención incluyen a menudo uno o más tensioactivos. Cuando se añaden a un líquido, los tensioactivos (también conocidos como “agentes tensioactivos”) generalmente modifican, lo más a menudo reducen, la tensión superficial del líquido. Dependiendo de la naturaleza de los grupos hidrófilos y lipófilos en la molécula de tensioactivo, los tensioactivos pueden ser útiles como agentes humectantes, dispersantes, emulsionantes o agentes desespumantes.

Los tensioactivos se pueden clasificar en no iónicos, aniónicos o catiónicos. Los tensioactivos no iónicos útiles para las presentes composiciones incluyen, pero sin estar limitados a ellos: alcoxilatos de alcoholes como alcoxilatos de alcoholes basados en alcoholes naturales y sintéticos (que pueden ser ramificados o lineales) y preparados a partir de los alcoholes y óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o sus mezclas; etoxilatos de aminas, alcanolamidas y alcanolamidas etoxiladas; triglicéridos alcoxilados como aceites etoxilados de soja, ricino y colza; alcoxilatos de alquilfenoles como etoxilatos de octilfenol, etoxilatos de nonilfenol, etoxilatos de dinonilfenol y etoxilatos de dodecilfenol (preparados a partir de los fenoles y óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o sus mezclas); polímeros de bloques preparados a partir de óxido de etileno u óxido de propileno y polímeros de bloques inversos en los que los bloques terminales se preparan a partir de óxido de propileno; ácidos grasos etoxilados, ésteres y aceites grasos etoxilados; ésteres metílicos etoxilados, triésterilfenol etoxilado (incluido los preparados a partir de óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o sus mezclas); ésteres de ácidos grasos, ésteres de glicerol, derivados basados en lanolina, ésteres de polietoxilatos como ésteres de ácidos grasos y sorbitán etoxilados; ésteres de ácidos grasos y sorbitol polietoxilados y ésteres de ácidos grasos y glicerol polietoxilados; otros derivados de sorbitán como ésteres de sorbitán; tensioactivos polímeros como copolímeros al azar, copolímeros de bloques, resinas de PEG (polietilenglicol) alquídicas, polímeros injertados o combinados y polímeros de estrella; polietilenglicoles (pegs); ésteres de ácidos grasos y polietilenglicol; tensioactivos basados en siliconas y derivados de azúcares como ésteres de sacarosa, alquil-poliglicósidos y alquil-polisacáridos.

Los tensioactivos aniónicos útiles incluyen, pero sin limitación: ácidos alquilaril-sulfónicos y sus sales; etoxilatos de alcoholes carboxilados o alquilfenol; derivados difenil-sulfonatos; lignina y derivados de lignina como lignosulfatos; ácidos maleico o succínico y sus anhídridos; olefino-sulfonatos, ésteres de fosfatos como ésteres de fosfatos y alcoxilatos de alcoholes; ésteres de fosfatos y alquilfenol-alcoxilatos y ésteres de fosfatos y estiril-fenol-etoxilatos; tensioactivos basados en proteínas; derivados de sarcosina; estiril-fenol-éter-sulfato; sulfatos y sulfonatos de aceites y ácidos grasos; sulfatos y sulfonatos de alquilfenoles etoxilados; sulfatos de alcoholes; sulfatos de alcoholes etoxilados; sulfonatos de aminas y amidas como N,N-alquiltauratos; sulfonatos de benceno, cumeno, tolueno, xileno y dodecil- y tridecil-bencenos; sulfonatos de naftalenos condensados; sulfonatos de naftaleno y alquil-naftaleno; sulfonatos de petróleo fraccionado; sulfosuccinamatos y sulfosuccinatos y sus derivados como sales de dialquil-sulfosuccinatos.

Los tensioactivos catiónicos útiles incluyen, pero sin limitación: amidas y amidas etoxiladas; aminas como N-alquil-propanodiaminas, tripropilenotriaminas y dipropilenotetraminas y aminas etoxiladas, diaminas etoxiladas y aminas propoxiladas (preparadas a partir de las aminas y óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o sus mezclas); sales de aminas como acetatos de aminas y sales de diaminas; sales de amonio cuaternario como sales cuaternarias simples, sales cuaternarias etoxiladas y sales dicuaternarias; y óxidos de aminas como óxidos de alquildimetilamina y óxidos de bis-(2-hidroxietil)-alquilaminas.

También son útiles para las presentes composiciones las mezclas de tensioactivos no iónicos y aniónicos o mezclas de tensioactivos no iónicos y catiónicos. Los tensioactivos no iónicos, aniónicos y catiónicos y sus usos recomendados se exponen en una diversidad de referencias publicadas que incluyen McCutcheon's Emulsifiers and Detergents, annual American and International Editions publicado por McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co .; Sisely y Wood, Encyclopedia of Surface Active Agents, Chemical Publ. Co., Inc., New York, 1964 ; y A. S. Davidson y B. Milwidsky, Synthetic Detergents, Seventh Edition, John Wiley and Sons, New York, 1987.

Las composiciones de esta invención pueden contener también elementos auxiliares y aditivos para la formulación, conocidos por los expertos en la técnica adyuvantes de formulación (algunos de los cuales se pueden considerar que funcionan también como diluyentes sólidos, diluyentes líquidos o tensioactivos). Estos elementos auxiliares y aditivos de la formulación pueden controlar: el pH (tamponantes), espumación durante el tratamiento

(antiespumantes como poliorganosiloxanos), sedimentación de ingredientes activos (agentes suspensores), viscosidad (tixotrópicos o espesantes pseudoplásticos), crecimiento microbiano en el recipiente (antimicrobianos), congelación del producto (anticongelantes), color (dispersiones de colorantes/pigmentos), lavado (formadores de película o agentes adhesivos), evaporación (retardantes de la evaporación) y otros atributos de la formulación. Los formadores de película incluyen, por ejemplo, poli(acetatos de vinilo), copolímeros de poli(acetato de vinilo), copolímeros de polivinilpirrodinona-acetato de vinilo, poli(alcoholes vinílicos), copolímeros de poli(alcoholes vinílicos) y ceras. Ejemplos de componentes auxiliares y aditivos de la formulación incluyen los citados en la publicación McCutcheon's Volumen 2: Functional Materials, annual International and North American editions publicado por McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; y publicación PCT WO 03/024222.

La Forma A polimorfa de Compuesto 1 y cualesquiera otros ingredientes activos se incorporan normalmente en las presentes composiciones disolviendo el ingrediente activo en un disolvente o triturando en un diluyente líquido o seco. Las soluciones, incluidos los concentrados emulsionables, se preparar mezclando simplemente los ingredientes. Si el disolvente de una composición líquida destinada a ser usada como un concentrado emulsionable es inmiscible con agua, se añade normalmente un emulsionante para emulsionar el disolvente que contiene componente activo tras una dilución con agua. Las suspensiones de ingredientes activos, con diámetros de partículas de hasta 2.000 µm pueden ser trituradas en húmedo usando trituradores de medios para obtener partículas con diámetros medios por debajo de 3 µm. Las suspensiones acuosas se pueden preparar en forma de concentrados de suspensiones acabadas (véase, por ejemplo, el documento US 3.060.084) o pueden ser adicionalmente tratadas mediante secado por aspersión para formar gránulos dispersables en agua. Las formulaciones secas requieren habitualmente procedimientos de trituración en seco, que producen diámetros de partículas medios en el intervalo de 2 a 10 µm. Los polvos finos y polvos pueden ser preparados mediante combinación y trituración (como en un molino de martillos o en un molino de energía para fluidos). Los gránulos y bolitas pueden ser preparados pulverizando el material activo sobre materiales portadores granulados previamente formados o mediante técnicas de aglomeración. Véase la publicación de Browning, "Agglomeration", Chemical Engineering, 4 de diciembre de 1967, páginas 147-148; Perry's Chemical Engineer's Handbook, 4ª Ed., McGraw-Hill, New York, 1963, páginas 8-57 y siguientes, y documento WO 91/13546. Las bolitas pueden ser preparadas como se describe en el documento US 4.172.714. Los gránulos dispersables en agua y solubles en agua se pueden preparar como se expone en los documentos US 4.144.050, US 3.920.442 y DE 3.246.493. US 5.180.587, US 5.232.701 y US 5.208.030. Las películas pueden ser preparadas como se expone en los documentos GB 2.095.558 y US 3.299.566.

Para una información adicional relativa a la técnica de la formulación, véanse las publicaciones de T. S. Woods, "The Formulator's Toolbox - Product Forms for Modern Agriculture" in Pesticide Chemistry and Bioscience, The Food-Environment Challenge, T. Brooks and T. R. Roberts, Eds ., Proceedings of the 9th International Congress on Pesticide Chemistry, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999, pags. 120-133. Veánse también el documento US 3.235.361, Columna 6, línea 16 a Columna 7, línea 19 y Ejemplos 10-41; documento US 3.309.192, Columna 5, línea 43 a Columna 7, línea 62 y Ejemplos 8, 12, 15, 39, 41, 52, 53, 58, 132, 138-140, 162-164, 166, 167 y 169-182; documento US 2.891.855, Columna 3, línea 66 a Columna 5, línea 17 y Ejemplos 1-4; publicación de Klingman, Weed Control as a Science, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1961, páginas 81-96; Hance et al., Weed Control Handbook, 8th Ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989; y Developments in formulation technology, PJB Publications, Richmond, Reino Unido, 2000.

Los siguientes ejemplos de formulaciones se presentan para ilustrar adicionalmente, pero sin limitar la descripción en modo alguno. Todos los porcentajes se proporcionan en peso y las formulaciones se preparan usando técnicas convencionales. Sin una elaboración adicional, se cree que un experto en la técnica usando las descripciones y referencias precedentes puede utilizar la presente invención en su alcance más amplio dentro del alcance de las reivindicaciones anejas.

Ejemplo de Formulación A

Concentrado de resistencia elevada

Forma A polimorfa de Compuesto 1	98,5%
Aerogel de sílice	0,5%
Sílice fina amorfa sintética	1,0%

Ejemplo de Formulación B

Polvo humectable

Formas A y B polimorfas de Compuesto 1	65,0%
Dodecilfenol-polietilenglicol-éter	2,0%
Lignosulfonato de sodio	4,0%

Silicoaluminato de sodio	6,0%
Montmorillonita (calcinada)	23,0%

Ejemplo de Formulación C

Gránulo

Forma A polimorfa de Compuesto 1	10,0%
Gránulos de attapulgita (materia de baja volatilidad, 0,71/0,30 mm; tamices U.S.S. Nº 25-50)	90,0%

Ejemplo de Formulación D

Bolita extruida

Forma A polimorfa de Compuesto 1	25,0%
Sulfato de sodio anhidro	10,0%
Lignosulfonato de calcio en bruto	5,0%
Alquilnaftalenosulfonato de sodio	1,0%
Bentonita de calcio/magnesio	59,0%

Ejemplo de Formulación E

Concentrado emulsionable

Formas A y B polimorfas de Compuesto 1	10,0%
Hexoleato de polioxietileno-sorbitol	20,0%
Éster metílico de ácido graso C_6-C_{10}	70,0%

Ejemplo de Formulación F

Microemulsión

Forma A polimorfa de Compuesto 1	5,0%
Copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo	30,0%
Alquilpoliglicósido	30,0%
Monoleato de glicerilo	15,0%
Agua	20,0%

Ejemplo de Formulación G

Tratamiento de semillas

Forma A polimorfa de Compuesto 1	20,00%
Copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo	5,00%
Cera de ácido montánico	5,00%
Lignosulfonato de calcio	1,00%
Copolímeros de bloques de polioxietileno/polioxipropileno	1,00%
Alcohol estearílico (POE 20)	2,00%
Poliorganosilano	0,20%
Colorante rojo	0,05%
Agua	65,75%

Ejemplo de Formulación H

Adhesivo fertilizante

Forma A polimorfa de Compuesto 1	2,50%
Copolímero de pirrolidona-estireno	4,80%
16-etoxilato de triestirilfenilo	2,30%
Talco	0,80%
Almidón de maíz	5,00%
Fertilizante de liberación lenta Nitrophoska® Permanent 15-9-15 (BASF)	36,00%
Caolín	38,00%
Agua	10,60%

Las formas sólidas de Compuesto 1 exhiben actividad frente a un amplio espectro de plagas de invertebrados. Estas plagas incluyen invertebrados que habitan en una diversidad de entornos como, por ejemplo, follaje de las plantas, raíces, terreno, cultivos recolectados u otros productos alimenticios, estructuras de edificios o tegumentos de animales. Estas plagas incluyen, por ejemplo, invertebrados que se alimentan en el follaje (incluidas hojas, tallos, flores y frutos), semillas, madera, fibras textiles o sangre o tejidos de animales y que provocan así una lesión o deterioro, por ejemplo, en el crecimiento de cosechas agrícolas almacenadas, bosques, cosechas en invernaderos, plantas ornamentales, cultivos de viveros, productos alimenticios almacenados o productos fibrosos o estructuras domésticas u otras o sus contenidos, o que son perjudiciales para la salud de animales o la salud pública. Los expertos en la técnica apreciarán que no todos los compuestos son igualmente eficaces frente a todas las fases de crecimiento de todas las plagas.

