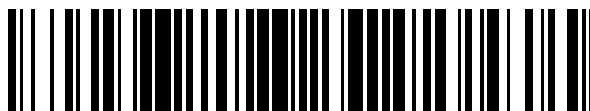


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 305**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A01N 43/713 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2011** **E 15171321 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017** **EP 2955176**

54 Título: **Composición que contiene modificación B cristalina de (3-cloropiridin-2-il)-N-[4-ciano-2-metil-6-(metilcarbamoil)fenil]-3-([5-(trifluorometil)-2H-tetrazol-2-il]metil)-1H-pirazol-5-carboxamida y su uso**

30 Prioridad:

15.06.2010 EP 10166059

15.06.2010 US 354920 P

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

21.03.2018

73 Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)

Alfred Nobel Strasse 10
40789 Monheim am Rhein, DE

72 Inventor/es:

PAZENOK, DR. SERGI;
LUI, DR. NORBERT;
VOLZ, DR. FRANZ;
OLENIK, DR. BRITTA;
FUNKE, DR. CHRISTIAN;
FISCHER, DR. RÜDIGER;
GAERTZEN, DR. OLIVER;
HINZ, MARTIN-HOLGER y
NEEFF ARND

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

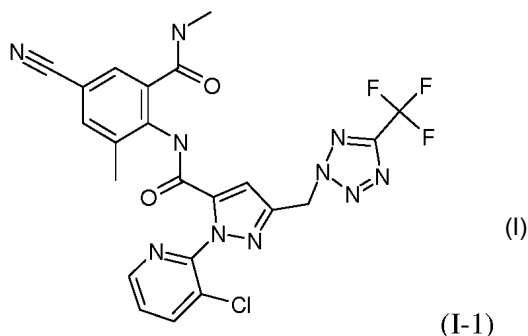
ES 2 660 305 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición que contiene modificación B cristalina de (3-cloropiridin-2-il)-N-[4-ciano-2-metil-6-(metilcarbamoyl)fenil]-3-([5-(trifluorometil)-2H-tetrazol-2-il]metil)-1H-pirazol-5-carboxamida y su uso

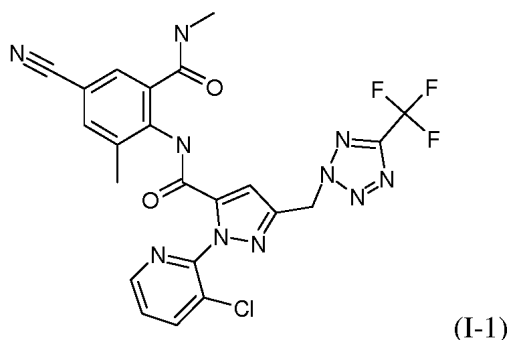
La presente invención se refiere a una composición agroquímica que comprende una modificación B cristalina del compuesto de fórmula (I-1) así como, adicionalmente, al menos un excipiente.



La bibliografía ha establecido ya que, por ejemplo, la alquilación de los alquiltetrazoles con, por ejemplo, yoduros de alquilo da normalmente como resultado una mezcla de diferentes regioisómeros. Además, la composición de la mezcla depende considerablemente de los sustituyentes correspondientes en el anillo de tetrazol. Por ejemplo, William P. Norris, en *J. Org. Chem.*, 1962, 27 (9), 3248-3251, establece que la alquilación de 5-trifluorometiltetrazol con yoduro de metilo da lugar a una mezcla de ambos regioisómeros en una proporción de 6:1. La alquilación de alquiltetrazoles da como resultado, en contraste, usualmente a tetrazoles sustituidos en posición 1 (véase R-A. Henry *et al.*, JACS, 76, 923 (1954)). Se sabe asimismo que la aparición de ingredientes activos en polimorfos cristalinos diferentes (polimorfismo) resulta transcendental tanto para la elaboración de procedimientos de preparación como para el desarrollo de formulaciones. De esta manera, los diferentes polimorfos cristalinos de un compuesto químico, además de en apariencia (hábito cristalino) y dureza, también difieren en numerosas propiedades fisicoquímicas adicionales. Las diferencias con respecto a estabilidad, filtrabilidad, solubilidad, higroscopicidad, punto de fusión, densidad sólida y fluidez pueden ejercer una influencia considerable en la calidad y eficacia de los agentes de tratamiento de cultivos. No ha sido posible hasta la fecha pronosticar la aparición ni el número de polimorfos cristalinos, incluyendo las propiedades fisicoquímicas de los mismos. En particular, la estabilidad termodinámica y también el comportamiento diferente después de la administración a organismos vivos no se pueden determinar con antelación.

Además, el objetivo de la presente invención es proporcionar una composición agroquímica establenovedosa que comprende una modificación cristalina de un derivado de diamida de ácido antranílico.

De acuerdo con la presente invención, el objetivo se resolvió por una composición agroquímica que comprende la modificación B cristalina del compuesto de fórmula (I-1)



caracterizado porque su difractograma en polvo de rayos X durante el uso de radiación de Cu K α presenta al menos los siguientes reflexiones:

2 teta°
5,7
6,4
11,4

(continuación)

2 teta/°
17,6
18,9
21,1
23,2
23,4
23,5
25,2

conteniendo la composición agroquímica adicionalmente al menos un excipiente seleccionado de expansores, disolventes y/o sustancias portadoras sólidas y/o sustancias tensioactivas.

- 5 Los compuestos pueden estar presentes opcionalmente como mezclas de diferentes formas isómeras posibles, especialmente de estereoisómeros, por ejemplo, isómeros E y Z, isómeros treo y eritro, e isómeros ópticos, pero también si es apropiado de tautómeros. Se reivindican tanto los isómeros E y Z como los isómeros treo y eritro y también los isómeros ópticos, cualesquiera mezclas de estos isómeros y también las posibles formas tautoméricas.
- 10 El compuesto de la fórmula (1-1) se conoce a partir del documento WO2010/069502. Hasta la fecha, solamente se conocía una forma cristalina del compuesto (3-cloropiridin-2-il)-N-[4-ciano-2-metil-6-(metilcarbamoil)fenil]-3-[[5-(trifluorometil)-2H-tetrazol-2-il]metil]-1H-pirazol-5-carboxamida de la fórmula (1-1), que se denomina de ahora en adelante como polimorfo A. El polimorfo A tiene un difractograma en polvo de rayos X, un espectro de Raman y un espectro de IR característicos (Tab. 1-2, Figs. 2, 3, 5). Este polimorfo cristalino es termodinámicamente metaestable y se obtiene en forma de cristales similares a bloques.
- 15 La modificación B cristalina está caracterizada porque tiene un difractograma en polvo de rayos X con las reflexiones (2 teta) especificadas en la Tabla 1. El difractograma en polvo de rayos X del polimorfo cristalino B se reproduce también en la Figura 1. Las señales más intensas (2 teta) del difractograma en polvo de rayos X del polimorfo cristalino B están, por lo tanto, a 5,7 °, 6,4 °, 11,4 °, 17,6 °, 18,9 °, 21,1 °, 23,2 °, 23,4 °, 23,5 ° y 25,2 ° (en cada caso $\pm 0,2^\circ$).
- 20 Todos los datos de difracción en polvo de rayos X del polimorfo B se obtuvieron con los siguientes parámetros de adquisición:

Tipo de difractor:	PANalytic X'Pert PRO
Material de ánodo:	Cu
Longitud de onda:	1,54060
Modo de barrido:	Transmisión
Tipo barrido:	2 teta: omega
Intervalo de 2 teta:	$\pm 0,2^\circ$

- 25 El polimorfo cristalino conocido A del compuesto de la fórmula (1) está caracterizado porque tiene un difractograma en polvo de rayos X con las reflexiones (2 teta) especificadas en la siguiente Tabla 1. El difractograma en polvo de rayos X del polimorfo cristalino A se reproduce también en la Figura 2.

Todos los datos de difracción en polvo de rayos X del polimorfo A se obtuvieron asimismo con los siguientes parámetros de adquisición:

Tipo de difractor:	PANalytic X'Pert PRO
Material de ánodo:	Cu
Longitud de onda:	1,54060
Modo de barrido:	Transmisión
Tipo barrido:	2 teta: omega
Intervalo de 2 teta:	$\pm 0,2^\circ$

- 30 El polimorfo B cristalino de la invención del compuesto de fórmula (1-1) puede caracterizarse también por espectroscopía de IR y por espectroscopía de Raman. Los espectros de Raman y los espectros de IR correspondientes se reproducen en las Figuras 4 y 6.

