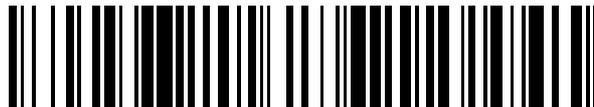


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 416**

51 Int. Cl.:

A01N 43/54 (2006.01)

C07D 239/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.01.2008 PCT/IL2008/000063**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.08.2008 WO08093325**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.01.2008 E 08702644 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 2129221**

54 Título: **Polimorfos de 3-(E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato**

30 Prioridad:

01.02.2007 IL 18112507

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

19.04.2018

73 Titular/es:

ADAMA MAKHTESHIM LTD. (100.0%)

P.O. Box 60

84100 Beer Sheva, IL

72 Inventor/es:

ZAMIR, SHARONA y

FAKTOROVITCH, INNA

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 664 416 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

Polimorfos de 3-(*E*)-2-[2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una nueva forma polimórfica cristalina de (*E*)-2-[2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo (azoxistrobina), a procesos para su preparación, a composiciones que comprende la nueva forma y a su utilización como agentes fungicidas.

10

Antecedentes de la invención

El fungicida de estrobilurina (*E*)-2-[2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, conocido por la denominación común azoxistrobina, es un producto agroquímico comercial ampliamente utilizado. Se describe en "The Pesticide Manual" publicado por el British Crop Protection Council, 12^a edición, p. 54-55 y en las actas de la Brighton Crop Protection Conference (Pests and Diseases) 1992, Volumen I, 5 6, p. 435 442. Se divulgó en primer lugar en el documento EP-A-0382375 (compuesto 9, ejemplo 3) junto con procedimientos para su preparación.

15

La azoxistrobina se comercializó inicialmente en 1998 y es un fungicida sistémico de amplio espectro con actividad contra los cuatro principales grupos de hongos patógenos de plantas que incluyen ascomicetos (por ejemplo, mildiús pulverulentos), basidiomicetos (por ejemplo, royas), deuteromicetos (por ejemplo, añublo del arroz) y oomicetos (por ejemplo, mildiú vellosos). Inhibe la germinación de esporas y el crecimiento micelial. Se utiliza en todo el mundo en cereales, viñedos, arroz, cítricos, patatas y tomates. En 1999 la azoxistrobina fue el fungicida registrado líder en el mundo y actualmente lidera el mercado mundial en cereales.

20

Se ha informado de diversas vías existentes para producir azoxistrobina. Diversos procedimientos se basan en la construcción del grupo α -fenil- β -metoxiacrilato de metilo en una etapa inicial seguida de la formación de los anillos de pirimidinilo central y cianofenoxi terminal. Por ejemplo, puede hacerse reaccionar (*E*)-2-(2-hidroxifenil)-3-metoxiacrilato de metilo con 4,6-dicloropirimidina en condiciones alcalinas en N,N-dimetilformamida para formar (*E*)-2-[2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, que se hace reaccionar después con 2-cianofenol en un proceso de acoplamiento de tipo Ullmann (véase el documento EP-A-0382375). El (*E*)-2-(2-hidroxifenil)-3-metoxiacrilato de metilo puede prepararse mediante la formilación y la subsiguiente metilación de 2-benciloxifenilacetato de metilo, seguidas de la eliminación del grupo protector bencilo (véase el documento EP-A-0242081). Las técnicas de formilación y metilación para preparar el grupo α -fenil- β -metoxiacrilato de metilo se describen también en los documentos WO 97/30020 y WO 97/01538.

30

35

La patente US nº 7.084.272 divulga un procedimiento alternativo para preparar azoxistrobina mediante la construcción del grupo α -fenil- β -metoxiacrilato de metilo después de la formación del anillo de pirimidinilo central o del anillo de pirimidinilo central y el anillo de cianofenilo terminal. Según se informa, esto evita una reorganización de tipo Smiles y proporciona el isómero E deseado.

40

El documento WO98/007707 se refiere a un proceso para preparar (*E*)-2-[2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)fenil]-3-metoxipropenoato de metilo, un intermedio en la industria agroquímica. Los procesos describen, entre otras cosas, la síntesis de (*E*)-2-[2-(6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi)fenil]-3-metoxipropenoato de metilo.

45

Existe en la técnica la necesidad urgente e insatisfecha de procedimientos eficaces para la preparación y la purificación de azoxistrobina que sean sencillos y puedan utilizarse a gran escala para producción industrial, y con los que se obtenga un producto de gran pureza que pueda utilizarse de forma segura.