Las formas sólidas de Compuesto 1 y sus composiciones son útiles por lo tanto son útiles en agricultura para proteger cultivos de campos de plagas de invertebrados fitófagos y también fuera de la agricultura para proteger otros cultivos hortícolas y plantas de plagas de invertebrados fitófagos. Esta utilidad incluye la protección de cultivos y otras plantas (es decir, tanto agrícolas como no agrícolas) que contienen material genético introducido mediante ingeniería genética (es decir, transgénica) o modificados mediante mutagénesis para proporcionar propiedades ventajosas. Ejemplos de estas propiedades incluyen tolerancia a herbicidas, resistencia a plagas fitófagas (por ejemplo, insectos, ácaros, áfidos, arácnidos, nematodos, culebras, hongos patógenos para plantas, bacterias y virus), crecimiento de plantas mejorado, tolerancia mejorada de condiciones adversas de crecimiento como temperaturas elevadas o bajas, humedad del terreno elevada o baja y salinidad elevada, crecimiento aumentado de floración o frutos, rendimientos de recolectas mayores, maduración más rápida, mayor calidad y/o valor nutritivo del producto recolectado o propiedades mejoradas en almacenamiento o tratamiento de los productos recolectados. Las plantas transgénicas pueden ser modificadas para expresar múltiples propiedades. Ejemplos de plantas que contienen propiedades proporcionadas por ingeniería genética o mutagénesis incluyen variedades de maíz, algodón, soja y patata que expresan una toxina insecticida de *Bacillus thuringiensis* como YIELD GARD®, KNOCKOUT®, STARLINK®, BOLLGARD®, NuCOTN® y NEWLEAF®, y variedades tolerantes a herbicidas de maíz, algodón, soja y colza como ROUNDUP READY®, LIBERTY LINK®, IMI®, STS® y CLEARFIELD® así como cultivos que expresan N-acetiltransferasa (GAT) para proporcionar resistencia a herbicidas de glifosato o cultivos que contienen el gen HRA que proporciona resistencia a herbicidas que inhiben acetolactatosintasa (ALS). Las formas sólidas de Compuesto 1 y sus composiciones pueden interaccionar de forma sinérgica con propiedades introducidas mediante ingeniería genética o modificadas por mutagénesis, aumentando así la expresión fenotípica o eficacia de las propiedades para aumentar la eficacia de la represión de nematodos parásitos de los presentes compuestos y composiciones. En particular, las formas sólidas de Compuesto 1 y sus composiciones pueden interaccionar de forma sinérgica con la expresión fenotípica de proteínas u otros productos naturales tóxicos para plagas de invertebrados, para proporcionar una represión mayor que aditiva de estas plagas.

Las composiciones de esta invención pueden comprender también opcionalmente nutrientes de plantas, por ejemplo, una composición fertilizante que comprende al menos un nutriente de plantas seleccionado entre nitrógeno, fósforo, potasio, azufre, calcio, magnesio, hierro, cobre, boro, manganeso, cinc y molibdeno. Son de destacar las composiciones que comprenden al menos una composición fertilizante que comprende al menos un nutriente de plantas seleccionado entre nitrógeno, fósforo, potasio, azufre, calcio y magnesio. Las composiciones de la presente invención que comprenden adicionalmente un nutriente de plantas pueden estar en la forma de líquidos o sólidos. Son de destacar las formulaciones sólidas en forma de gránulos, pequeñas varillas o comprimidos. Las formulaciones que comprenden una composición fertilizante se pueden preparar mezclando el compuesto o composición de la presente invención con la composición fertilizante junto con ingredientes de formulación y preparar seguidamente la formulación mediante métodos como granulación o extrusión. Alternativamente, se pueden preparar formulaciones sólidas pulverizando una solución o suspensión de un compuesto o composición de la presente invención en un disolvente volátil sobre una composición fertilizante previamente preparada en la forma

de mezclas con estabilidad dimensional, por ejemplo, gránulos, varillas o comprimidos pequeños y evaporando seguidamente el disolvente.

Ejemplos de plagas de invertebrados agrícolas o no agrícolas incluyen huevos, larvas y adultos del orden de los lepidópteros como gusanos soldados, gusanos cortadores, saltadores y heliotinos de la familia Noctuidae (por ejemplo, gorgojo de tallos rosa (*Sesamia inferens* Walker), gogojo de tallos de maíz (*Sesamia nonagrioides Lefebvre*), barrenador del sur (*Spodoptera eridania* Cramer), palomilla de la maíz (*Spodoptera fugiperda* J. E. Smith), gorgojo de la remolacha (*Spodoptera exigua* Hübner), oruga de las hojas de algodón (*Spodoptera littoralis* Boisduval), gorgojo de rayas amarillas (*Spodoptera ornithogalli* Guenée), gusano cortador negro (*Agrotis ipsilon* Hufnagel), oruga de terciopelo (*Anticarsia gemmatalis* Hübner), gusano de frutas verde (*Lithophane antennata* Walker), gorgojo del repollo (*Barathra brassicae* Linnaeus), saltador de la soja (*Pseudoplusia includens* Walker), saltador del repollo (*Trichoplusia ni* Hübner), gusano del tabaco (*Heliothis virescens* Fabricius)); horadadores, portadores, gusanos telarañeros, gusanos cónicos, gusanos del repollo y esquemtatizadores de la familia *Pyralidae* (por ejemplo, horadador del maíz europeo (*Ostrinia nubilalis* Hübner), gusano de la naranja navelina (*Amyelois transitella* Walker), gusano de la raíz del maíz (*Crambus caliginosellus* Clemens), gusanos del césped (*Pyralidae:Crambinae*) como gusano del césped (*Herpetogramma licarsisalis* Walker), horadador de la caña de azúcar (*Chilo infuscatellus* Snellen), horadador pequeño del tomate (*Neolecinodes elegantalis* Guenée), rolla de la hoja vede (*Cnaphalocerus medinalis*), oruga de la hoja de uva (*Desmia funeralis* Hübner), gusano del melón (*Diaphania nitidalis* Stoll), larva del centro de repollo (*Helluala hydralis* Guenée), horadador de tallos amarillo (*Scirpophaga incertulas* Walker), horadador de brotes tempranos (*Scirpophaga infuscatellus* Snellen), horadador de tallos blancos (*Scirpophaga innotata* Walker), horadador de brotes superiores (*Scirpophaga nivella* Fabricius), horadador del arroz de cabeza oscura (*Chilo polychrysus* Meyrick), gusano del racimo de repollo (*Crocidolomia binotalis* English)); rollas de las hojas, gusanos de brotes, gusanos de semillas y gusanos de la fruta de la Tortricidae (por ejemplo, orugas (*Cydia pomonella* Linnaeus), torcedoras de la vid (*Endopiza viteana* Clemens), palomilla oriental de la fruta (*Grapholita molesta* Busck), gusano falso de cítricos (*Cryptophlebia leucotreta* Meyrick), horadador de los cítricos (*Ecdytolopha aurantiana* Lima), rolla de las hojas de bandas rojas (*Argyrotaenia velutinana* Walker), rolla de las hojas de bandas oblicuas (*Choristoneura rosaceana* Harris), palomilla marrón claro de las manzanas (*Epiphyas postvittana* Walker), troceadoras de la vid europeas (*Eupoecilia ambiguella* Hübner), palomilla del manzano (*Pandemis pyrusana* Kearfott), rolla de las hojas omnívora (*Platynota stultana* Walsingham), tórtrix barrado de árboles frutales (*Pandemis cerasana* Hübner), tórtrix marrón de las manzanas (*Pandemis heparana* Denis & Schiffermüller)); y muchos otros lepidópteros ecónómicamente importantes (por ejemplo, palomilla dorso de diamante (*Plutella xylostella* Linnaeus), gusano rosado (*Pectinophora gossypiella* Saunders), palomilla gitana (*Lymantria dispar* Linnaeus), horadador del melocotonero (*Carposina niponensis* Walsingham), horadador de las ramas del melocotonero (*Anarsia lineatella* Zeller), gusano de la patata (*Phthorimaea operculella* Zeller), minadora de las hojas de manchas teniformes (*Lithocolletis blancardella* Fabricius), minadora de las hojas del manzano asiático (*Lithocolletis ringoniella* Matsumura), troceacor de hojas del arrozal (*Lerodea eufala* Edwards), minadora de las hojas del manzano (*Leucoptera scitella* Zeller)); huevos, ninfas y adultos del orden *Blattodea* que incluyen cucarachas de las familias *Blattellidae* y *Blattidae* (por ejemplo, cucaracha oriental (*Blatta orientalis* Linnaeus), cucaracha asiática (*Blatella asahinai* Mizukubo), cucaracha alemana (*Blattella germanica* Linnaeus), cucaracha de bandas marrones (*Supella longipalpa* Fabricius), cucaracha americana (*Periplaneta americana* Linnaeus), cucaracha marrón (*Periplaneta brunnea* Burmeister), cucaracha de Madeira (*Leucophaea maderae* Fabricius)), cucaracha marrón ahumada (*Periplaneta fuliginosa* Service), cucaracha australiana (*Periplaneta australasiae* Fabr.), cucaracha langosta (*Nauphoeta cinerea* Olivier) y cucaracha alisada (*Symploce pallens* Stephens)); larvas y adutos de huevos, alimentación foliar, alimentación de furtas, alimentación de raíces, alimentación de semillas y larvas de tejidos vesiculares del orden *Coleoptera* que incluyen including gorgojos de las familias *Anthribidae, Bruchidae* y *Curculionidae* (por ejemplo, gorgojo del algodón (*Anthonomus grandis* Boheman), gorgojo del arrozal (*Lissorhoptrus oryzophilus* Kuschel), gorgojo del granero (*Sitophilus granarius* Linnaeus), gorgojo del arroz (*Sitophilus oryzae* Linnaeus)), gorgojo bluegrass anual (*Listronotus maculicollis* Dietz), picudo bluegrass (*Sphenophorus parvulus* Gyllenhal), picudo cazador (*Sphenophorus venatus vestitus*), picudo de Denver (*Sphenophorus cicatristriatus* Fahraeus)); pulgas saltonas, escarabajos del pepino, gusanos de las raíces, escarabajos de las hojas, escarabajos de la patata y minadoras de las hojas de la familia *Chrysomelidae* (por ejemplo, escarabajo de la patata de Colorado (*Leptinotarsa decemlineata* Say), gusano de la raíz del maíz occidental (*Diabrotica virgifera virgifera* LeConte)); abejorros y otros escarabajos de la familia *Scarabaeidae* (por ejemplo, escarabajo japonés (*Popillia japonica* Newman), escarabajo oriental (*Anomala orientalis* Waterhouse, *Exomala orientalis* (Waterhouse) Baraud), abejorro enmascarado del norte (*Cyclocephala borealis* Arrow), abejorro enmascarado del sur (*Cyclocephala immaculata* Olivier o *C. lurida* Bland), escarabajo de las heces y larva blanca (*Aphodius spp*.), oruga negra del césped (*Ataenius spretulus* Haldeman), escarabajo de junio verde (*Cotinis nitida* Linnaeus), escarabajo de jardín asiático (*Maladera castanea* Arrow), escarabajos de mayo/junio (*Phyllophagaspp*.) y abejorro europeo (*Rhizotrogus majalis* Razoumowsky)); escarabajos de alfombras de la familia *Dermestidae*; gusanos minadores de la familia *Elateridae*; escarabajos de la corteza de la familia *Scolytidae* y escarabajos de la harina de la familia *Tenebrionidae*.