Los espectros de IR y de Raman contienen las siguientes bandas de polimorfos cristalinos A y B, que se enumeran en la Tabla 2.

Ejemplos de preparación

Los ejemplos de preparación que siguen ilustran la invención sin restringirla.

Ejemplo 1

Mezcla de isómeros de 5-(3-cloropiridin-2-il)-3-[[5-(trifluorometil)-2H-tetrazol-2-il]metil]ciclopenta-1,3-dieno-1-carboxilato de metilo (isómero principal) y 5-(3-cloropiridin-2-il)-3-[[5-(trifluorometil)-1H-tetrazol-2-il]metil]ciclopenta-1,3-dieno-1-carboxilato de metilo (componente secundario)

2,86 g (0,01 mol) de 3-(clorometil)-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo y 1,6 g de 5-(trifluorometil)tetrazol-2-uro de sodio y 0,15 g de KI en 50 ml de acetona se calentaron a 56 °C durante 9 h. Las sales se separaron por filtración y la acetona se retiró a vacío. Esto dio 4,59 g del producto como una mezcla 9:1 de los dos isómeros.

Caracterización analítica

Isómero principal

RMN de ¹H (CD₃CN) δ: 8,52 (1H, d); 7,95 (1H, d), 7,45 (1H, dd); 7,10 (1H, s); 6,05 (2H, s); 3,75 (3H, s) ppm.
RMN de ¹⁹F -64,05 ppm.

Componente secundario

RMN de ¹⁹F -61,46 ppm.
RMN de ¹H (CD₃CN) δ: 8,50 (1H, d); 7,90 (1H, d), 7,45 (1H, dd); 6,95 (1H, s); 5,80 (2H, s); 3,70 (3H, s) ppm.

Ejemplo 2

Ácido 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-[[5-(trifluorometil)-2H-tetrazol-2-il]metil]-1H-pirazol-5-carboxílico (isómero principal) y ácido 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-[5-(trifluorometil)-1H-tetrazol-1-il]-1H-pirazol-5-carboxílico (componente secundario)

Se disolvieron 4,59 g de la mezcla del ejemplo 1 en 40 ml de metanol y se añadieron 2 g de NaOH como una solución al 10 % en agua. La mezcla se agitó a TA durante 3 horas.

Se añadió HCl al 10 % con el fin de ajustar el pH de la solución a 3 y el producto se extrajo con éter metil-terc-butílico. Después de la eliminación del disolvente, el residuo (4 g) se hace reaccionar posteriormente sin purificación.

Caracterización analítica del isómero principal al 90 %

RMN de ¹H (CD₃CN) δ: 13,5 (s.a.); 8,52 (1H, d); 8,2 (1H, d); 7,6 (1H, dd); 7,2 (1H, s); 6,25 (2H, s) ppm.
RMN de ¹⁹F 64,25 ppm.

Ejemplo 3

Mezcla de isómeros de 1-(3-cloropiridin-2-il)-N-[4-ciano-2-metil-6-(metilcarbamoil)fenil]-3-[[5-(trifluorometil)-2H-tetrazol-2-il]metil]-1H-pirazol-5-carboxamida (isómero principal) y 1-(3-cloropiridin-2-il)-N-[4-ciano-2-metil-6-(metilcarbamoil)fenil]-3-[5-(trifluorometil)-1H-tetrazol-1-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (componente secundario) en una proporción de 94:6.

Se cargaron inicialmente 10 g de ácido 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-[[5-(trifluorometil)-2H-tetrazol-2-il]metil]-1H-pirazol-5-carboxílico y ácido 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-[5-(trifluorometil)-1H-tetrazol-1-il]-1H-pirazol-5-carboxílico como una mezcla 90:10 en 40 ml de dimetilacetamida. Se añadieron 4,75 g de 2-amino-5-ciano-N,3-dimetilbenzamida, 7,2 g de 2,6-dimetilpiridina y 3,9 g de cloruro de mesilo y la mezcla se calentó a 50 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta 20 °C y se añadieron 100 ml de agua. Después de aproximadamente 1 hora, el precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. Esto da 12,1 g del producto (rendimiento al 93 %) con una proporción de isómeros de 94:6 y una pureza del 95-96 %.

Caracterización analítica**94 % de isómero principal**

H/C	δH/ppm	Mult.	Número relativo de H	δC/ppm	Mult.	Número relativo de C
1	-	-	-	118,7	Q	1
2	-	-	-	156,1	Q	1
3	6,34	S	2	51,3	T	1

ES 2 660 305 T3

(continuación)

H/C	$\delta H/ppm$	Mult.	Número relativo de H	$\delta C/ppm$	Mult.	Número relativo de C
4	-	-	-	145,6	S	1
5	7,40	S	1	108,5	D	1
6	-	-	-	138,8	S	1
7	-	-	-	156,3	S	1
8	10,55	S	1	-	-	-
9	-	-	-	137,6	S	1
10	-	-	-	138,7	S	1
11	-	-	-	166,2	S	1
12	8,38	Q	1	-	-	-
13	2,66	D	3	26,3	Q	1
14	7,75	D	1	129,7	D	1
15	-	-	-	109,4	S	1
16	-	-	-	118,3	S	1
17	7,87	D	1	135,2	D	1
18	-	-	-	138,0	S	1
19	2,20	S	3	18,0	Q	1
20	-	-	-	149,1	S	1
21	-	-	-	128,0	S	1
22	8,16	DD	1	139,4	D	1
23	7,60	DD	1	126,7	D	1
24	8,48	DD	1	147,3	D	1

Componente secundario

H/C	$\delta H/ppm$	Mult.	Número relativo de H	$\delta C/ppm$	Mult.	Número relativo de C
1	-	-	-	118,1	Q	1
2	-	-	-	145,9	Q	1
3	6,11	S	2	47,0	T	1
4	-	-	-	145,9	S	1
5	7,35	S	1	107,7	D	1
6	-	-	-	138,8	S	1
7	-	-	-	156,2	S	1
8	10,54	S	1	-	-	-
9	-	-	-	137,6	S	1
10	-	-	-	135,2	S	1
11	-	-	-	166,2	S	1
12	8,37	Q	1	-	-	-
13	2,66	D	3	26,3	Q	1
14	7,75	D	1	129,7	D	1
15	-	-	-	109,3	S	1
16	-	-	-	118,3	S	1
17	7,87	D	1	135,4	D	1
18	-	-	-	138,0	S	1
19	2,19	S	3	17,9	Q	1
20	-	-	-	149,1	S	1
21	-	-	-	128,1	S	1

(continuación)

H/C	δ H/ppm	Mult.	Número relativo de H	δ C/ppm	Mult.	Número relativo de C
22	8,14	DD	1	139,4	D	1
23	7,58	DD	1	126,7	D	1
24	8,47	DD	1	147,2	D	1

Ejemplo 4

Ácido 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-[[5-(trifluorometil)-2H-tetrazol-2-il]metil]-1H-pirazol-5-carboxílico (isómero principal) y ácido 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-[5-(trifluorometil)-1H-tetrazol-1-il]-1H-pirazol-5-carboxílico (componente secundario)

Se calentaron 105 g (0,36 mol) de 3-(clorometil)-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo con una pureza del 98 %, **204** g (0,384 mol) de 5-(trifluorometil)tetrazol-2-uro de sodio (solución al 30 % en acetona) y 24 g (0,144 mol) de KI en 680 ml de acetona a 56 °C durante 10 horas. Las sales se separaron por filtración y la acetona se retiró a vacío. El producto (aceite) se incorporó en 300 ml de tolueno y la solución se lavó con 100 ml de agua. La solución toluénica se agitó después con 170 g de solución al 10 % de NaOH a 40 °C durante 6 horas. La fase orgánica se retiró y la fase acuosa se ajustó gradualmente a pH 3 con HCl al 10 %. El producto precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. Esto dio 118 g (rendimiento del 85 %) del producto con una pureza en % p/p del 97,3 %. Proporción de regioisómeros 94:6.