50

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a formas polimórficas cristalinas y amorfas novedosas de (*E*)-2-[2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo (azoxistrobina). La presente invención también proporciona procedimientos para preparar la forma, así como composiciones farmacéuticas que comprenden la misma, y procedimientos para utilizar las mismas como agentes plaguicidas para combatir hongos en cultivos agrícolas y hortícolas.

55

La presente divulgación proporciona una forma polimórfica cristalina novedosa de azoxistrobina, denominada "forma A". La forma A presenta un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente tal como se muestra en la figura 1, que tiene picos característicos (expresados en grados 2θ (+/-0,2 °)) en una o más de las posiciones siguientes: 6,25, 13,8, 17,65, 19,05, 26,4 y 28,5. La forma A presenta normalmente picos secundarios adicionales en 11 y 14,4 grados 2θ (+/-0,2 °). La forma A también presenta un espectro de infrarrojos (IR) sustancialmente tal como se muestra en la figura 2, que tiene picos característicos a aproximadamente 1378, 1328 y 1154 cm^{-1} . La forma A también presenta un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente tal como se muestra en la figura 3, que se caracteriza por un pico de endoterma predominante

60

65

en el intervalo de 114-117°C medido mediante calorimetría diferencial de barrido a una velocidad de barrido de 10°C por minuto. La forma A también presenta un espectro Raman sustancialmente tal como se muestra en la figura 4, que tiene picos característicos a aproximadamente 4398, 1329 y 2232 cm^{-1} .

5 En una forma de realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica cristalina novedosa de azoxistrobina, denominada "forma B". La forma B presenta un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente tal como se muestra en la figura 5, que tiene picos característicos (expresados en grados 2θ (+/- 0,2 $^\circ$)) en una o más de las posiciones siguientes: 7,5, 11,75, 13,20 y 19,65. La forma B presenta normalmente picos secundarios adicionales en 14,15, 17,1 y 23,6 grados 2θ (+/-0,2 $^\circ$). La forma B también presenta
10 opcionalmente un espectro IR sustancialmente tal como se muestra en la figura 6, que tiene picos característicos a aproximadamente 1389, 1335 y 1245 cm^{-1} . La forma B también presenta adicionalmente un termograma DSC sustancialmente tal como se muestra en la figura 7, que se caracteriza por una endoterma predominante en el intervalo de 101-105°C medida mediante calorimetría diferencial de barrido a una velocidad de barrido de 10°C por minuto. La forma B también muestra adicionalmente un espectro Raman sustancialmente tal como se muestra en la figura 8, que tiene picos característicos a aproximadamente 3098, 1335 y 2237 cm^{-1} .

En otra forma de realización, la presente invención proporciona una mezcla de forma polimórfica A y forma polimórfica B de azoxistrobina. La mezcla presente un termograma DSC sustancialmente tal como se muestra en la figura 9, medido mediante calorimetría diferencial de barrido a una velocidad de barrido de 10°C por minuto.

20 La presente divulgación también proporciona una azoxistrobina amorfa novedosa que presenta un patrón de difracción de rayos X sustancialmente tal como se muestra en la figura 10.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona procesos para preparar los polimorfos novedosos de forma A y de forma B de azoxistrobina, así como procesos para producir mezclas de los polimorfos, y un proceso para preparar azoxistrobina amorfa.

La forma A de azoxistrobina puede prepararse cristalizando azoxistrobina a partir de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en un alcohol, un éter, una cetona, un éster, una amida, un nitrilo y un hidrocarburo alifático o aromático, y aislando los cristales resultantes. En una forma de realización actualmente preferida, el disolvente se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetona, etilenglicol, acetonitrilo, acetato de etilo, metil-isobutil-cetona, xileno y tolueno. En otra forma de realización actualmente preferida, el proceso incluye preparar una disolución de azoxistrobina en uno o más de los disolventes mencionados anteriormente, preferentemente aplicando calor hasta completar la disolución, enfriar gradualmente la disolución hasta que aparezcan cristales (por ejemplo, retirando el calor y permitiendo que la disolución se enfrie gradualmente) y aislar los cristales.

En una forma de realización de la presente invención, la forma B de azoxistrobina puede prepararse cristalizando azoxistrobina a partir de una mezcla de disolventes que comprende agua y un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en un alcohol y una amida; y aislando los cristales resultantes. En una forma de realización actualmente preferida, el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en 1-propanol y N,N-dimetilacetamida. En otra forma de realización actualmente preferida, el proceso incluye preparar una disolución del compuesto en uno o más de los disolventes orgánicos mencionados anteriormente, con o sin la aplicación de calor hasta completar la disolución, añadir agua (preferentemente enfriada previamente) a fin de formar cristales del compuesto y aislar los cristales.