Además, las plagas agrícolas y no agrícolas incluyen: huevos, adultos y larvas del orden de los dermápteros que incluyen tijeretas de la familia Forficulidae (por ejemplo, tijereta europea (*Forficula auricularia* Linnaeus), tijereta negra (*Chelisoches morio* Fabricius)); huevos, inmaduros, adultos y ninfas del orden de los hemípteros y Homópteros como bichos de plantas de la familia Miridae, cigarras de la familia Cicadidae, chicharritas (por ejemplo, *Empoasca* spp.) de la familia Cicadellidae, bichos de camas (por ejemplo, *Cimex lectularius* Linnaeus) de la familia

Cimicidae, saltadores de plantas de las familias Fulgoroidae y Delphacidae, saltadores de árboles de la familia Membracidae, psílidos de la familia Psyllidae, moscas blancas de la familia Aleyrodidae, áfidos de la familia Aphididae, filóxeras de la familia Phylloxeridae, cochinillas de la familia Pseudococcidae, escamas de las familias Coccidae, Diaspididae y Margarodidae, insectos de encajes de la familia Tingidae, chinches de la familia Pentatomidae, chinchillas (por ejemplo, chinchilla del pelo (*Blissus leucopterus hirtus* Montandon) y chinchillas del sur (*Blissus insularis* Barber)) y otros bichos de semillas de la familia Lygaeidae, salivazos de la familia Cercopidae chinches de la calabaza de la familia Coreidae, y chinches del tomate y chinches del algodonero de la familia Pyrrhocoridae.

Las plagas agrícolas y no agrícolas incluyen también: huevos, larvas, ninfas y adultos del orden Acari (ácaros), como arañuelas rojas y ácaros rojos de la familia Tetranychidae (por ejemplo, ácaros rojos europeos (*Panonychus ulmi* Koch), ácaros rojos dos manchas (*Tetranychus urticae* Koch), ácaros McDaniel (*Tetranychus mcdanieli* McGregor)); ácaros lisos de la familia Tenuipalpidae (por ejemplo, ácaros lisos de cítricos (*Brevipalpus lewisi* McGregor)); arador de la vid y sarna de la vid de la familia Eriophyidae y otros ácaros de alimentación foliar y ácaros importantes en la salud humana y animal, es decir, ácaros del polvo de la familia Epidermoptidae, ácaros de folículos de la familia Demodicidae, ácaros de granos de la familia Glycyphagidae; garrapatas de la familia Ixodidae, comúnmente conocidas como garrapatas duras (por ejemplo, garrapata del ciervo (*Ixodes scapularis* Say), garrapata de parálisis australiana (*Ixodes holocyclus* Neumann), garrapata de perros americana (*Dermacentor variabilis* Say), garrapata estrellada Ione (*Amblyomma americanum* Linnaeus)) y garrapatas de la familia Argasidae, comúnmente conocidas como garrapatas blandas (por ejemplo, garrapata de fiebre recurrente (*Ornithodoros turicata*),garrapata de gallinas común (*Argas radiatus*); ácaros de sarna y picazón de las familias Psoroptidae, Pyemotidae y Sarcoptidae; huevos, adultos e inmaduros del orden Orthoptera que incluyen saltadores, langostas y grillos (por ejemplo, saltadores migradores (por ejemplo, *Melanoplus sanguinipes* Fabricius, *M. differentialis*Thomas), saltadores americanos (por ejemplo, *Schistocerca americana* Drury), langosta del desierto (*Schistocerca gregaria* Forskal), langosta migradora (*Locusta migratoria* Linnaeus), langosta de los arbustos (*Zonoceru* sspp.), grillo doméstico (*Acheta domesticus* Linnaeus), grillos tipos (por ejemplo, grillo topo leonado (*Scapteriscus vicinus* Scudder) y grillo topo del sur (*Scapteriscus borellii* Giglio-Tos)); huevos, adultos e inmaduros del orden Diptera includos minadores de hojas (por ejemplo, *Liriomyza* spp. such como minador de hojas de verduras serpentino (*Liriomyza sativae* Blanchard)), mosquitos enanos, moscas de las frutas (*Tephritidae*), moscas de las frituras (por ejemplo, *Oscinella frit* Linnaeus), gusanos de tierra, moscas domésticas (por ejemplo, *Musca domestica* Linnaeus), moscas domésticas menores (por ejemplo, *Fannia canicularis* Linnaeus, *F. femoralis* Stein), moscas de establos (por ejemplo, *Stomoxys calcitrans* Linnaeus), moscas del venado, moscas de cuernos, moscas azules (por ejemplo, *Chrysomya* spp., Phormiaspp.), y otras plagas de moscas afines, moscas de caballos (por ejemplo,*Tabanus* spp.), estros (por ejemplo, *Gastrophilu* sspp., *Oestrou* sspp.), larvas del ganado (por ejemplo, *Hypoderma* spp.), moscas de venados (por ejemplo, *Chrysop* sspp.), moscas melófagas (por ejemplo, *Melophagus ovinus* Linnaeus) y otros Brachycera, mosquitos (por ejemplo, *Aedes* spp., *Anophele* sspp., *Culex* spp.), moscas negras (por ejemplo, *Prosimulium* spp., *Simulium* spp.), mosquitos picadores, mosquitos simúlidos, esciáridas y otras Nematocera; huevos, adultos e inmaduros del orden Thysanoptera que incluyen cebollejas (*thrips tabaci* Lindeman), trips de las flores (*Frankliniella* spp.), y otros trips de alimentación foliar; plagas de insectos del orden Hymenoptera que incluyen hormigas de la familia Formicidae que incluyen hormigas camponotus de (*Camponotus floridanus* Buckley), hormiga camponotus roja (*Camponotus ferrugineus* Fabricius), hormiga campponotus negra (*Camponotus pennsylvanicus* De Geer), hormiga de patas blancas (*Technomyrmex albipesfr*. Smith), hormigas de cabeza gorda (*Pheidole* sp.), hormiga fantasma (*Tapinoma melanocephalum* Fabricius); hormiga faraona (*Monomorium pharaonis* Linnaeus), hormiga roja pequeña (*Wasmannia auropunctata* Roger), hormiga roja (*Solenopsis geminata* Fabricius), hormiga roja importada (*Solenopsis invicta* Buren), hormiga argentina (*Iridomyrmex humilis* Mayr), hormiga roja (*Paratrechina longicornis* Latreille), hormiga de pavimento (*Tetramorium caespitum* Linnaeus), hormiga del campo de maíz (*Lasius alienus* Forster) y hormiga doméstica olorosa (*Tapinoma sessile* Say). Hotros Otros himenópteros incluyen abejas (que incluyen abejas carpinteras), moscardones, avispas amarillas, avispas y moscas de sierra (*Neodiprion* spp.; Cephusspp.); plagas de insectos del orden Isoptera que incluyen termitas en las Termitidae (por ejemplo, *Macroterme* ssp., *Odontotermes obesus* Rambur), Kalotermitidae (por ejemplo, *Cryptoterme* ssp.) y familias de Rhinotermitidae (por ejemplo, *Reticuliterme* ssp., *Coptoterme* ssp.,*Heterotermes tenuis* Hagen), la termita subterránea oriental (*Reticulitermes flavipes* Kollar), terminta subterránea occidental (*Reticulitermes hesperus* Banks), Termita subterránea de Formosa (*Coptotermes formosanus* Shiraki), termita de madera seca de India Occidental (*Incisitermes immigrans* Snyder), termita de la carcoma (*Cryptotermes brevis* Walker), termita de la m adera seca (*Incisitermes snyderi* Light), termita subterránea suroiental (*Reticulitermes virginicus* Banks), termita de madera seca occidental (*Incisitermes minor* Hagen), termitas arbóreas como Nasutiterme ssp. y otras termitas de importancia económica; plagas de insectos del orden Thysanura como lepisma (*Lepisma saccharins* Linnaeus) y fibrerat (*Thermobia domestica* Packard); plagas de ensectos del orden Mallophaga y que incluyen mosca de la cabeza (*Pediculus humanus capitis* De Geer), piojos corporales (*Pediculus humanus* Linnaeus), piojos corporales del ppollo (*Menacanthus stramineus* Nitszch), piojos picadores de perros (*Trichodectes canis* De Geer), piojos de la pelusa (*Goniocotes gallinae* De Geer), pijos corporales de ovejas (*Bovicola ovis* Schrank), piojos del ganado de nariz corta (*Haematopinus eurysternus* Nitzsch), piojos del ganado de nariz larga louse (*Linognathus vituli* Linnaeus) y otros piojos parásitos chupadores y mordedores que atacan al hombre y animales; plagas de insectos del orden Siphonoptera que incluyen la mosca se la rata oriental (*Xenopsylla cheopis* Rothschild), pulga del gato (*Ctenocephalides felis* Bouche), pulga del perro (*Ctenocephalides canis* Curtis), pulga de la gallina (*Ceratophyllus gallinae* Schrank), mosca picadora (*Echidnophaga gallinacea* Westwood), pulga humana (*Pulex irritans* Linnaeus) y

otras pulgas que afectan a mamíferos y aves. Plagas de artrópodos adicionales abarcadas incluyen: arácnidos del orden Araneae como la araña reclusa marrón (*Loxosceles reclusa* Gertsch & Mulaik) y la araña viuda negra (*Latrodectus mactans* Fabricius), y cienpiés del orden Scutigeromorpha como el cienpiés doméstico (*Scutigera coleoptrata* Linnaeus).

Ejemplos de plagas de invertebrados del grano almacenado incluyen horadador del grano mayor (*Prostephanus truncates*), horadador del grano mejor (*Rhyzopertha dominica*), gorgojo del arroz (*Stiophilus oryzae*), gorgojo del maíz (*Stiophilus zeamais*), gorgojo del caupí (*Callosobruchus maculatus*), escarabajo rojo de la harina (*Tribolium castaneum*), gorgojo del granero (*Stiophilus granarius*), polilla de la comida india (*Plodia interpunctella*), escarabajo de la harina mediterráneo (*Ephestia kuhniella*) y escarabajo del grano liso o herrumbroso (*Cryptolestis ferrugineus*).

Las formas sólidas del Compuesto 1 muestran una actividad particularmente elevada contra plagas del orden Lepidoptera (por ejemplo, *Alabama argillacea* Hübner (gusano de la hoja del algodón), *Archips argyrospila* Walker (rolla de las hojas de árboles frutales), *A. rosana* Linnaeus (rolla de la hoja europea) y otras especies de *Archipss*, *Chilo suppressalis* Walker (horadador del tallo de algodón), *Cnaphalocrosis medinalis* Guenée (rolla de la hoja de arroz), *Crambus caliginosellus* Clemens (palomilla de la raiz de maíz), *Crambus teterrellus* Zincken (palomilla de puntas), *Cydia pomonella* Linnaeus (carpocapsa), *Earias insulana* Boisduval (oruga espinosa), *Earias vittella* Fabricius (oruga con manchas), *Helicoverpa armigera* Hübner (oruga americana), *Helicoverpa zea* Boddie (gusano del algodón), *Heliothis virescens* Fabricius (gusano del tabaco), *Herpetogramma licarsisalis* Walker (gusano del césped), *Lobesia botrana* Denis & Schiffermüller (palomilla de la uva), *Pectinophora gossypiella* Saunders (gusano rosa), *Phyllocnistis citrella* Stainton (minador de hojas de cítricos), *Pieris brassicae* Linnaeus (mariposa blanca grande), *Pieris rapae* Linnaeus (mariposa blanca pequeña), *Plutella xylostella* Linnaeus (palomilla de dorso con rombos), *Spodoptera exigua* Hübner (gardama de la remolacha), *Spodoptera litura* Fabricius (gusano del tabaco, gusano negro), *Spodoptera frugiperda* J. E. Smith (gusano cogollero), *Trichoplusia ni* Hübner (lagarta del girasol) y *Tuta absoluta* Meyrick (minador de la hoja del tomate).