La presente invención se refiere adicionalmente a formulaciones y a formas de uso preparadas de las mismas como agentes fitosanitarios y/o como pesticidas, por ejemplo caldos de empapamiento, de goteo y de pulverización. En algunos casos, las formas de uso comprenden agentes de protección de cultivos adicionales y/o pesticidas y/o coadyuvantes que mejoran la acción, tales como promotores de la penetración, por ejemplo, aceites vegetales, por ejemplo aceite de colza, aceite de girasol, aceites minerales, por ejemplo aceites de parafinas, ésteres de alquilo de ácidos grasos vegetales, por ejemplo éster metílico de aceite de colza o éster metílico de aceite de soja, o alcoxilatos de alanol y/o agentes diseminadores, por ejemplo alquilsiloxanos y/o sales, por ejemplo sales orgánicas o inorgánicas de amonio o de fosfonio, por ejemplo sulfato de amonio o hidrogenofosfato de diamonio y/o promotores de la retención, por ejemplo polímeros de sulfosuccinato de dioctilo o de hidroxipropil goma guar y/o humectantes, por ejemplo glicerol y/o fertilizantes, por ejemplo fertilizantes que contienen amonio, potasio o fósforo.

Las formulaciones habituales relacionadas con la presente invención son, por ejemplo, concentrados en suspensión (SC, SE, FS, OD), gránulos dispersables en agua (WG) y gránulos (GR); estos y otros tipos de formulación posibles se describen, por ejemplo, por el documento *Crop Life International* y en *Pesticide Specifications, Manual on development and use of FAO and WHO specifications for pesticides, FAO Plant Production and Protection Papers – 173*, preparado por la FAO/WHO Joint Meeting on Pesticide Specifications, 2004, ISBN: 9251048576. Las formulaciones comprenden opcionalmente, además de uno o más ingredientes activos de acuerdo con la invención, otros ingredientes activos agroquímicos.

Son preferentemente formulaciones o formas de uso que comprenden sustancias auxiliares, por ejemplo diluyentes, disolventes, promotores de la espontaneidad, vehículos, emulsionantes, dispersantes, protectores contra las heladas, biocidas, espesantes y/o sustancias auxiliares adicionales, por ejemplo coadyuvantes. Un coadyuvante en este contexto es un componente que mejora el efecto biológico de la formulación, sin que el componente por sí mismo tenga un efecto biológico. Ejemplos de coadyuvantes son agentes que promueven la retención, la diseminación, la unión a la superficie de la hoja o la penetración.

Estas formulaciones se preparan en una manera conocida, por ejemplo mezclando los ingredientes activos con sustancias auxiliares, por ejemplo expansores, disolventes y/o vehículos sólidos y/o sustancias auxiliares adicionales, por ejemplo tensioactivos. Las formulaciones se preparan en dispositivos adecuados o antes o durante la aplicación.

Las sustancias auxiliares usadas pueden ser sustancias adecuadas impartiendo propiedades especiales, tales como ciertas propiedades físicas, técnicas y/o biológicas, para la formulación del ingrediente activo, o para las formas de uso preparadas a partir de estas formulaciones (por ejemplo agentes de protección de cultivos listos para su uso tales como caldos de pulverización o productos de recubrimiento de semillas).

Diluyentes adecuados son, por ejemplo, agua, líquidos químicos orgánicos polares y no polares, por ejemplo de las clases de los hidrocarburos aromáticos y no aromáticos (tales como parafinas, alquilbencenos, alquilnaftalinas, clorobencenos), de los alcoholes y polioles (que pueden, si fuera apropiado, estar sustituidos, eterificados y/o esterificados), de las cetonas (tales como acetona, ciclohexanona), ésteres (incluidos grasas y aceites) y (poli)éteres; de las aminas, amidas, lactamas (como la N-alquilpirrolidona) y lactonas, no sustituidas o sustituidas, de las sulfonas y sulfóxidos (tales como sulfóxido de dimetilo).

Si el diluyente usado es agua, también se pueden usar como disolventes auxiliares, por ejemplo, disolventes orgánicos. Disolventes líquidos útiles son esencialmente: compuestos aromáticos, tales como xileno, tolueno o alquilnaftalenos, compuestos aromáticos clorados o hidrocarburos alifáticos clorados, tales como clorobenzenos, cloroetilenos o cloruro de metileno, hidrocarburos alifáticos, tales como ciclohexano o parafinas, por ejemplo, fracciones de petróleo, aceites minerales y vegetales, alcoholes tales como butanol o glicol y sus éteres y ésteres, cetonas, tales como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona o ciclohexanona, disolventes fuertemente polares, tales como dimetilformamida y dimetilsulfóxido, y también agua.

En principio es posible usar todos los vehículos adecuados. Vehículos útiles incluyen especialmente: por ejemplo sales de amonio y minerales triturados naturales tales como caolines, arcillas, talco, creta, cuarzo, atapulgita, montmorillonita o tierra de diatomeas y minerales triturados sintéticos tales como ácido silícico finamente dividido, óxido de aluminio y silicatos naturales y sintéticos, resinas, ceras y/o fertilizantes sólidos. De forma análoga, se pueden usar mezclas de tales vehículos. Vehículos útiles para gránulos incluyen: por ejemplo, rocas naturales machacadas y fraccionadas tales como calcita, mármol, piedra pómez, sepiolita, dolomita y gránulos sintéticos de harinas inorgánicas y orgánicas y también gránulos de material orgánico tales como serrín, papel, cáscaras de coco, mazorcas de maíz y pedúnculos de tabaco.

Ejemplos de emulsionantes y/o formadores de espuma, dispersantes o agentes humectantes con propiedades iónicas o no iónicas, o mezclas de estas sustancias tensioactivas, son sales de ácido poliacrílico, sales de ácido lignosulfónico, sales de ácido fenolsulfónico o de ácido naftalensulfónico, policondensados de óxido de etileno con alcoholes grasos o con ácidos grasos o con aminas grasas, con fenoles sustituidos (preferentemente alquilfenoles o arilfenoles), sales de ésteres sulfosuccínicos, derivados de taurina (preferentemente tauratos de alquilo), ésteres de ácidos fosfóricos de alcoholes o fenoles polietoxilados, ésteres de ácidos grasos de polioles y derivados de los compuestos que contienen sulfatos, sulfonatos y fosfatos, por ejemplo alquilarilpoliglicoléteres, alquilsulfonatos, alquilsulfatos, arilsulfonatos, hidrolizados de proteínas, lejías de lignosulfito y metilcelulosa. La presencia de un tensioactivo es ventajosa cuando uno de los principios activos y/o uno de los vehículos inertes es insoluble en agua y cuando la aplicación se lleva a cabo en agua.

Sustancias auxiliares adicionales que pueden estar presentes en las formulaciones y las formas de uso derivadas de ellas incluyen colorantes tales como pigmentos inorgánicos, por ejemplo, óxido de hierro, óxido de titanio y azul de Prusia y colorantes orgánicos tales como colorantes de alizarina, colorantes azo y colorantes de ftalocianina metálicas y colorantes alimentarios y micronutrientes tales como sales de hierro, manganeso, boro, cobre, cobalto, molibdeno y cinc.

Componentes adicionales pueden ser estabilizantes, tales como crioestabilizantes, conservantes, antioxidantes, fotoestabilizantes u otros agentes que mejoran la estabilidad química y/o física. Pueden estar presentes también formadores de espuma o antiespumantes.

Las formulaciones y las formas de uso derivadas de las mismas pueden comprender también, como auxiliares adicionales, agentes de adherencia, tales como carboximetilcelulosa, polímeros naturales y sintéticos en forma de polvos, gránulos o látex, tales como goma arábiga, poli(alcohol vinílico), poli(acetato de vinilo) y también fosfolípidos naturales tales como cefalinas y lecitinas y fosfolípidos sintéticos. Sustancias auxiliares adicionales pueden ser aceites minerales y vegetales.

Si es apropiado, las formulaciones y las formas de uso derivadas de las mismas pueden comprender también sustancias auxiliares adicionales. Ejemplos de tales aditivos incluyen fragancias, coloides protectores, aglutinantes, adhesivos, espesantes, agentes tixotrópicos, promotores de la penetración, promotores de la retención, estabilizadores, secuestrantes, agentes formadores de complejos, humectantes, agentes diseminadores. En general, los principios activos se pueden combinar con cualquier aditivo sólido o líquido usado comúnmente para fines de formulación.

Los promotores de la retención útiles incluyen todas aquellas sustancias que reducen la tensión superficial dinámica, por ejemplo sulfosuccinato de dioctilo, o que incrementan la viscoelasticidad, por ejemplo polímeros de hidroxipropil goma guar.