En otra forma de realización de la presente invención, puede prepararse una mezcla de la forma A y la forma B de azoxistrobina cristalizando azoxistrobina a partir de una mezcla de disolventes que comprende un alcohol (por ejemplo, alcohol isopropílico, 1-propanol y butanol) y un antidisolvente seleccionado de entre hidrocarburos alifáticos y aromáticos (por ejemplo, heptano) y aislando los cristales resultantes.

En una forma de realización actualmente preferida, el proceso incluye preparar una disolución de azoxistrobina en un alcohol, preferentemente aplicando calor hasta completar la disolución, añadir el antidisolvente a fin de formar cristales del compuesto y aislar los cristales. En otra forma de realización, puede prepararse una mezcla de la forma A y la forma B de azoxistrobina a) preparando una disolución de (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo en un alcohol (por ejemplo, alcohol isopropílico); b) enfriando rápidamente la disolución a fin de formar cristales de dicho compuesto (por ejemplo, disponiendo la disolución en un baño de agua fría o de hielo) y aislando los cristales.

En la presente divulgación, se prepara azoxistrobina amorfa calentando azoxistrobina a una temperatura superior a su punto de fusión (preferentemente a una temperatura de aproximadamente 120°C o superior), y enfriando lo más rápido posible (por ejemplo, mediante enfriamiento brusco en un baño de hielo-acetona).

La presente divulgación proporciona composiciones antifúngicas que comprenden los polimorfos cristalinos novedosos o la azoxistrobina amorfa novedosa que son útiles para controlar o combatir hongos que se encuentran en cultivos y terrenos de montaña agrícolas y hortícolas. En la presente memoria se divulgan

composiciones que comprenden una forma polimórfica cristalina A de azoxistrobina y un adyuvante aceptable. En una forma de realización de la presente invención, se proporciona una composición que comprende una forma polimórfica cristalina B de azoxistrobina y un adyuvante aceptable. En otra forma de realización de la presente invención, la composición comprende una mezcla de las formas polimórficas cristalinas A y B de azoxistrobina y un adyuvante aceptable. En la presente memoria se divulgan también composiciones que comprenden una azoxistrobina amorfa y un adyuvante aceptable.

La presente invención también se refiere a procedimientos para combatir hongos en una planta que comprende aplicar a la planta, a la semilla de la planta o al lugar en el que se encuentra la semilla o la planta una cantidad con eficacia fungicida de las composiciones de la invención.

La presente invención también se refiere a procedimientos para proteger cultivos y terrenos de montaña, incluidos productos industriales de los mismos, tales como semillas y frutas, mediante la aplicación a los cultivos o los productos de los mismos de una cantidad eficaz de las composiciones de la invención.

Otras formas de realización y el pleno alcance de aplicabilidad de la presente invención serán evidentes a partir de la descripción detallada que se proporciona más adelante en la presente memoria. No obstante, se entenderá que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican formas de realización preferidas de la invención, se presentan únicamente a modo de ilustración, puesto que para los expertos en la materia serán evidentes a partir de esta descripción detallada diversos cambios y modificaciones comprendidos en el alcance de la invención.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 es un espectro de difracción de polvo de rayos X de la forma A de azoxistrobina.

La figura 2 es un espectro infrarrojo FT de la forma A de azoxistrobina.

La figura 3 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma A de azoxistrobina.

La figura 4 es un espectro Raman de la forma A de azoxistrobina.

La figura 5 es un espectro de difracción de polvo de rayos X de la forma B de azoxistrobina.

La figura 6 es un espectro infrarrojo FT de la forma B de azoxistrobina.

La figura 7 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma B de azoxistrobina.

La figura 8 es un espectro Raman de la forma B de azoxistrobina.

La figura 9 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la mezcla de la forma A y la forma B de azoxistrobina.

La figura 10 es un espectro de difracción de polvo de rayos X de azoxistrobina amorfa.

Descripción detallada de la invención

La presente divulgación se refiere, en general, a nuevas formas polimórficas cristalinas de (*E*)-2-(2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil)-3-metoxiacrilato de metilo (azoxistrobina) denominadas en la presente memoria "forma polimórfica A" y "forma polimórfica B", y a mezclas de dichos polimorfos. La presente divulgación también se refiere a una forma amorfa de azoxistrobina. La presente divulgación también proporciona procedimientos para preparar la forma amorfa y los polimorfos novedosos, así como composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos y procedimientos de utilización de las mismas para combatir organismos nocivos en cultivos agrícolas y hortícolas.