Las formas sólidas del compuesto 1 tienen también una actividad significativa sobre miembros del orden Homoptera que incluyen: *Acyrthosiphon pisum* Harris (pulgón del guisante), *Aphis craccivora* Koch (pulgón del caupí), *Aphis fabae* Scopoli (pulgón del guisante negro), *Aphis gossypii* Glover (pulgón del algodón, pulgón del melón), *Aphis pomi* De Geer (pulgón de la manzana), *Aphis spiraecola* Patch (pulgón espiral), *Aulacorthum solani* Kaltenbach (pulgón digital), *Chaetosiphon fragaefolii* Cockerell (pulgón de la fresa), *Diuraphis noxia* Kurdjumov/Mordvilko (pulgón del trigo ruso), *Dysaphis plantaginea* Paaserini (pulgón ceniciento), *Eriosoma lanigerum* Hausmann (pulgón lanudo de la manzana), *Hyalopterus pruni* Geoffroy (pulgón harinoso de la ciruela), *Lipaphis erysimi* Kaltenbach (pulgón del nabo), *Metopolophium dirrhodum* Walker (pulgón del cereal), *Macrosiphum euphorbiae* Thomas (pulgón de la patata), *Myzus persicae* Sulzer (pulgón del melocotón-patata, pulgón del melocotón verde), *Nasonovia ribisnigri* Mosley (pulgón de la lechuga), *Pemphigus* spp. (pulgones de las raíces y pulgones de las agallas), *Rhopalosiphum maidis* Fitch (pulgón de las hojas de maíz), *Rhopalosiphum padi* Linnaeus (pulgón del cerezo), *Schizaphis graminum* Rondani (bicho verde), *Sitobion avenae* Fabricius (pulgón del grano inglés), *Therioaphis maculata* Buckton (pulgón moteado de la alfalfa), *Toxoptera aurantii* Boyer de Fonscolombe (pulgón de cítricos negro) y *Toxoptera citricida* Kirkaldy (pulgón de cítricos marrón); *Adelges* spp. (adélgidos); *Phylloxera devastatrix* Pergande (filoxera de la nuez); *Bemisia tabaci* Gennadius (mosca blanca del tabaco, mosca blanca del camote), *Bemisia argentifolii* Bellows & Perring (mosca blanca flameada), *Dialeurodes citri* Ashmead (mosca blanca de los cítricos) y *Trialeurodes vaporariorum* Westwood (mosca blanca de invernadero); *Empoasca fabae* Harris (saltador de la patata), *Laodelphax striatellus* Fallen (saltador de las plantas marrón menor), *Macrolestes quadrilineatus* Forbes (chicharrita aster), *Nephotettix cinticeps* Uhler (saltador verde), *Nephotettix nigropictus* Stal (saltador de las hojas del arroz), *Nilaparvata lugens* Stal (saltador de las plantas marrón), *Peregrinus maidis* Ashmead (saltador de plantas de maíz), *Sogatella furcifera* Horvath (saltador de plantas de dorso blanco), *Sogatodes orizicola* Muir (pulgón del arroz), *Typhlocyba pomaria* McAtee (saltador de manzanas blanco), *Erythroneoura* spp. (saltador de plantas de la vid); *Magicidada septendecim* Linnaeus (cigarra cíclica); *Kenya purchase* Maskell (cochinilla algodonesa), *Quadraspidiotus perniciosus* Comstock (cochinilla San José); *Planococcus citri* Risso (cochinilla de cítricos); *Pseudococcus* spp. (otro complejo de cochinillas); *Cacopsylla pyricola* Foerster (psila de la pera), *Trioza diospyri* Ashmead (psila del persimón).

Los compuestos de esta invención pueden tener también actividad sobre miembros del orden Hemiptera que incluyen: *Acrosternum hilare* Say (chinche apestosa verde), *Anasa tristis* De Geer (chinche de la calabaza), *Blissus leucopterus leucopterus* Say (chinche de los cereales), *Cimex lectularius* Linnaeus (piojo de la cama), *Corythuca gossypii* Fabricius (chinche de los encajes de algodón), *Cyrtopeltis modesta* Distant (chinche del tomate), *Dysdercus suturellus* Herrich-Schäffer (chinche tintórea), *Euchistus servus* Say (chinche pestosa marrón), *Euchistus variolarius* Palisot de Beauvois (chinche pestosa de mota única), *Graptosthetus* spp. (complejo de pulgones de las semillas), *Leptoglossus corculus* Say (pulgón de las semillas de los pinos de pata de hoja), *Lygus lineolaris* Palisot de Beauvois (chinche manchador), *Nezara viridula* Linnaeus (chinche apestorsa verde del sur), *Oebalus pugnax* Fabricius (chinche apestosa del arroz), *Oncopeltus fasciatus* Dallas (pulgón grande del algodoncillo), *Pseudatomoscelis seriatus* Reuter (chicharrita del algodón). Otros órdenes de insectos reprimidos por formas sólidas de Compuesto 1 incluyen Thysanoptera (por ejemplo, *Frankliniella occidentalis* Pergande (trip de las flores occidental), *Scirthothrips citri* Moulton (trips de los cítricos), *Sericothrips variabilis* Beach (trips de la soja) y *Thrips tabaci* Lindeman (trips de las cebollas); y el orden Coleoptera (por ejemplo, *Leptinotarsa decemlineata* Say

(escarabajo de la patata de Colorado), *Epilachna varivestis* Mulsant (escarabajo del guisante mejicano) y gusanos de los géneros Agriotes, *Athousor* Limonius).

Los compuestos de la presente invención tienen también actividad sobre miembros de las clases Nematoda, Cestoda, Trematoda y Acanthocephala que incluyen miembros económicamente imporatantes de los órdenes Strongylida, Ascaridida, Oxyurida, Rhabditida, Spirurida y Enoplida como, pero sin limitación, para plagas agrícolas económicamente importantes (i.e. nematodos agalladores del género Meloidogyne, nematodos de lisiones del género Pratylenchus, nematodos de raíces anchas del género Trichodorus, etc.) y plagas santiarias de animales y seres humanos (es decir, todos los distomas, cestodos y ascárides económicamente importantes, como *Strongylus vulgaris* en caballos, *Toxocara canisin* en perros, *Haemonchus contortsin* en ovejas, *Dirofilaria immitis* Leidy en perros, *Anoplocephala perfoliatain* en caballos, *Fasciola hepatica* Linnaeus en rumiantes, etc.).

Es de destacar que algunos sistemas de clasificación contemporáneos colocan los homópteros como un suborden dentro del orden de los hemípteros.

Es de destacar el uso de compuestos de esta invención para reprimir saltadores de la patata (*Empoasca fabae*). Es de destacar el uso de compuestos de esta invención para reprimir saltadores del maíz (*Peregrinus maidis*). Es de apreciar el uso de compuestos de esta invención para reprimir el pulgón del algodón (*Aphis gossypii*). Es de destacar el uso de compuestos de esta invención para reprimir el pulgón del melocotón verde (*Myzus persicae*). Es de apreciar el uso de compuestos de esta invención para reprimir palomilla del dorso de diamante (*Plutella xylostella*). Es de apreciar el uso de compuestos de esta invención para reprimir el cogollero del maíz (*Spodoptera frugiperda*).

Es de destacar el uso de compuestos de esta invención para reprimir la chinche apestosa del sur (*Nezara viridula*), chinche manchador occidental (*Lygus hesperus*), corgojo del arrozal (*Lissorhoptrus oryzophilus*), saltador marrón del arroz (*Nilaparvata lugens*), saltador verde del arroz (*Nephotettix virescens*) y horadador del arroz de rallas (Chilo suppressalis).

Las formas sólido de Compuesto 1 pueden ser mezcladas también con uno o más de otros compuestos o agentes biológicamente activos que incluyen insecticidas, fungicidas, nematocidas, bactericidas, acaricidas, herbicidas, protectores de herbicidas, reguladores del crecimiento como inhibidores de la muda de insectos y estimulantes de las raíces, quimioestilizantes, semioquímicos, repelentes, atractores, feromonas, estimulantes de la alimentación, otros compuestos biológicamente activos o bacterias entomopatógenas, virus u hongos para formar un plaguicida multicomponententes que proporcione un espectro aún más amplio de utilidad agrícola y no agrícola. Por tanto, la presente invención se refiere también a una composición que comprende Forma A polimorfa de Compuesto 1 una cantidad eficaz de al menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional y puede comprender adicionalmente al menos uno de tensioactivos, diluyentes sólidos o diluyentes líquidos. Para mezclas de la presente invención, los otros compuestos agentes biológicamente activos pueden ser formulados conjuntamente con la Forma A polimorfa de Compuesto 1 para formar una mezcla previa, o los otros compuestos o agentes biológicamente activos pueden ser formulados separadamente de la Forma A polimorfa de Compuesto 1 y las dos formulaciones conjuntamente combinadas antes de la aplicación (por ejemplo, en un depósito de pulverización) o, alternativamente, aplicadas de forma sucesiva.

Ejemplos de estos compuestos o agentes biológicamente activos con los que se pueden formular formas sólidas de Compuesto 1 son insecticidas como abamectina, acefato, acequinocil, acetamiprid, acrinatrina, amidoflumet, amitraz, avermectina, azadirachtina, azinfos-metilo, bifentrina, bifenazato, bistrifluron, borato, buprofezina, cadusafos, carbaril, carbofuran, cartap, carzol, clorantraniliprol, clorfenapir, clorfluazuron, clorpirifos, clorpirifos-metilo, chromafenozida, clofentezina, clotianidina, ciantraniliprol, ciflumetofeno, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, gamma-cihalotrina, lambda-cihalotrina, cipermetrina, alfa-cipermetrina, zeta-cipermetrina, ciromazina, deltametrina, diafentiuron, diazinon, dieldrina, diflubenzuron, dimeflutrina, dimehypo, dimetoato, dinotefuran, diofenolan, emamectina, endosulfan, esfenvalerato, etiprol, etofenprox, etoxazol, óxido de fenbutatin, fenotiocarb, fenoxicarb, fenpropatrina, fenvalerato, fipronil, flonicamid, flubendiamide, flucitrinato, flufenerim, flufenoxuron, fluvalinato, tau-fluvalinato, fonofos, formetanato, fostiazato, halofenozida, hexaflumuron, hexytiazox, hidrametilnon, imidacloprid, indoxacarb, jabones insecticidas, isofenfos, lufenuron, malation, metaflumizona, metaldehide, metamidofos, metidation, metiodicarb, metomil, metoprene, metoxiclor, metoflutrina, monocrotofos, metoxifenozida, nitenpiram, nitiazina, novaluron, noviflumuron, oxamil, paration, paration-metilo, permetrina, forato, fosalona, fosmet, fosfamidon, pirimicarb, profenofos, proflutrina, propargita, protrifenbute, pymetrozina, pirafluprol, piretrina, piridaben, piridalil, pirifluquinazon, piriprol, piriproxifeno, rotenona, ryanodina, spinetoram, spinosad, espirodiclofeno, espiromesifeno, espirotetramat, sulprofos, tebufenozida, tebufenpirad, teflubenzuron, teflutrina, terbufos, tetraclorvinfos, tetrametrina, tiacloprid, tiametoxam, tiodicarb, tiosultap-sodium, tolfenpirad, tralometrina, triazamato, triclorfon, triflumuron, delta-endotoxinas de *Bacillus thuringiensis*, bacterias entomopatógenas, virus entomopatógenos y hongos entomopatógenos.

Son de destacar insecticidas como abamectina, acetamiprid, acrinatrina, amitraz, avermectina, azadirachtina, bifentrina, buprofezina, cadusafos, carbaril, cartap, clorantraniliprol, clorfenapir, clorpirifos, clotianidina, ciantraniliprol, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, gamma-cihalotrina, lambda-cihalotrina, cipermetrina, alfa-cipermetrina, zeta-cipermetrina, ciromazina, deltametrina, dieldrina, dinotefuran, diofenolan, emamectina, endosulfan, esfenvalerato,

etiprol, etofenprox, etoxazol, fenotiocarb, fenoxicarb, fenvalerato, fipronil, flonicamid, flubendiamide, flufenoxuron, fluvalinato, formetanato, fostiazato, hexaflumuron, hidrametilnon, imidacloprid, indoxacarb, lufenuron, metaflumizona, metiodicarb, metomil, metoprene, metoxifenozida, nitenpiram, nitiazina, novaluron, oxamil, pymetrozina, piretrina, piridaben, piridalil, piriproxifeno, ryanodina, spinetoram, spinosad, espirodiclofeno, espiromesifeno, espirotetramat, tebufenozida, tetrametrina, tiacloprid, tiametoxam, tiodicarb, tiosultap-sodium, tralometrina, triazamato, triflumuron, delta-endotoxinas de Bacillus thuringiensis, todas las cepas de *Bacillus thuringi*ensis y todas las cepas de virus nucleopolihidrosis.

Una realización de agentes biológicos para mezclas con formas sólidas de Compuesto 1 incluye bacterias entomopatógenas como Bacillus thuringiensis, y las delta-endotoxinas encapsuladas Bacillus thuringiensis como bioinsecticidas MVP ® y MVPII® preparados mediante el procedimiento CellCap® (CellCap®, MVP® y MVPII® son marcas registradas de la empresa Mycogen Corporation, Indianapolis, Indiana, USA), hongos entomopatógenos como hongo muscardino verde y los virus entomopatógenos (tanto los que se producen de forma natural como los genéticamente modificados) que incluyen baculovirus, virus nucleopoliédricos (NPV) como nucleopoliedrovirus *Helicoverpa zea* (HzNPV), nucleopoliedrovirus *Anagrapha falcifera* (AfNPV) y virus de la granulosis (GV) como virus de la granulosis *Cydia pomonella* (CpGV).