Los promotores de la penetración útiles en el presente contexto son todas aquellas sustancias que se usan normalmente mejorando la penetración de ingredientes activos agroquímicos en plantas. Los promotores de la penetración se definen en este contexto por que penetran desde un caldo de pulverización (generalmente acuoso) y/o desde un recubrimiento de pulverización en la cutícula de la planta y por que pueden aumentar de este modo la movilidad de ingredientes activos en la cutícula. El procedimiento descrito en la bibliografía (Baur *et al.*, 1997, *Pesticide Science* 51, 131-152) puede usarse determinando esta propiedad. Los ejemplos incluyen alcoxilatos de alcoholes tales como etoxilado graso de coco (10) o etoxilado de isotridecilo (12), ésteres de ácidos grasos, por ejemplo éster metílico de aceite de colza o éster metílico de aceite de soja, alcoxilados de aminas grasos, por ejemplo etoxilato de amina de sebo (15) o sales de amonio y/o sales de fosfonio, por ejemplo sulfato de amonio o hidrogenofosfato de diamonio.

Las formulaciones preferentemente comprenden entre el 0,00000001 % y el 98 % en peso de ingrediente activo o, más preferentemente, entre el 0,01 % y el 95 % en peso de ingrediente activo, más preferentemente entre el 0,5 % y el 90 % en peso de ingrediente activo, basado en el peso de la formulación.

5 El contenido del ingrediente activo de las formas de uso (agentes fitosanitarios) preparadas a partir de las formulaciones puede variar dentro de límites amplios. La concentración de ingrediente activo de las formas de uso puede estar normalmente entre el 0,00000001 % y el 95 % en peso de ingrediente activo, preferentemente entre el 0,00001 % y el 1 % en peso, basado en el peso de la forma de uso. La aplicación se lleva a cabo de una forma habitual apropiada para las formas de uso.

10 Los ejemplos que siguen ilustran la invención sin restringirla. Se prefieren en particular los sistemas disolventes usados en los ejemplos que siguen. El compuesto de acuerdo con la invención de la fórmula (1-1) se formuló en tres recetas de formulación diferentes con tres concentraciones diferentes dando concentrados de suspensión basados en agua (ejemplos de formulación 1, 2 y 3). A este respecto, el compuesto de la fórmula (1-1) como ingrediente activo se usó tanto en la forma A como en la forma B. Posteriormente, los concentrados de suspensión producidos se almacenaron en las mismas condiciones y, después del final del almacenamiento, se analizaron con respecto a sus propiedades. Se encontró que, sorprendentemente, los concentrados de suspensión producidos con el compuesto de la fórmula (1-1) como forma B diferían considerablemente en términos de propiedades de los concentrados de suspensión que se habían producido con el compuesto de la fórmula (1-1) como forma A.

Ejemplo de formulación

Ejemplo 1

20 Para la preparación de un concentrado de suspensión, se combina lo siguiente a temperatura ambiente:

7,28	% en peso	compuesto (1-1) en forma A
0,20	% en peso	emulsión de aceite de silicona acuosa, por ejemplo Silfoam SRE (de Wacker)
0,20	% en peso	ácido cítrico
0,12	% en peso	solución de benzoisotiazolinona acuosa, por ejemplo Proxel GXL al 20 %
0,08	% en peso	mezcla de biocidas del tipo de isotiazolona en solución acuosa, por ejemplo Preventol D7
0,50	% en peso	condensado de alquilnaftalenosulfonato de sodio-formaldehído, por ejemplo Morwet D-425 (de Akzo-Nobel)
10,00	% en peso	glicerol
4,00	% en peso	polimetacrilato etoxilado, por ejemplo Atlox 4913 (de Croda)
1,50	% en peso	etoxilato de triestirilfenol, por ejemplo Tanemul PS 54 (de Tanatex)
56,02	% en peso	agua desmineralizada

25 y después de que la adición haya finalizado, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante otros 10 minutos. La suspensión homogénea resultante a este respecto se somete primero a molienda gruesa y después a molienda fina, de tal forma que se obtiene una suspensión en la que el 90 % de las partículas sólidas tienen un tamaño de partícula por debajo de 6 µm. Esto se llena después con

0,10	% en peso	espesante de xantana, por ejemplo Kelzan S (de CP Kelco)
20,00	% en peso	agua desmineralizada

; a este respecto el Kelzan S se usa como una mezcla preliminar al 2 %. Subsiguientemente, la suspensión se agita hasta que se haya formado una suspensión homogénea.

30 Análogamente al procedimiento experimental mencionado anteriormente, se prepara un concentrado de suspensión que comprende el compuesto (1-1) en la forma B.

35 Ambos concentrados en suspensión (forma A y forma B) son homogéneos y muy fluidos inmediatamente después de su preparación. Las partes de ambos concentrados de suspensión se dispensan y se dejan reposar primero a temperatura ambiente durante 3 días y después se almacenan a 40 °C y a 54 °C durante 7 o 14 días. Subsiguientemente, las botellas de muestra se llevan a temperatura ambiente, se homogeneizan si es apropiado agitando suavemente y se comparan (véase Figura 7-10).

Ejemplo 2

Para la preparación de un concentrado de suspensión, se combina lo siguiente a temperatura ambiente:

8,47	% en peso	compuesto (1-1) en forma A
0,20	% en peso	emulsión de aceite de silicona acuosa, por ejemplo Silfoam SRE
0,20	% en peso	ácido cítrico
0,12	% en peso	solución de benzoisotiazolinona acuosa, por ejemplo Proxel GXL al 20 %
0,08	% en peso	mezcla de biocidas del tipo de isotiazolona en solución acuosa, por ejemplo Preventol D7
0,50	% en peso	condensado de alquilnaftalenosulfonato de sodio-formaldehído, por ejemplo Morwet D-425
10,00	% en peso	1,2-propanodiol
1,00	% en peso	copolímero en bloque de EO-PO, por ejemplo Synperonic PE/F 127 (de Croda)
4,00	% en peso	sulfato etoxilato de triestirilfenol, por ejemplo Soprophor 4D384 (de Rhodia)
0,50	% en peso	sílice precipitada amorfa, por ejemplo Sipernat 22S (de Evonik)
54,83	% en peso	agua desmineralizada

y después de que la adición haya finalizado, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante otros 10 minutos. La suspensión homogénea resultante se somete primero a molienda gruesa y después a molienda fina, de tal forma que se obtiene una suspensión en la que el 90 % de las partículas sólidas tienen un tamaño de partícula por debajo de 6 µm. Esto se llena con

0,10	% en peso	espesante de xantana, por ejemplo Kelzan S
20,00	% en peso	agua desmineralizada

; a este respecto el Kelzan S se usa como una mezcla preliminar al 2 %. Subsiguientemente, la suspensión se agita hasta que se haya formado una suspensión homogénea.

Análogamente al procedimiento experimental mencionado anteriormente, se prepara un concentrado de suspensión que comprende el compuesto (1) en la forma B.

Ambos concentrados en suspensión (forma A y forma B) son homogéneos y muy fluidos inmediatamente después de su preparación. Las partes de ambos concentrados de suspensión se dispensan y se dejan reposar primero a temperatura ambiente durante 3 días y después se almacenan a 40 °C y a 54 °C durante 7 o 14 días. Subsiguientemente, las botellas de muestra se llevan a temperatura ambiente, se homogeneizan si es apropiado agitando suavemente y se comparan (véase Figura 11-13).

Ejemplo 2 después de almacenamiento a temperatura ambiente durante 3 días:

Después de almacenamiento a temperatura ambiente durante 3 días, ambas muestras son homogéneas y muy fluidas.

Ejemplo 3

Para la preparación de un concentrado de suspensión de la invención, se combina lo siguiente a temperatura ambiente:

4,85	% en peso	compuesto (1-1) en forma A
0,20	% en peso	emulsión de aceite de silicona acuosa, por ejemplo Silfoam SRE
0,20	% en peso	ácido cítrico
0,12	% en peso	solución de benzoisotiazolinona acuosa, por ejemplo Proxel GXL al 20 %
0,08	% en peso	mezcla de biocidas del tipo de isotiazolona en solución acuosa, por ejemplo Preventol D7
1,50	% en peso	condensado de alquilnaftalenosulfonato de sodio-formaldehído, por ejemplo Morwet D-425

(continuación)

10,00	% en peso	1,2-propanodiol
6,25	% en peso	polimetacrilato etoxilado, por ejemplo Atlox 4913
2,00	% en peso	copolímero de bloque butil-EO-PO, por ejemplo Atlas G-5000 (de Croda)
54,60	% en peso	agua desmineralizada

y después de que la adición haya finalizado, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante otros 10 minutos. La suspensión homogénea resultante se somete primero a molienda gruesa y después a molienda fina, de tal forma que se obtiene una suspensión en la que el 90 % de las partículas sólidas tienen un tamaño de partícula por debajo de 6 µm. Esto se llena después con

5

0,20	% en peso	espesante de xantana, por ejemplo Kelzan S
20,00	% en peso	agua desmineralizada

; a este respecto el Kelzan S se usa como una mezcla preliminar al 2 %. Subsiguientemente, la suspensión se agita hasta que se haya formado una suspensión homogénea.

Análogamente al procedimiento experimental mencionado anteriormente, se prepara un concentrado de suspensión que comprende el compuesto (1-1) en la forma B.

- 10 Ambos concentrados en suspensión (forma A y forma B) son homogéneos y fluidos inmediatamente después de su preparación. Las partes de ambos concentrados de suspensión se dispensan y se dejan reposar primero a temperatura ambiente durante 3 días y después se almacenan a 40 °C y a 54 °C durante 7 o 14 días. Subsiguientemente, las botellas de muestra se llevan a temperatura ambiente y se comparan.

Ejemplo 3 después de almacenamiento a temperatura ambiente durante 3 días:

- 15 Después de almacenamiento a temperatura ambiente durante 3 días, ambas muestras son homogéneas y muy fluidas.

Ejemplo 3 después de almacenamiento a temperatura ambiente durante 3 días y a 40 °C o a 54 °C durante 7 días:

Después de almacenamiento a temperatura ambiente durante 3 días y a 40 °C o a 54 °C durante 7 días, ambas muestras son muy fluidas, pero muestran una ligera separación de fases (véase Figura 14-15).

20

Tabla 1: Difractometría en polvo de rayos X:

Reflexiones [2 teta]	
Polimorfo A	Polimorfo B
2,9	5,7
5,2	6,4
5,9	7,3
6,5	8,3
7,0	9,1
7,3	9,6
7,4	10,2
8,1	10,6
9,6	11,4
10,6	11,7
11,6	12,8
12,3	14,9
13,1	16,2
14,2	16,8
15,9	17,6
18,8	18,2

ES 2 660 305 T3

(continuación)

Reflexiones [2 teta]	
Polimorfo A	Polimorfo B
19,6	18,9
20,3	19,3
21,0	19,7
22,1	20,0
22,7	20,5
23,1	21,1
23,8	21,5
24,3	21,8
25,4	22,2
25,8	22,9
26,9	23,2
27,5	23,4
31,3	23,5
32,4	24,0
37,2	24,3
	24,6
	25,2
	25,8
	25,8
	27,3
	27,8
	28,0
	28,3
	29,4
	29,7
	30,4
	31,0
	31,7
	32,2
	32,9
	34,3
	35,0

(continuación)

Reflexiones [2 teta]	
Polimorfo A	Polimorfo B
	37,1

Tabla 2: Bandas de IR y de Raman

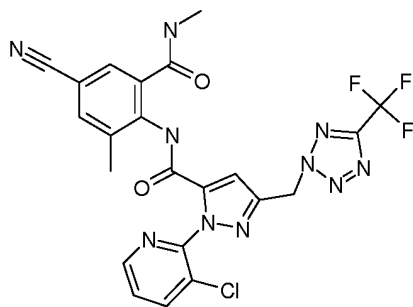
<i>Polimorfo A</i>	<i>Polimorfo B</i>	<i>Polimorfo A</i>	<i>Polimorfo B</i>
Bandas de IR	Bandas de IR	Bandas de Raman	Bandas de Raman
[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]	[cm ⁻¹]
3238	3280	3117	3073
3087	3002	3070	2997
2232	2977	2962	2929
1662	2233	2927	2881
1636	1661	2235	2231
1579	1637	2231	2236
1541	1602	1664	1664
1510	1574	1601	1602
1468	1543	1578	1574
1410	1510	1567	1543
1379	1466	1543	1512
1332	1446	1516	1464
1304	1421	1468	1424
1275	1410	1419	1386
1249	1385	1378	1335
1220	1334	1332	1275
1155	1298	1306	1244
1080	1275	1277	1229
1054	1244	1252	1219
1022	1219	1218	1141
930	1178	1147	1081
887	1155	1081	1044
797	1080	1048	1022
773	1055	1021	1008
751	1046	966	897
736	1029	929	882
690	1023	889	772

(continuación)

<i>Polimorfo A</i>	<i>Polimorfo B</i>	<i>Polimorfo A</i>	<i>Polimorfo B</i>
Bandas de IR	Bandas de IR	Bandas de Raman	Bandas de Raman
[cm⁻¹]	[cm⁻¹]	[cm⁻¹]	[cm⁻¹]
	1009	813	760
	954	775	745
	902	744	636
	882	645	539
	829	594	489
	803	537	475
	795	489	457
	774	474	350
	758	449	337
	743	434	327
	729	400	296
	669	331	271
		274	218
		245	115
		129	
		100	
		84	

REIVINDICACIONES

1. Composición agroquímica que comprende la modificación B cristalina del compuesto de la fórmula (I-1)



(I-1)

5 **caracterizada porque** su difractograma en polvo de rayos X usando radiación de Cu K α presenta al menos las siguientes reflexiones:

2 teta/°
5,7
6,4
11,4
17,6
18,9
21,1
23,2
23,4
23,5
25,2

conteniendo la composición agroquímica adicionalmente al menos un excipiente seleccionado de expansores, disolventes y/o sustancias portadoras sólidas y/o sustancias tensioactivas.

10 2. Composición agroquímica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada porque** el difractograma en polvo de rayos X de la modificación B cristalina del compuesto (I-1) usando radiación de Cu K α presenta al menos las siguientes reflexiones adicionales:

2 teta/°
11,7
16,8
19,7
20,5
24,3
24,6
28,3

3. Composición agroquímica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-2, **caracterizada porque** el espectro de Raman de la modificación B cristalina del compuesto de la fórmula (I-1) presenta al menos las siguientes bandas:

Banda [cm ⁻¹]
2929
1386
882
636

4. Composición agroquímica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-3 que comprende uno o varios excipientes seleccionados de expansores, disolventes, promotores de espontaneidad, sustancias portadoras, emulsionantes, dispersantes, anticongelantes, biocidas, espesantes y/o adyuvantes.
5. Composición agroquímica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-4, **caracterizada porque** se trata de un concentrado de suspensión.
6. Uso para controlar insectos indeseados, **caracterizado porque** se aplica una composición agroquímica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-5 a los insectos y/o a su hábitat y/o a la semilla, excluyendo el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal.

Figura 1 Difractograma en polvo de rayos X del polimorfo B

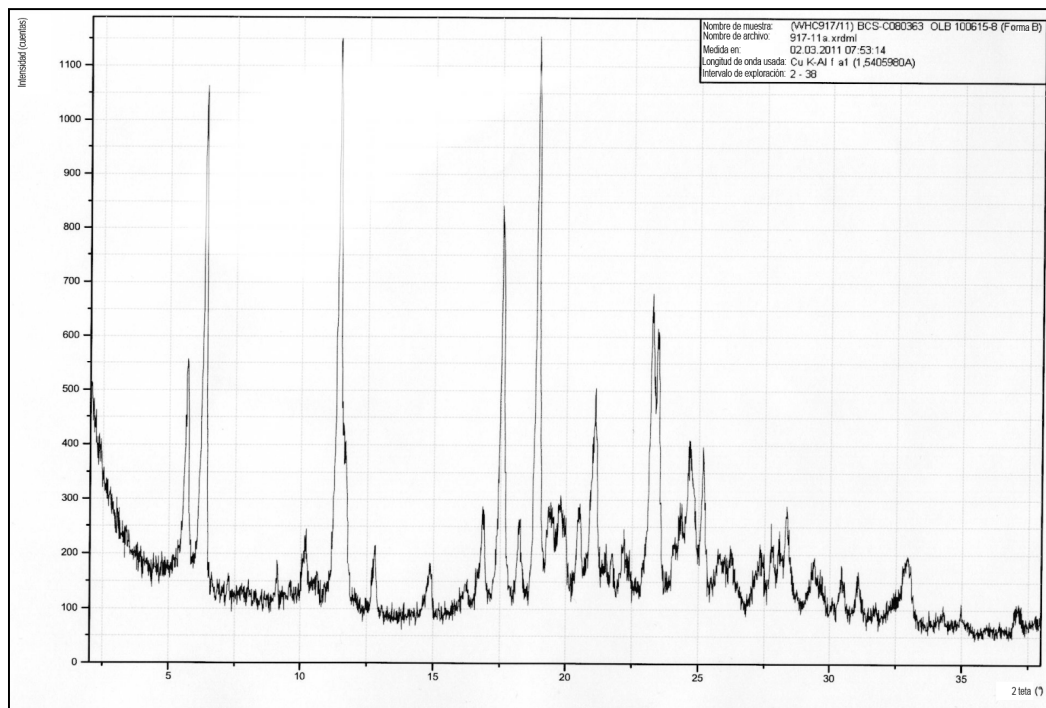


Figura 2 Comparación de los polimorfos A (arriba) y B (abajo)