Es de destacar en particular esta combinación en la que el otro ingrediente activo para la represión de plagas de invertebrados pertenece a una clase química diferente o tiene un sitio de acción diferente a las formas sólidas de Compuesto 1. En ciertos casos, una combinación con al menos otro ingrediente activo para la represión de plagas de invertebrados que tenga un espectro de represión similar, pero un sitio de acción diferente, será particularmente ventajosa para el tratamiento de las resistencias. Por tanto, una composición de la presente invención puede comprender adicionalmente al menos un ingrediente activo para la represión de plagas de invertebrados adicional que tiene un espectro similar de represión pero que pertenece a una clase química diferente o que tiene un sitio de acción diferente. Estos compuestos o agentes biológicamente adicionales incluyen, pero sin limitación, moduladores de canales de potasio como bifentrina, cipermetrina, cihalotrina, lambda-cihalotrina, ciflutrina, beta-ciflutrina, deltametrina, dimeflutrina, esfenvalerato, fenvalerato, indoxacarb, metoflutrina, proflutrina, piretrina y tralometrina; inhibidores de colinesterasa como clorpirifos, metomilo, oxamilo, tiodicarb y triazamato; neonicotinoides como acetamiprid, clotianidina, dinotefurano, imidacloprid, nitenpiram, nitiazina, tiacloprid y tiametoxam; lactonas macrocíclicas insecticidas como espinetoram, espinosad, abamectina, avermectina y emamectina; antagonistas de canales de cloruro cerrados por GABA (ácido γ-aminobutílico) como avermectina o bloqueadores como etiprol y fipronilo; inhibidores de síntesis de quitina como buprofezina, ciromazina, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, noviflumuron anyd triflumuron; emuladores de hormonas juveniles como diofenolano, fenoxicarb, metopreno y piriproxifeno; ligandos receptores de octopamina como amitraz; inhibidores de las mudas como agonistas de ecdisona como azadiractin, metoxifenozida y tebufenozida; ligandos receptores de rianodina como rianodina, diaminas antranílicas como clorantraniliprol, ciantraniliprol y flubendiamida; análogos de nereistoxina como cartap; inhibidores del transportes de electrones mitocondriales como clorfenapir, hidrametilnon y piridaben; inhibidores de la biosíntesis de lípidos como espirodiclofeno y espiromesifeno; insecticidas de ciclodienos como dieldrin o endosulfan; piretroides; carbamatos; ureas insecticidas y agentes biológicos que incluyen nucleopoliedrovirus (NPV), miembros de *Bacillus thuringiensis*, delta-endotoxinas encapsuladas de *Bacillus thuringiensis*, y otros virus insecticidas que se producen de forma natural o genéticamente modificados.

Otros ejemplos de compuestos o agentes biológicamente activos con los que se pueden formular formas sólidas de Compuesto 1: fungicidas como acibenzolar, aldimorf, amisulbrom, azaconazol, azoxistrobina, benalaxil, benomil, bentiavalicarb, bentiavalicarb-isopropil, binomial, bifenil, bitertanol, blasticidin-S, Bordeaux mixture (Tribasic copper sulfate), boscalid/nicobifeno, bromuconazol, bupirimato, butiobato, carboxina, carpropamid, captafol, captan, carbendazim, cloroneb, clorotalonil, clozolinato, clotrimazol, copper oxicloride, copper salts such as copper sulfate e hidróxido de cobre, ciazofamid, ciflunamid, cimoxanil, ciproconazol, ciprodinil, diclofluanid, diclocimet, diclomezina, dicloran, dietofencarb, difenoconazol, dimetomorf, dimoxistrobina, diniconazol, diniconazole-M, dinocap, discostrobina, ditianon, dodemorf, dodina, econazol, etaconazol, edifenfos, epoxiconazol, etaboxam, etirimol, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fenarimol, fenbuconazol, fencaramid, fenfuram, fenhexamide, fenoxanil, fenpiclonil, fenpropidina, fenpropimorf, fentin acetato, hidróxido de fentin, ferbam, ferfurazoato, ferimzona, fluazinam, fludioxonil, flumetover, fluopicolide, fluoxastrobina, fluquinconazol, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamide, flutolanil, flutriafol, folpet, fosetil-aluminum, fuberidazol, furalaxil, furametapir, hexaconazol, hymexazol, guazatina, imazalil, imibenconazol, iminoctadina, iodicarb, ipconazol, iprobenfos, iprodiona, iprovalicarb, isoconazol, isoprotiolane, kasugamycina, kresoxim-metilo, mancozeb, mandipropamid, maneb, mapanipirina, mefenoxam, mepronil, metalaxil, metconazol, metasulfocarb, metiram, metominostrobina/fenominostrobina, mepanipirim, metrafenona, miconazol, myclobutanil, neo-asozin (ferric metanearsonate), nuarimol, octilinona, ofurace, orysastrobina, oxadixil, oxolinic acid, oxpoconazol, oxicarboxina, paclobutrazol, penconazol, pencicuron, pentiopirad, perfurazoato, fosfonic acid, ftalide, picobenzamid, picoxistrobina, polyoxina, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, propamocarb-hidrocloride, propiconazol, propineb, proquinazid, protioconazol, piraclostrobina, pryazofos, pirifenox, pirimetanil, pirifenox, pirolnitrina, piroquilon, quinconazol, quinoxifeno, quintozene, siltiofam, simeconazol, espiroxamina, streptomycina, sulfur, tebuconazol, techrazene, tecloftalam, tecnazene, tetraconazol, tiabendazol, tifluzamide, tiofanato, tiofanate-metilo, tiram, tiadinil, tolclofos-metilo, tolyfluanid, triadimefon, triadimenol, triarimol, triazóxido, tridemorf, trimoprhamide triciclazol, trifloxistrobina, triforina, triticonazol, uniconazol, validamycina, vinclozolina, zineb, ziram, y zoxamide; nematocides such as aldicarb, imiciafos, oxamil y fenamifos; bactericides such as streptomycin;

acaricides such as amitraz, chinometionat, clorobenzilato, cihexatina, dicofol, dienoclor, etoxazol, fenazaquina, óxido de fenbutatin, fenpropatrina, fenpiroximato, hexytiazox, propargita, piridaben y tebufenpirad.

En ciertos casos, las combinaciones de formas sólidas de Compuesto 1 con otros compuestos o agentes biológicamente activos (particularmente de represión de plagas de invertebrados) (es decir, ingredientes activos) puede dar lugar a un efecto mayor que aditivo (es decir, sinérgico). La reducción de la cantidad de ingredientes activos liberados en el medio ambiente al mismo tiempo que se asegura una represión eficaz de la plaga es siempre deseable. Cuando el sinergismo con ingredientes activos para la represión de plagas de invertebrados se produce a tasas de aplicación que proporcionan niveles satisfactorios en agricultura de la represión de plagas de invertebrados, estas combinaciones pueden ser ventajosas para reducir el coste de producción de los cultivos y disminuir la carga medioambiental.

Las formas sólidas de Compuesto 1 y sus composiciones pueden ser aplicadas a plantas genéticamente transformadas para expresar proteínas tóxicas para plagas de invertebrados (como delta-endotoxinas de Bacillus *Bacillus thuringiensis*). Esta aplicación puede proporcionar un espectro más amplio de protección de las plantas y ser ventajosa en cuanto al tratamiento de resistencias. El efecto de los compuestos exógenamente aplicados de esta invención puede ser sinérgico con las proteínas de toxinas expresadas.

Referencias generales para estos protectores agrícolas (es decir, insecticidas, fungicidas, nematocidas, acaricidas, herbicidas y agentes biológicos) incluyen The Pesticide Manual, 13th Edition, C. D. S. Tomlin, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, Reino Unido, 2003 and The BioPesticide Manual, 2nd Edition, L. G. Copping, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, Reino Unido, 2001.

Para realizaciones en las que se usan uno o más de estos diversos componentes de mezclas, la relación en peso de estos diversos componentes de mezclas (en total) respecto a Forma A polimorfa de Compuesto 1 esta normalmente entre aproximadamente 1:3.000 y aproximadamente 3.000:1. Deben destacarse las relaciones en peso entre aproximadamente 1:300 y 300:1 (por ejemplo, relaciones entre aproximadamente 1:30 y aproximadamente 30:1). Un experto en la técnica puede determinar fácilmente a través de una experimentación sencilla las cantidades biológicamente eficaces de ingredientes activos necesarias para el espectro deseado de actividad biológica. Será evidente que la inclusión de estos componentes adicionales puede expandir el espectro de los nematodos parásitos reprimidos más allá del espectro reprimido por la forma sólida de Compuesto 1 sola.

La Tabla A recoge combinaciones específicas de forma sólida de Compuesto 1 con otros agentes de represión de plagas de invertebrados ilustrativos de las mezclas, composiciones y métodos de la presente invención e incluye realizaciones adicionales de intervalos de relaciones en peso para gamas de aplicación. La primera columna de la Tabla A recoge los agentes de represión de invertebrados específicos (por ejemplo, “Abamectina” en la primera línea). La segunda columna de la Tabla A recoge el modo de acción (si es conocido) de la clase química de los agentes de represión de plagas de invertebrados. La tercera columna de Tabla A recoge realización(es) de intervalos de relaciones en peso para intervalos a los que el agente de represión de plagas de invertebrados puede ser aplicado con relación a una forma sólida de Compuesto 1 (por ejemplo, “50:1 a 1:50” de abamectina relativo a una forma sólida de Compuesto 1 en peso). Por tanto, por ejemplo, la primera línea de la Tabla A expone específicamente la combinación de una forma sólida de Compuesto 1 con abamectina que puede ser aplicada en una relación en peso entre 50:1 y 1:50. Las restantes líneas de la Tabla A deben ser interpretadas de forma similar.

Tabla A

Agente de represión de plagas de invertebrados	Modo de acción o clase química	Relación en peso típica
Abamectina	Lactonas macrocíclicas	50:1 a 1:50
Acetamiprid	neonicotinoides	150:1 a 1:200
Amitraz	Ligandos de receptores de octapamina	200:1 a 1:100
Avermectina	lactonas macrocíclicas	50:1 a 1:50
Azadiractina	agonistas de ecdisona	100:1 a 1:120
Beta-ciflutrina	moduladores de canales de sodio	150:1 a 1:200
Bifentrina	moduladores de canales de sodio	100:1 a 1:10
Buprofezina	inhibidores de síntesis de quitina	500:1 a 1:50
Cartap	análogos de nereistoxina	100:1 a 1:200
Clorantraniliprol	ligandos de receptores de rianodina	100:1 a 1:120

Agente de represión de plagas de invertebrados	Modo de acción o clase química	Relación en peso típica
Clorfenapir	inhibidores del transporte de electrones mitocondriales	300:1 a 1:200
Clorpirifos	inhibidores de colinesterasa	500:1 a 1:200
Clotianidina	neonicotinoides	100:1 a 1:400
Ciantraniliprol	ligandos de receptores de rianodina	100:1 a 1:120
Ciflutrina	moduladores de canales de sodio	150:1 a 1:200
Cihalotrina	moduladores de canales de sodio	150:1 a 1:200
Cipermetrina	moduladores de canales de sodio	150:1 a 1:200
Ciromazina	inhibidores de síntesis de quitina	400:1 a 1:50
Deltametrina	moduladores de canales de sodio	50:1 a 1:400
Dieldrina	insecticidas de ciclodieno	200:1 a 1:100
Dinotefurano	neonicotinoides	150:1 a 1:200
Diofenolano	inhibidores de las mudas	150:1 a 1:200
Emamectina	lactonas macrocíclicas	50:1 a 1:10
Endosulfano	insecticidas de ciclodieno	200:1 a 1:100
Esfenvalerato	moduladores de canales de sodio	100:1 a 1:400
Etiprol	Bloqueadores de canales de cloruro regulados por GABA	200:1 a 1:100
Fenotiocarb		150:1 a 1:200
Fenoxicarb	emuladores de hormonas juveniles	500:1 a 1:100
Fenvalerato	moduladores de canales de sodio	150:1 a 1:200
Fipronilo	Bloqueadores de canales de cloruro regulados por GABA	150:1 a 1:100
Flonicamid		200:1 a 1:100
Flubendiamida	ligandos de receptores de rianodina	100:1 a 1:120
Flufenoxuron	inhibidores de síntesis de quitina	200:1 a 1:100
Hexaflumuron	inhibidores de síntesis de quitina	300:1 a 1:50
Hidrametilnon	inhibidores del transporte de electrones mitocondriales	150:1 a 1:250
Imidacloprid	neonicotinoides	1000:1 a 1:1000
Indoxacarb	moduladores de canales de sodio	200:1 a 1:50
Lambda-cihalotrina	moduladores de canales de sodio	50:1 a 1:250
Lufenuron	inhibidores de síntesis de quitina	500:1 a 1:250
Metaflumizona		200:1 a 1:200
Metomilo	inhibidores de colinesterasa	500:1 a 1:100
Metopreno	emuladores de hormonas juveniles	500:1 a 1:100
Metoxifenozida	agonistas de ecdisona	50:1 a 1:50
Nitenpiram	neonicotinoides	150:1 a 1:200
Nitiazina	neonicotinoides	150:1 a 1:200
Novaluron	inhibidores de síntesis de quitina	500:1 a 1:150