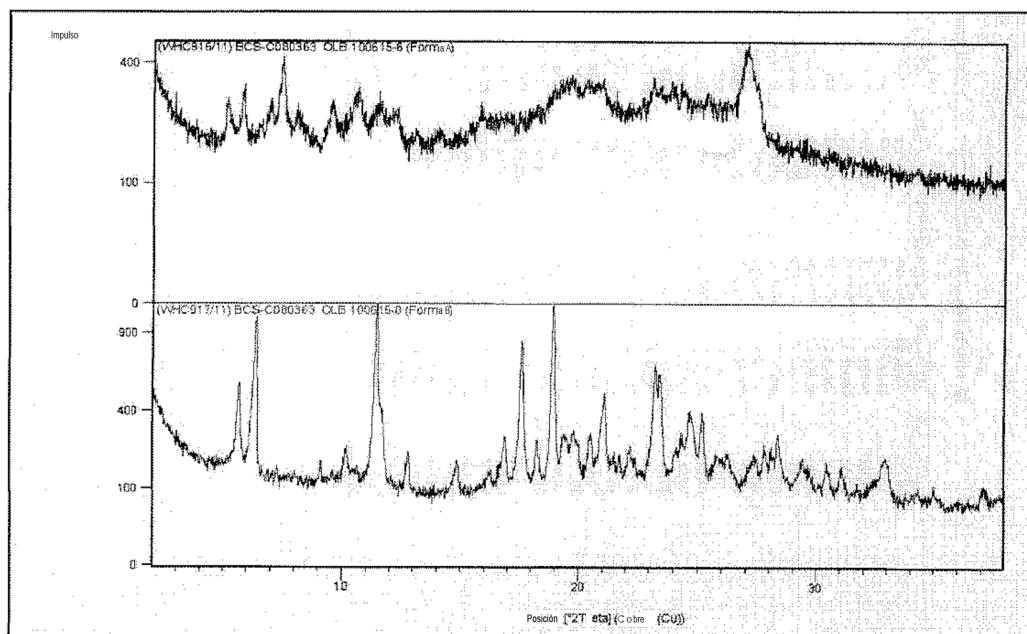


Figura 3 Espectro de Raman del polimorfo A

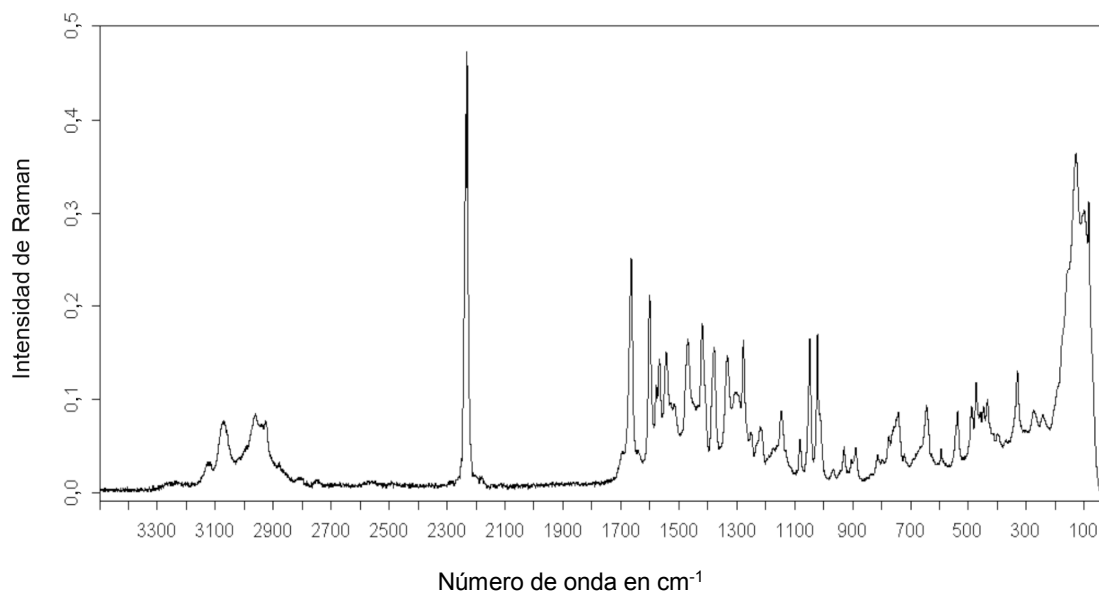


Figura 4 Espectro de Raman del polimorfo B

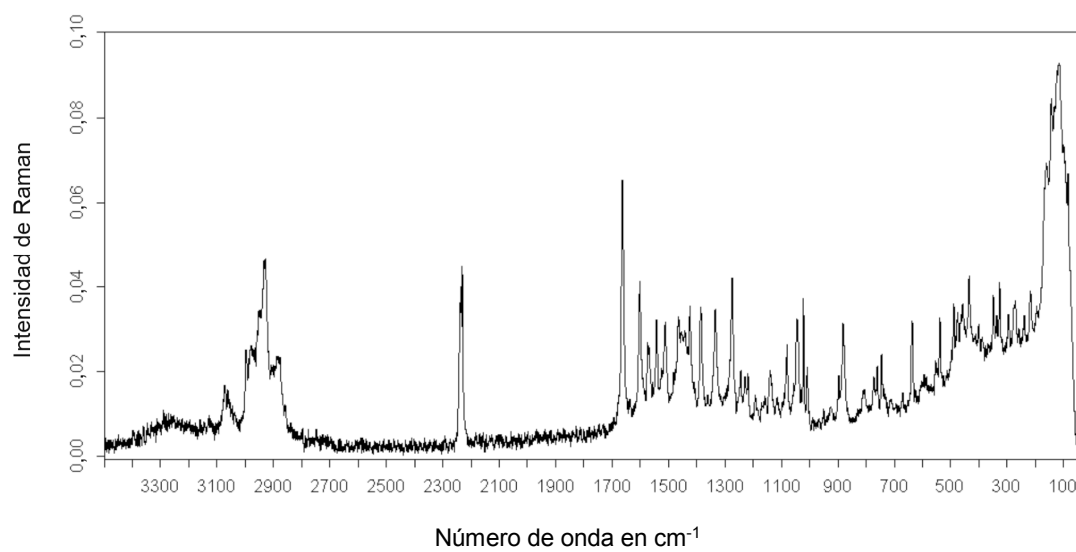


Figura 5 Espectro de IR del polimorfo A

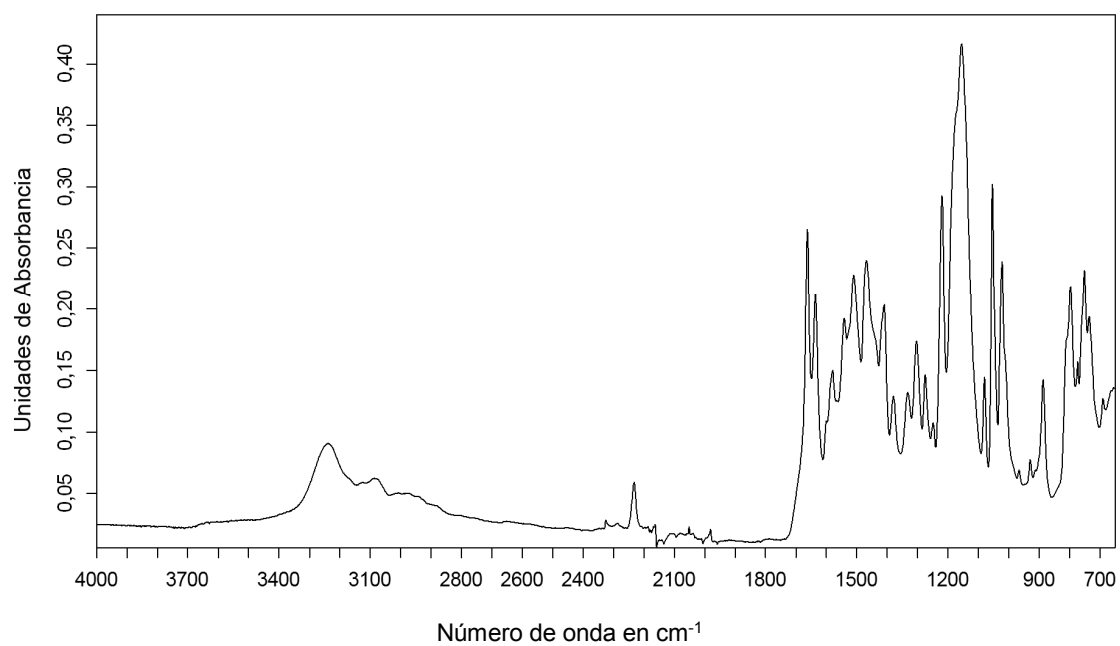


Figura 6 Espectro de IR del polimorfo B

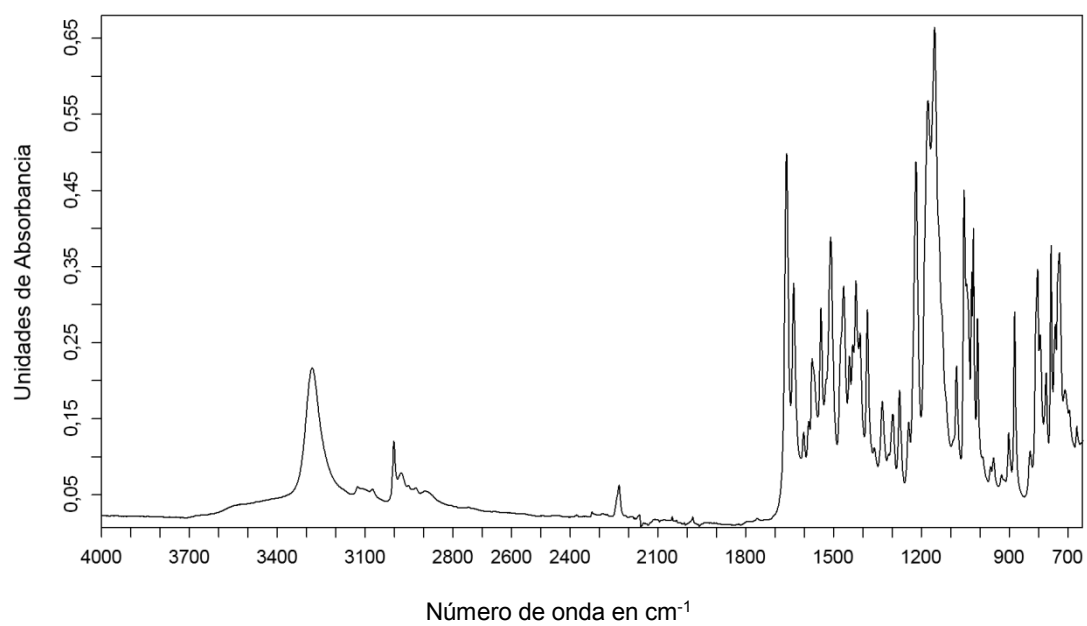


Figura 7 Ejemplo 1 después de almacenamiento a temperatura ambiente durante 3 días (lado izquierdo: forma A; lado derecho: forma B):