Agente de represión de plagas de invertebrados	Modo de acción o clase química	Relación en peso típica
Oxamilo	inhibidores de colinesterasa	200:1 a 1:200
Pimetrozina		200:1 a 1:100
Piretrina	moduladores de canales de sodio	100:1 a 1:10
Piridaben	inhibidores del transporte de electrones mitocondriales	200:1 a 1:100
Piridalilo		200:1 a 1:100
Piriproxifeno	emuladores de hormonas juveniles	500:1 a 1:100
Rianodina	ligandos de receptores de rianodina	100:1 a 1:120
Spinetoram	lactonas macrocíclicas	150:1 a 1:100
Spinosad	lactonas macrocíclicas	500:1 a 1:10
Spirodiclofeno	inhibidores de biosíntesis de lípidos	200:1 a 1:200
Spiromesifeno	inhibidores de biosíntesis de lípidos	200:1 a 1:200
Tebufenozida	agonistas de ecdisona	500:1 a 1:250
Tiacloprid	neonicotinoides	100:1 a 1:200
Tiametoxam	neonicotinoides	1250:1 a 1:1000
Tiodicarb	inhibidores de colinesterasa	500:1 a 1:400
Tiosultap-sodio		150:1 a 1:100
Tralometrina	moduladores de canales de sodio	150:1 a 1:200
Triazamato	inhibidores de colinesterasa	250:1 a 1:100
Triflumuron	inhibidores de síntesis de quitina	200:1 a 1:100
Bacillus turingiensis	agentes biológicos	50:1 a 1:10
delta-endotoxina de *Bacillus turingiensis*	agentes biológicos	50:1 a 1:10
NPV (por ejemplo, Gemstar)	agentes biológicos	50:1 a 1:10

Es de apreciar la composición de la presente invención en la que al menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional se selecciona entre los agentes de represión de plagas de invertebrados recogidos en la Tabla A anterior.

Las relaciones en peso de Forma A polimorfa de Compuesto 1 respecto al agente de represión de plagas de invertebrados adicional está normalmente entre 1.000:1 y 1:1.000, siendo una realización entre 500:1 y 1:500, siendo otra realización entre 250:1 y 1:200 y siendo otra realización entre 100:1 y 1:50.

En la Tabla B siguiente se recogen realizaciones de composiciones específicas que comprenden una forma sólida de Compuesto 1 (Forma A polimorfa) y un agente de represión de plagas de invertebrados adicional.

Tabla B

Mezcla nº	Forma de Comp. 1	y	agente de represión de plagas de invertebrados	Relaciones típicas de mezcla (en peso)								
B-1	A	y	Abamectina	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-2	A	y	Acetamiprid	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-3	A	y	Amitraz	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-4	A	y	Avermectina	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-5	A	y	Azadiractina	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-5a	A	y	Bensultap	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-6	A	y	Beta-cifrutina	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-7	A	y	Bifentrina	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-8	A	y	Buprofezina	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-9	A	y	Cartap	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-10	A	y	Clorantraniliprol	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-11	A	y	Clorfenapir	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-12	A	y	Cloropirifos	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-13	A	y	Clotianidina	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-14	A	y	Ciantraniliprol	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-15	A	y	Ciflutrina	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-16	A	y	Cihalotrina	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-17	A	y	Cipermetrina	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-18	A	y	Ciromazina	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-19	A	y	Deltametrina	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-20	A	y	Dieldrina	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-21	A	y	Dinotefurano	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-22	A	y	Diofenolano	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100

Mezcla nº	Forma de Comp. 1	y	agente de represión de plagas de invertebrados	Relaciones típicas de mezcla (en peso)								
B-23	A	y	Emamectina	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-24	A	y	Endosulfano	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-25	A	y	Esfenvalerato	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-26	A	y	Etiprol	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-27	A	y	Fenotiocarb	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-28	A	y	Fenoxicarb	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-29	A	y	Fenvalerato	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-30	A	y	Fipronilo	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-31	A	y	Flonicamid	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-32	A	y	Flubendiamida	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-33	A	y	Flufenoxuron	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-34	A	y	Hexaflumuron	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-35	A	y	Hidrametilnon	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-36	A	y	Imidacloprid	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-37	A	y	Indoxacarb	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-38	A	y	Lambda-cihalotrina	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-39	A	y	Lufenuron	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-40	A	y	Metaflumizona	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-41	A	y	Metomilo	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-42	A	y	Metopreno	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-43	A	y	Metoxifenozida	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-44	A	y	Nitenpiram	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-45	A	y	Nitiazina	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-46	A	y	Novaluron	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100

Mezcla nº	Forma de Comp. 1	y	agente de represión de plagas de invertebrados	Relaciones típicas de mezcla (en peso)								
B-47	A	y	Oxamilo	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-48	A	y	Fosmet	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-49	A	y	Pimetrozina	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-50	A	y	Piretrina	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-51	A	y	Piridaben	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-52	A	y	Piridalilo	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-53	A	y	Piriproxifeno	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-54	A	y	Rianodina	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-55	A	y	Spinetoram	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-56	A	y	Spinosad	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-57	A	y	Spirodiclofeno	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-58	A	y	Spiromesifeno	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-59	A	y	Spirotetramat	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-59a	A	y	Sulfoxaflor	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-60	A	y	Tebufenozida	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-60a	A	y	Teflutrina	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-61	A	y	Tiacloprid	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-62	A	y	Tiametoxam	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-63	A	y	Tiodicarb	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-64	A	y	Tiosultap-sodio	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-65	A	y	Tolfenpirad	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-66	A	y	Tralometrina	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-67	A	y	Triazamato	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-68	A	y	Triflumuron	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100

Mezcla nº	Forma de Comp. 1	y	agente de represión de plagas de invertebrados	Relaciones típicas de mezcla (en peso)								
B-69	A	y	*Bacillus turingiensis*	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-70	A	y	delta-endotoxina de *Bacillus turingiensis*	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
B-71	A	y	NPV (por ejemplo, Gemstar)	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100

A continuación en la Tabla C se recogen realizaciones de composiciones específicas que comprenden una forma sólida de Compuesto 1 (Forma A polimorfa) y un fungicida adicional

Tabla C

Mezcla nº	Forma de Comp. 1	y	Fungicida	Relaciones típicas de mezcla (en peso)								
C-1	A	y	Probenazol	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-2	A	y	Tiadinilo	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-3	A	y	Isotianilo	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-4	A	y	Piroquilon	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-5	A	y	Metominostrobina	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-6	A	y	Flutolanilo	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-7	A	y	Validamicina	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-8	A	y	Furametpir	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-9	A	y	Pencicuron	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-10	A	y	Simeconazol	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-11	A	y	Orisastrobina	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-12	A	y	Trifloxistrobina	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-13	A	y	Isoprotiolano	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-14	A	y	Azoxistrobina	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-15	A	y	Triciclazol	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-16	A	y	Hexaconazol	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-17	A	y	Difenoconazol	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-18	A	y	Ciproconazol	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-19	A	y	Propiconazol	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-20	A	y	Fenoxanilo	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-21	A	y	Ferimzona	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-22	A	y	Ftalida	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-23	A	y	Kasugamicina	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-24	A	y	Picoxiestrobina	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-25	A	y	Pentiopirad	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-26	A	y	Famoxadona	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-27	A	y	Cimoxanilo	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-28	A	y	Proquinacid	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-29	A	y	Flusilazol	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-30	A	y	Mancozeb	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-31	A	y	Hidróxido de cobre	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-32	A	y	Fluopiram	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
C-33	A	y	(a)	100:1	10:1	5:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10	1:100
(a) 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona												

Las plagas de invertebrados se reprimen en aplicaciones agrícolas y no agrícolas aplicando una forma sólida de Compuesto 1, normalmente en la forma de una composición, en una cantidad biológicamente eficaz para el entorno de las plagas, que incluye un lugar de infestación agrícola y/o no agrícola, la zona que va a ser protegida o directamente sobre las plagas que van a ser reprimidas.

Por tanto, la presente invención comprende un método para reprimir una plaga de invertebrados en aplicaciones agrícolas y/o no agrícolas, que comprende poner en contacto la plaga de invertebrados o su entorno con una cantidad biológicamente eficaz de Forma A polimorfa de Compuesto 1 o con una composición que comprende al menos uno de este compuesto o composición que comprende al menos uno de este compuesto y al menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional. Ejemplos de composiciones adecuadas que comprenden Forma A polimorfa de Compuesto 1 y al menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional incluyen composiciones granulares en las que el compuesto activo adicional está presente en el mismo gránulo en forma del compuesto de la invención o en gránulos separados de los del compuesto de la invención.

Las realizaciones del método de esta invención incluyen poner en contacto el entorno. Es de destacar el método en el que el entorno es una planta. Es también de destacar el método en el que el entorno es una semilla. Para conseguir el contacto con Forma A polimorfa de Compuesto 1 o composición de la invención para proteger un campo de cultivo de una plaga de invertebrados, la Forma A polimorfa de Compuesto 1 o composición es aplicada normalmente a la semilla del cultivo antes de la plantación, al follaje (por ejemplo, hojas, tallos, flores, frutos) o plantas de cultivo o al terreno u otro medio de crecimiento antes o después de plantar el cultivo.

Una realización de un método de contacto es mediante pulverización. Alternativamente, una composición granular que comprende un compuesto de la invención puede ser aplicada al follaje de la planta o al terreno. La Forma A polimorfa de Compuesto 1 puede ser también eficazmente suministrada a través de la absorción de las plantas poniendo en contacto la planta con una composición que comprende un compuesto de esta invención aplicada en forma un remojo del terreno de una formulación líquida, una formulación granular para el terreno, un tratamiento con estuches de viveros o un baño de trasplantes. Es de apreciar una composición de la presente invención en la forma de una formulación líquida para el remojo del terreno. También es de apreciar un método para reprimir una plaga de invertebrados que comprende poner en contacto la plaga de invertebrados o su entorno con una cantidad biológicamente eficaz de Forma A polimorfa de Compuesto 1 o con una composición que comprende una cantidad biológicamente eficaz de Forma A polimorfa de Compuesto 1. Es adicionalmente de destacar este método en el que el entorno es el terreno y la composición es aplicada al terreno en forma de una formulación de remojo del terreno. Es de destacar adicionalmente que la Forma A polimorfa de Compuesto 1 es eficaz también mediante una aplicación localizada al lugar de infestación. Otros métodos de contacto incluyen la aplicación de Forma A polimorfa de Compuesto 1 o una composición de la invención mediante pulverizaciones directas y residuales, pulverizaciones aéreas, geles, revestimientos de semillas, microencapsulaciones, absorción sistémica, cebos, marcas auriculares, bolos, nebulizadores, fumigantes, aerosoles, polvos finos y muchos otros. Una realización de un método de contacto implica un gránulo de fertilizante con estabilidad dimensional, varilla o comprimido que comprende una forma sólida de compuesto 1 o una composición de la invención. La Forma A polimorfa de compuesto 1 puede ser también impregnada en materiales para fabricar dispositivos de represión de invertebrados (por ejemplo, telas mosquiteras).

La Forma A polimorfa de Compuesto 1 es útil también en los tratamientos de semillas para proteger las semillas de plagas de invertebrados. En el contexto de la presente descripción y reivindicaciones, el tratamiento de una semilla significa poner en contacto la semilla con una cantidad biológicamente eficaz de Forma A polimorfa de compuesto 1 que es formulada normalmente en forma de una composición de la invención. Este tratamiento de las semillas protege la semilla de plagas de invertebrados en el terreno y generalmente puede proteger también las raíces y otras partes de las plantas en contacto con el terreno del desarrollo de los plantones de las semillas en germinación. El tratamiento puede proporcionar también la protección del follaje mediante la translocación del Compuesto 1 o un segundo ingrediente activo en la planta en desarrollo. Los tratamientos de semillas pueden ser aplicados a todos los tipos de semillas, incluidas aquellas a partir de las cuales germinarán plantas genéticamente transformadas para expresar características especializadas. Ejemplos representativos de plantas genéticamente transformadas incluyen las que expresan proteínas tóxicas para nematodos parásitos, como toxina de *Bacillus thuringiensis* o las que expresan resistencia a herbicidas como glifosato acetiltransferasa, que proporciona resistencia al glifosato.

Un método de tratamiento de semillas es mediante pulverización de polvo finos a la semilla con Forma A polimorfa de Compuesto 1 (es decir, en forma de composición formulada) antes de la siembra de las semillas. Las composiciones formuladas para el tratamiento de semillas comprenden generalmente un formador de películas o agente adhesivo. Por lo tanto, normalmente una composición de revestimiento de semillas de la presente invención comprende una cantidad biológicamente eficaz de Forma A polimorfa de Compuesto 1 y un formador de película o agente adhesivo. Las semillas pueden ser revestidas pulverizando un concentrado de suspensión fluido directamente a un lecho de caída de semillas y secando seguidamente las semillas. Alternativamente, otros tipos de formulación como polvos humedecidos, soluciones, suspo-emulsiones, concentrados emulsionables y emulsiones en agua pueden ser pulverizados sobre la semilla. Este procedimiento es particularmente útil para aplicar revestimientos de película sobre las semillas. Diversas máquinas y procedimientos de revestimiento están disponibles para el experto en la técnica. Los procedimientos adecuados incluyen los citados por P. Kosters et al., Seed Treatment: Progress and Prospects, 1994 BCPC Mongraph nº 57, y las referencias citadas en la misma.

La Forma A polimorfa de Compuesto 1 y sus composiciones, tanto solas como en combinación con otros insecticidas, nematocidas y fungicidas, son particularmente útiles en el tratamiento de semillas de cultivos que incluyen, pero sin limitación, maíz, sojas, algodón, cereales (por ejemplo, trigo, avena, cebada, centeno y arroz), patatas, verduras y colza para aceite.

Otros insecticidas o nematocidas con los que puede ser formulada la Forma A polimorfa de Compuesto 1 para proporcionar mezclas útiles en el tratamiento de semillas incluyen, pero sin limitación, abamectina, acetamiprid, acrinatrina, amitraz, avermectina, azadirachtina, bensultap, bifentrina, buprofezina, cadusafos, carbaril, carbofuran, cartap, clorantraniliprol, clorfenapir, clorpirifos, clotianidina, ciantraniliprol, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, gamma-cihalotrina, lambda-cihalotrina, cipermetrina, alfa-cipermetrina, zeta-cipermetrina, ciromazina, deltametrina, dieldrina, dinotefuran, diofenolan, emamectina, endosulfan, esfenvalerato, etiprol, etofenprox, etoxazol, fenotiocarb, fenoxicarb, fenvalerato, fipronil, flonicamid, flubendiamide, flufenoxuron, fluvalinato, formetanato, fostiazato, hexaflumuron, hidrametilnon, imidacloprid, indoxacarb, lufenuron, metaflumizona, metiocarb, metomil, metoprene, metoxifenozida, nitenpiram, nitiazina, novaluron, oxamil, pymetrozina, piretrina, piridaben, piridalil, piriproxifeno, ryanodina, spinetoram, spinosad, espirodiclofeno, espiromesifeno, espirotetramat, sulfoxaflor, tebufenozida, tetrametrina, tiacloprid, tiametoxam, tiodicarb, tiosultap-sodium, tralometrina, triazamato, triflumuron, delta-endotoxinas de *Bacillus thuringiensis*, todas las cepas de *Bacillus thuringiensis* y todas las cepas de virus *Nucleo polyhydrosis*.

Los fungicidas con los que se puede formular la Forma A polimorfa de Compuesto 1 para proporcionar mezclas útiles en el tratamiento de semillas incluyen, pero sin limitación, amisulbrom, azoxistrobina, boscalid, carbendazim, carboxina, cimoxanil, ciproconazol, difenoconazol, dimetomorf, fluazinam, fludioxonil, fluquinconazol, fluopicolide, fluoxastrobina, flutriafol, fluxapiroxad, ipconazol, iprodiona, metalaxil, mefenoxam, metconazol, myclobutanil, paclobutrazol, penflufeno, picoxistrobina, protioconazol, piraclostrobina, sedaxane, siltiofam, tebuconazol, tiabendazol, tiofanate-metilo, tiram, trifloxistrobin y triticonazol.

Las composiciones que comprenden Forma A polimorfa de Compuesto 1 útiles para el tratamiento de semillas pueden comprender adicionalmente bacterias y hongos que tienen la capacidad de proporcionar protección de los efectos perjudiciales de hongos o bacterias patógenos para las plantas y/o animales nacidos en el terreno como nematodos. La bacterias que exhiben propiedades nematocidas pueden incluir, pero sin limitación, *Bacillus firmus, Bacillus cereus, Bacillius subtiliis* y *Pasteuria penetrans.* Una cepa adecuada de *Bacillus firmus* es la cepa CNCM I-1582 (GB-126) que está disponible en el comercio como BioNem®. Una cepa adecuada de *Bacillus cereus* es la cepa NCMM I-1592. Ambas cepas de *Bacillus* se describen el documento US 6.406.690. Otras bacterias adecuadas que exhiben actividad nematocida son *B. amyloliquefaciens* IN937a y *B. subtilis* cepa GB03. Las bacterias que exhiben propiedades fungicidas pueden incluir, pero sin limitación la cepa *B. pumilus* GB34. Las especies fúngicas que exhiben propiedades nematocidas pueden incluir, pero sin limitación, *Myrothecium verrucaria, Paecilomyces lilacinus* y *Purpureocillium lilacinum.*

Los tratamientos de semillas pueden incluir también uno o más agentes nematocidas de origen natural como la proteína estimuladora denominada harpin que se aísla de ciertos agentes patógenos de plantas bacterianas como *Erwinia amylovora*. Un ejemplo es la tecnología de tratamiento de semillas Harpin-N-Tek disponible como N-Hibit® Gold CST.

Los tratamientos de semillas pueden incluir también una o más especies de bacterias nodulares de raíces de legumbres como la bacteria fijadora de nitrógeno crosimbiótica *Bradyrhizobium japonicum*. Estos inoculantes pueden incluir opcionalmente uno o más lipo-quitooligosacáridos (LCOs), que son factores nodulares (NOD) producidos por bacterias rizobias durante el inicio de la formación nodular en las raíces de legumbres. Por ejemplo, la tecnología de tratamiento de semullas marca Optimize® incorpora la tecnología LCO Promoter Technology® en combinación un inoculante.

Los tratamientos de semillas pueden incluir también una o más isoflavonas que pueden aumentar el nivel de colonización de raíces por hongos micorrizales. Los hongos micorrizales mejoran el crecimiento de las plantas aumentando la absorción de las raíces de nutrientes como agua, sulfatos, nitratos, fosfatos y metales. Ejemplos de isoflavonas incluyen, pero sin limitación, genisteína, biochanina A, formononetina, daidzeina, gliciteina, hesperetina, naringenina y pratenseina. La formononetina está disponible como ingrediente activo en productos inoculantes micorizales como PHC Colonize ® AG.

Los tratamientos de semillas pueden incluir también uno o más activadores de plantas que incluyen resistencia adquirida sistémica en plantas a continuación de contacto con un agente patógeno. Un agente de activador de plantas que induce estos mecanismos protectores es acibenlar-S-metilo.

La semilla tratada comprende normalmente una forma sólida de Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,1 g a 1 kg por 100 kg de semilla (es decir de aproximadamente 0,0001 a 1% en peso de semilla antes del tratamiento). Una suspensión fluida formulada para el tratamiento de semillas comprende normalmente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 70% del ingrediente activo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 30% de un adhesivo formador de película, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20% de un agente dispersante, de aproximadamente 0 a aproximadamente 5% de un espesante, de aproximadamente 0 a

aproximadamente 5% de un pigmento y/o colorante, de aproximadamente de 0 a aproximadamente 2% de un agente antiespumante, de 0 a aproximadamente 1% de un conservante y de 0 a aproximadamente 75% de un diluyente líquido volátil.

La Forma A polimorfa de Compuesto 1 puede ser incorporada en una composición de cebo que es consumida por una plaga de invertebrados o es usada con un dispositivo como una trampa, estación de cebo y similares. Esta composición de cebo puede estar en la forma de gránulos que comprenden (a) ingredientes activos, a saber, una cantidad biológicamente eficaz de Forma A polimorfa de compuesto 1 (b) uno o más materiales alimenticios; opcionalmente (c) un atractor y opcionalmente (d) uno o más humectantes. Son de destacar los gránulos o composiciones de cebos que comprenden entre aproximadamente 0,001-5% de ingredientes activos, aproximadamente 40-99% de material alimenticio y/o atractor y, opcionalmente, aproximadamente 0,05-10% de humectantes, que son eficaces para controlar plagas de invertebrados del terreno a tasas de aplicación muy bajas, particularmente a dosis de ingrediente activo que son letales por ingestión en lugar de por contacto directo. Algunos materiales alimenticios pueden funcionar como fuente de alimentos y como un atractor. Los materiales alimenticios incluyen hidratos de carbono, proteínas y lípidos. Ejemplos de materiales alimenticios con harina Vegetal, azúcar, almidón es, grasa animal, aceites vegetales, extractos de levaduras y sólidos lácteos. Ejemplos de atractores son aromas y sabores, como extractos de frutas o plantas, perfume u otro componente animal o vegetal, feromonas u otros agentes aue se conoce que atraen una plaga de invertebrados diana. Ejemplos de humectantes, es decir, agentes que retienen la humedad, son glicoles y otros polioles, glicerina y sorbitol. Es de destacar una composición de cebo (/y un método que utiliza esta composición de cebo) usada para reprimir al menos una plaga de invertebrados seleccionada entre el grupo que consiste en hormigas, termitas y cucarachas. Un dispositivo para reprimir una plaga de invertebrados puede comprender la presente composición de cebo y un alojamiento adaptado para recibir la composición de cebo, en que el alojamiento tiene al menos una abertura dimensionada para permitir que la plaga de invertebrados pase a través de la abertura de forma que la plaga de invertebrados pueda acceder a la composición de cebo desde un lugar fuera del alojamiento, y en que el alojamiento está además adaptado para ser colocado en un lugar o sus proximidades de capacidad potencial o actividad conocida para la plaga de invertebrados.

La Forma A polimorfa de compuesto 1 puede ser aplicada sin otros adyuvantes, pero lo más a menudo la aplicación será de una formulación que comprende uno o más ingredientes activos con vehículos, diluyentes y tensioactivos adecuados y posiblemente en combinación con un alimento, dependiendo del uso final contemplado. Un método de aplicación implica pulverizar una dispersión en agua o solución en aceite refinado de un compuesto dela presente invención. Las combinaciones con aceites de pulverización, concentraciones de aceites de pulverización, adhesivos de extensión, adyuvantes, otros disolventes y agentes sinérgicos como butóxido de piperonilo a menudo mejoran la eficacia del compuesto. Para usos no agrícolas estas pulverizaciones pueden ser aplicadas desde recipientes de pulverización como un bote, una botella u otro recipiente, por medio de una bomba o liberándolas desde un recipiente presurizado, por ejemplo, un bote de pulverización de aerosol presurizado. Estas composiciones de pulverización pueden adoptar diversas formas, por ejemplo, pulverizaciones, nebulizaciones, espumas, humos o vahos. Estas composiciones de pulverización, por tanto, pueden comprender adicionalmente propelentes, agentes espumantes, etc. en la medida necesaria para la aplicación. Es de destacar una composición de pulverización que comprende una cantidad biológicamente eficaz de un compuesto o una composición de la presente invención y un vehículo. Una realización de esta composición de pulverización comprende una cantidad biológicamente eficaz de un compuesto o una composición de la presente invención y un propelente. Propelentes representativos incluyen, pero sin limitación, metano, etano, propano, butano, isobutano, buteno, pentano, isopentano, neopentano, penteno, hidrofluorocarburos, clorufluorocarburos, dimetil-éter y mezclas de los que anteceden. Es de destacar una composición de pulverización (y un método que utiliza esta composición de pulverización suministrada desde un recipiente de pulverización) usada para reprimir al menos una plaga de invertebrados seleccionada entre el grupo que consiste en mosquitos, moscas negras, moscas de establo, moscas de venado, moscas de caballos, avispas, avispas amarillas, moscardones, garrapatas, arañas, hormigas, mosquitos y similares, incluidos de forma individual o en combinaciones.