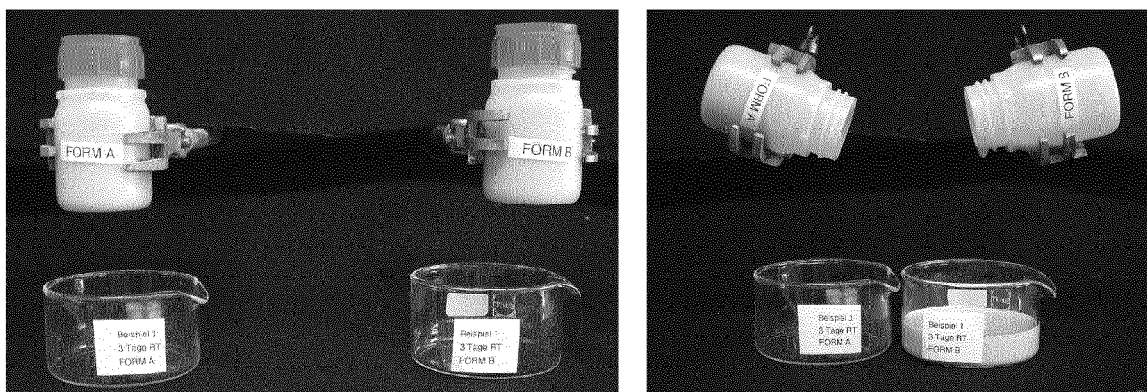


Figura 8 Ejemplo 1 después de almacenamiento a temperatura ambiente durante 3 días y a 40 °C durante 7 días (lado izquierdo: forma A; lado derecho: forma B):

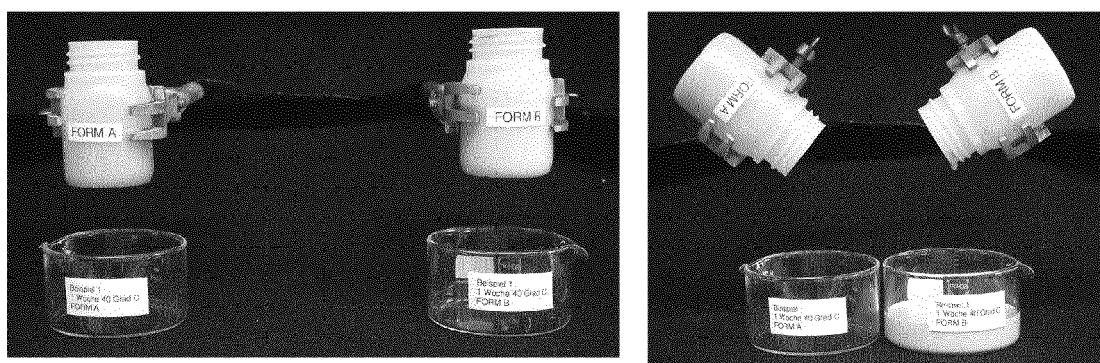


Figura 9 Ejemplo 1 después de almacenamiento a temperatura ambiente durante 3 días y a 54 °C durante 7 días (lado izquierdo: forma A; lado derecho: forma B):

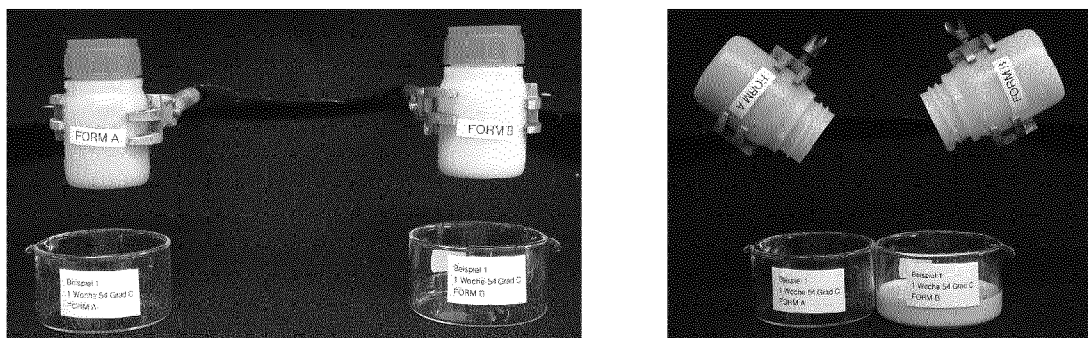
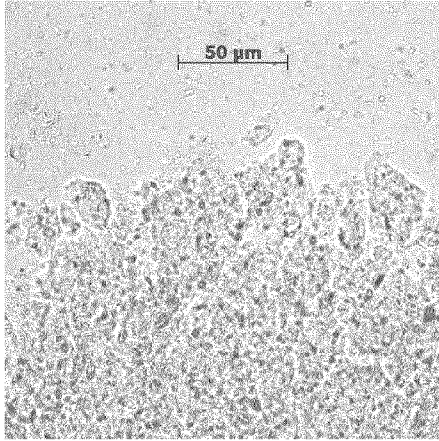