Los usos no agrícolas se refieren a la represión de plagas de invertebrados en las zonas distintas de los ampos de cultivo de plantas. Los usos no agrícolas de los presentes compuestos y composiciones incluyen la represión de plagas de invertebrados en granos almacenados, guisantes y otros alimentos y en materias textiles como ropa y alfombras. Los usos no agrícolas de los presentes compuestos y composiciones incluyen también la represión de plagas de invertebrados en plantas ornamentales, bosques, en jardines, arcenes de carreteras y pasos de vías de tren y sobre hierbas como céspedes, campos de golf y pastos. Los usos no agrícolas de los presentes compuestos y composiciones incluyen también la represión de plagas de invertebrados en casas y otros edificios que pueden estar ocupados por seres humanos y/o animales de compañía, granja, rancho, zoo u otros Los usos no agrícolas de los presentes compuestos y composiciones incluyen también la represión de plagas como termitas que pueden deteriorar la madera u otros materiales estructurales usados en edificios.

La Forma A polimorfa de compuesto 1 es adecuada también para el tratamiento de un material de propagación de platas distintas de la semilla, como frutas, tubérculos o plantones. El material de propagación puede ser tratado con los compuestos antes de la plantación, o los compuestos pueden ser aplicados al sitio de plantación cuando el material de propagación está siendo plantado.

Para aplicaciones agrícolas, la tasa de aplicación requerida para launa represión eficaz (es decir, "cantidad biológicamente eficaz") dependerá de factores como la especie de invertebrado que va a ser reprimido, el ciclo vital de la plaga, la fase vital, su tamaño ubicación, tiempo del año, cultivo o animal hospedante, comportamiento de alimentación, comportamiento de apareamiento, humedad ambiental, temperatura y similares. Bajo circunstancias normales, son suficientes tasas de aplicación de aproximadamente 0,01 a 2 kg de ingredientes activos por hectárea para reprimir plagas en ecosistemas agrícolas, pero puede ser suficiente una cantidad pequeña de 0,0001 kg/hectárea o puede ser necesaria tanta como 8 kg/hectárea. Para aplicaciones no agrícolas, las tasas de uso eficaces variarán en el intervalo de aproximadamente 1,0 a 50 mg/metro cuadrado, pero puede ser suficiente una cantidad pequeña de 0,1 mg/metro cuadrado o puede ser necesaria una cantidad grande de 150 mg/metro cuadrado. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la cantidad biológicamente eficaz necesaria para el nivel deseado de represión de la plaga de invertebrados.

REIVINDICACIONES

1. Un polimorfo de sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxi-9-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]piridimidinio denominado Forma A, caracterizado por un modelo de difracción de rayos X Cu(Kα1) de polvo a temperatura ambiente que tiene al menos las posiciones de reflexión 2θ

2θ	2θ
8,036	23,092
9,592	24,027
13,719	24,481
14,453	29,743
17,07	31,831

2. Un método para preparar la Forma A polimorfa de la reivindicación 1, que comprende formar una suspensión con un disolvente de una o más formas sólidas de sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxi-9-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]piridimidinio seleccionadas entre el grupo de

(i) un polimorfo de sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxi-9-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]piridimidinio denominado Forma B, caracterizado por un modelo de difracción de rayos X Cu(Kα1) de polvo a temperatura ambiente que tiene al menos las posiciones de reflexión 2θ

2θ	2θ
6,654	21,225
9,41	22,012
10,983	25,638
11,986	28,545
15,513	40,244

(ii) formas amorfas de sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxi-9-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]piridimidinio y

(iii) una mezcla de (i) y/o (ii) con Forma A;

y mantener la suspensión y, opcionalmente, si es necesario, añadir cristales simientes de Forma A polimorfa de la reivindicación 1 a la suspensión y/o agitar y calentar la suspensión a una temperatura entre 30ºC y el punto de ebullición del disolvente, mientras las formas sólidas de sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxi-9-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]piridimidinio se convierten en Forma A polimorfa.

3. El método de la reivindicación 2, en el que las formas sólidas de sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxi-9-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]piridimidinio comprenden forma B polimorfa.

4. El método de la reivindicación 2 ó 3, en el que la suspensión es agitada.

5. El método de la reivindicación 2 ó 3, en que el disolvente comprende uno o más de agua, un éster C_4-C_8, un alcanol C_2-C_4, una cetona C_3-C_8, un éter C_4-C_8, un nitrilo C_2-C_7 o un hidrocarburo aromático C_7-C_9.

6. El método de la reivindicación 5, en el que el disolvente comprende uno o más de agua, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo o tolueno.

7. Un método para preparar la Forma A polimorfa de la reivindicación 1, que comprende

(A) poner en contacto dicloruro de 2-(3,5-diclorofenil)propanodioilo y N-[(2-cloro-5-tiazoil)metil]-3-metil-2-piridinamina en presencia de un primer disolvente para formar una mezcla de reacción que contiene una forma sólida intermedia de sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxi-9-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]piridimidinio,

(B) opcionalmente, separar la forma sólida intermedia de sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxi-9-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]piridimidinio, y

(C) poner en contacto la forma sólida intermedia de sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxi-9-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]piridimidinio con un segundo disolvente y opcionalmente, si es necesario, poner el contacto la forma sólida intermedia de sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxi-9-

metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]piridimidinio con cristales simientes de Forma A polimorfa de la reivindicación 1 y/o calentar a una temperatura entre 30ºC y el punto de ebullición del segundo disolvente, para convertir la forma sólida intermedia en la Forma A polimorfa de la reivindicación 1.

8. El método de la reivindicación 7, en el que la forma sólida intermedia de sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxi-9-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]piridimidinio es Forma B de la reivindicación 2.

9. El método de las reivindicaciones 7 ó 8, en el que el primero y segundo disolvente comprenden tolueno y el segundo disolvente es calentado a una temperatura entre 90ºC y 110ºC.

10. Un método para preparar la Forma A polimorfa de la reivindicación 1, que comprende poner en contacto dicloruro de 2-(3,5-diclorofenil)propanodioilo y N-[(2-cloro-5-tiazoil)metil]-3-metil-2-piridinamina en presencia de un disolvente opcionalmente calentado a una temperatura entre 30ºC y el punto de ebullición del disolvente para formar una mezcla de reacción que contiene Forma A polimorfa de sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxi-9-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]piridimidinio.

11. El método de la reivindicación 10, en el que el disolvente comprende diclorometano.

12. Una composición para reprimir plagas de invertebrados, que comprende (a) la Forma A polimorfa de la reivindicación 1 y (b) al menos un componente adicional seleccionado entre el grupo que consiste en tensioactivos, diluyentes sólidos y vehículos líquidos.

13. Una composición para reprimir plagas de invertebrados, que comprende (a) la Forma A polimorfa de la reivindicación 1 y (b) al menos otro nematocida, insecticida o fungicida.

14. Un método pare reprimir plagas de invertebrados, que comprende aplicar a la planta o semilla, o al entorno de la planta o semilla, una cantidad biológicamente eficaz de sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-(3,5-diclorofenil)-2-hidroxi-9-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]piridimidinio que comprende la Forma A polimorfa de la reivindicación 1.

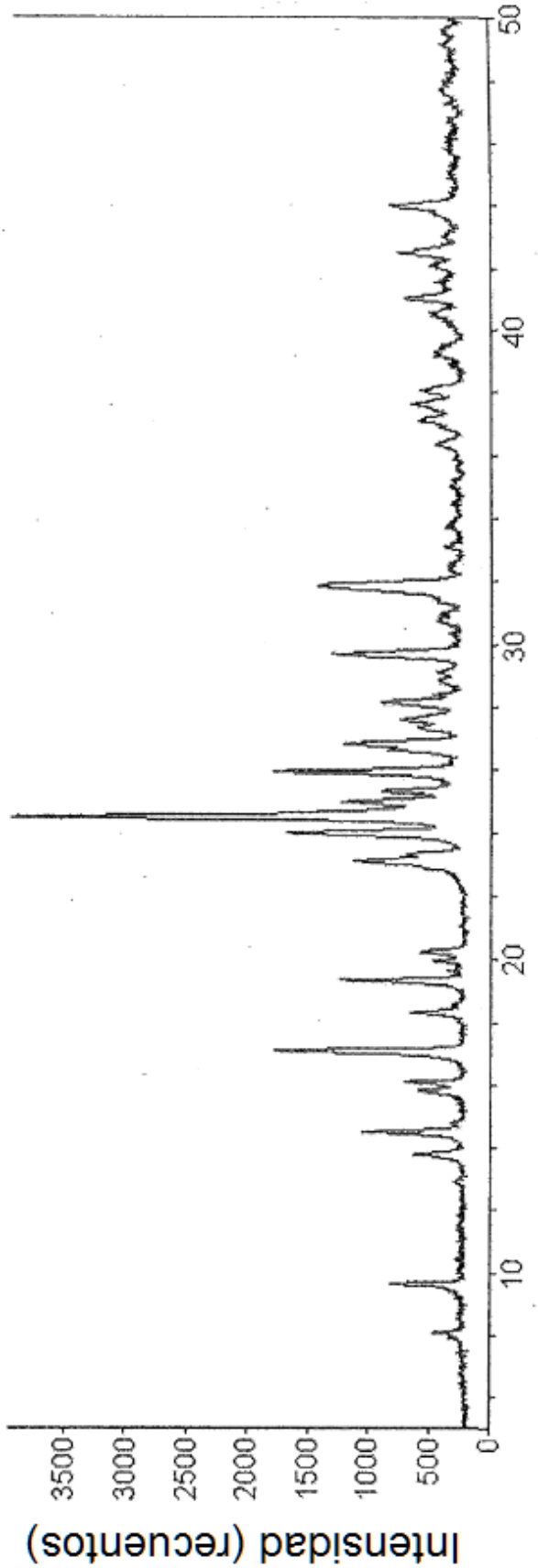

Intensidad (recuentos)
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
10
20
30
40
50
Dos-teta (grados)

FIG. 1A

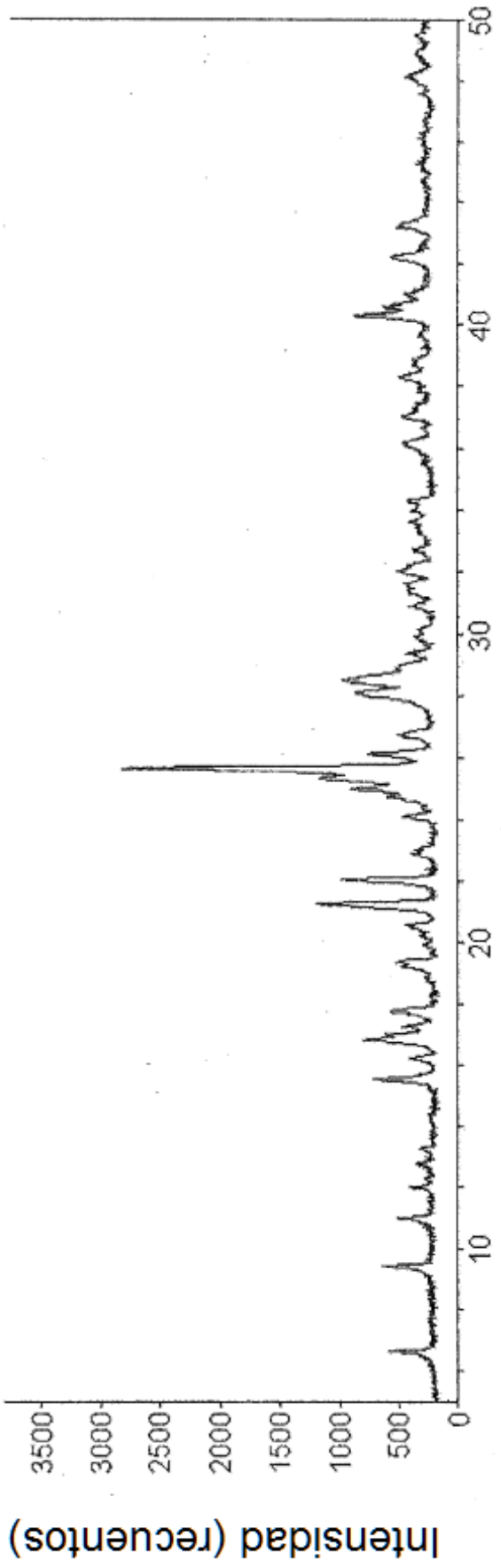

Intensidad (recuentos)
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
10
20
30
40
50
Dos-teta (grados)

FIG. 1B