Figura 10 Ejemplo 1

Imagen del microscopio: Forma A después de almacenamiento a 54 °C:



Forma B después de almacenamiento a 54 °C:

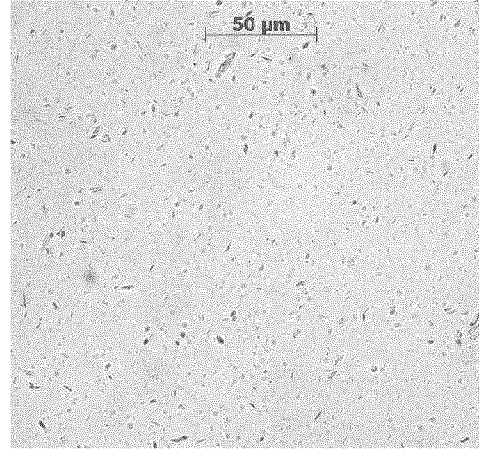


Figura 11 Ejemplo 2 después de almacenamiento a temperatura ambiente durante 3 días y a 40 °C durante 7 días (lado izquierdo: forma A; lado derecho: forma B):

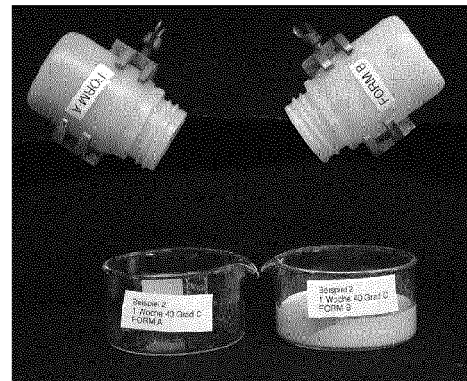
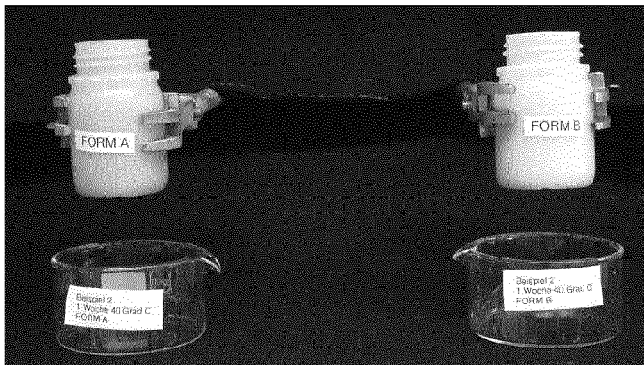


Figura 12 Ejemplo 2 después de almacenamiento a temperatura ambiente durante 3 días y a 54 °C durante 7 días (lado izquierdo: forma A; lado derecho: forma B):

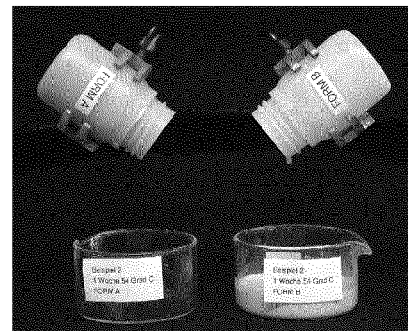
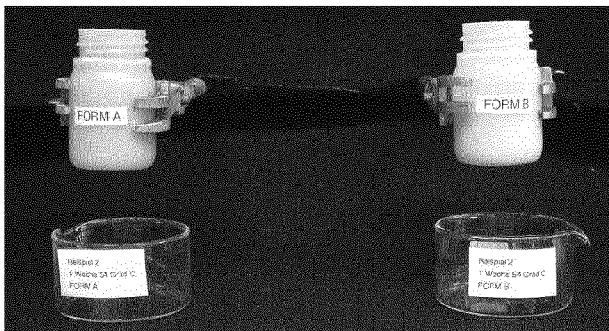
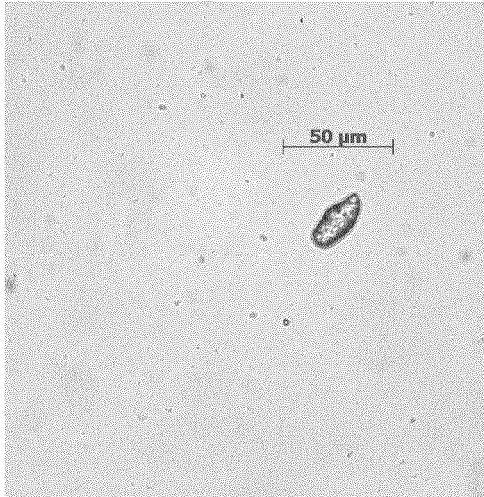


Figura 13 Ejemplo 2

Imagen del microscopio: Forma A después de almacenamiento a 54 °C:



Forma B después de almacenamiento a 54 °C:

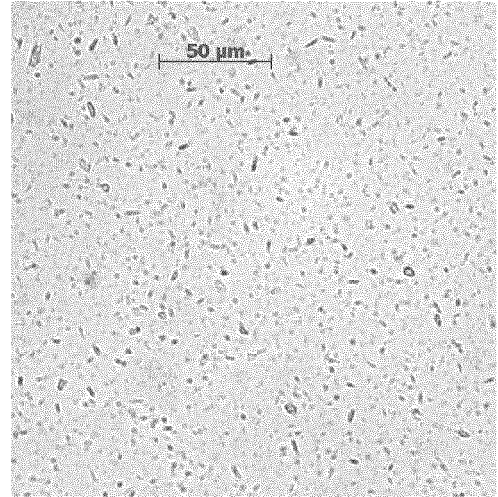


Figura 14 Ejemplo 3 después de almacenamiento a temperatura ambiente durante 3 días y a 40 °C durante 14 días (lado izquierdo: forma A; lado derecho: forma B):

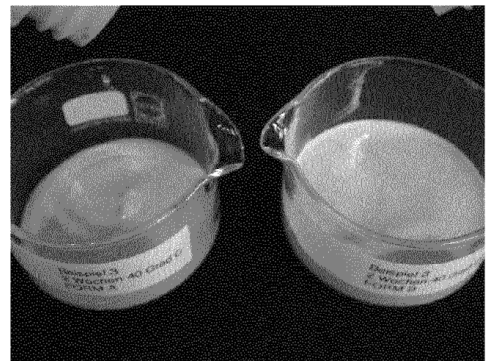
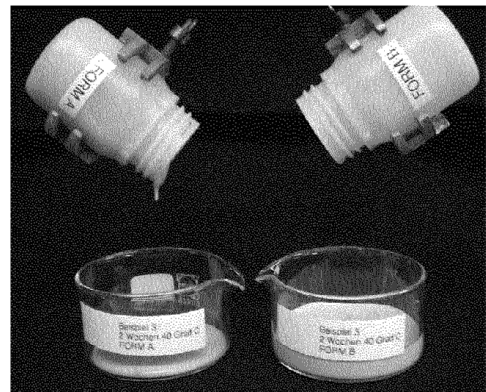
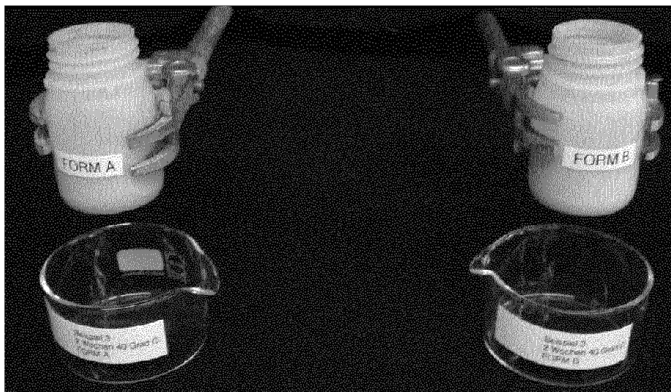


Figura 15 Ejemplo 3 después de almacenamiento a temperatura ambiente durante 3 días y a 54 °C durante 14 días (lado izquierdo: forma A; lado derecho: forma B):