Los sólidos se encuentran en formas o bien amorfas o bien cristalinas. En el caso de las formas cristalinas, las moléculas están dispuestas en emplazamientos de la red tridimensional. Cuando un compuesto recristaliza a partir de una disolución o una suspensión, puede cristalizar con diferentes disposiciones de red espacial, una propiedad denominada "polimorfismo", denominándose las diferentes formas cristalinas individualmente "polimorfo". Las diferentes formas polimórficas de una sustancia dada pueden diferir entre sí con respecto a una o más propiedades físicas, tales como solubilidad y disociación, densidad real, forma del cristal, comportamiento de compactación, propiedades de flujo y/o estabilidad en estado sólido. En el caso de una sustancia química que se presenta en dos (o más) formas polimórficas, las formas inestables se convierten generalmente en formas termodinámicamente más estables a una temperatura dada después de un periodo de tiempo suficiente. Cuando esta transformación no es rápida, la forma termodinámicamente inestable se denomina la forma "metaestable". En general, la forma estable presenta el punto de fusión más elevado, la solubilidad más reducida y la estabilidad

química máxima. No obstante, la forma metaestable puede presentar una estabilidad química o física en condiciones de almacenamiento normales suficiente para permitir su utilización en una forma comercial. Además, la forma metaestable, aunque menos estable, puede presentar propiedades más deseables que las de la forma estable, tales como una mejor capacidad de formulación, una dispersabilidad mejorada en agua y similares.

De acuerdo con los conocimientos del solicitante, en el caso de (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (azoxistrobina), no se conocen formas cristalinas conocidas.

Los inventores de las presentes solicitudes, después de una intensa experimentación, han descubierto una forma cristalina de azoxistrobina, denominada forma B. Esta nueva forma muestra características espectrales diferentes representadas mediante sus termogramas de calorimetría diferencial de barrido (DSC), patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos (IR) y espectros Raman.

Forma A

La presente invención proporciona una forma polimórfica cristalina de (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (azoxistrobina), denominada "forma A". Este polimorfo novedoso y sorprendente puede caracterizarse por, por ejemplo, DSC, espectrometría de difracción de polvo de rayos X, espectrometría IR y/o espectrometría Raman.

Por ejemplo, tal como se muestra en la figura 1, la forma A presenta un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos característicos (expresados en grados 2θ (+/-0,2 °)) en una o más de las posiciones siguientes: 6,25, 13,8, 17,65, 19,05, 26,4 y 28,5. La forma A presenta normalmente picos secundarios adicionales en 11 y 14,4 grados 2θ (+/-0,2 °). La difracción de polvo de rayos X se registró en un difractorómetro de polvo de Philips PW 1050/70 operado a 40 kV y 30 mA utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$ (longitud de onda igual a 1,54178 Å) y monocromador de grafito de haz difractado. El intervalo de barrido θ - 2θ típico es de 3-35° 2 Theta con un tamaño de paso de 0,05° y un tiempo de conteo de 0,5 segundos por paso.

Las muestras se molieron utilizando un mortero de ágata. El polvo obtenido se prensa después en un soporte para muestras de aluminio con cavidad rectangular de 20 mm * 15 mm y de 0,5 mm de profundidad.

Además, tal como se muestra en la figura 2, la forma A también presenta un espectro de infrarrojos (IR) que tiene picos característicos a aproximadamente 1378, 1328 y 1154 cm^{-1} , medido mediante un espectrofotómetro de infrarrojos con transformada de Fourier (FT-IR) ReactIR™ 1000 de Mettler Toledo Autochem (procedimiento ATR, detector MCT), ventana de diamante, dispositivo de muestreo DuraSampIR™. El sensor de diamante tiene una óptica de enfoque estándar de ZnSe. Las muestras en polvo se comprimieron en el dispositivo de muestreo y se midieron con resolución de 4 cm^{-1} y 256 barridos.

Además, tal como se muestra en la figura 3, la forma A también presenta un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que está caracterizado por un pico de endoterma predominante en un intervalo de aproximadamente 114-117°C medido mediante DSC de Mettler Toledo con un módulo de 821°. Las muestras pesadas (2-4 mg) se purgaron con un flujo de nitrógeno durante las mediciones a una velocidad de barrido de 2 y/o 10°C por minuto. Se utilizaron crisoles perforados estándar de aluminio de 40 μl . La evaluación se realizó utilizando el programa informático STAR°. Tal como se utiliza en la presente memoria, "aproximadamente 114-117°C" significa un intervalo de 110°C a 120°C. A este respecto, se entenderá que la endoterma medida mediante un calorímetro diferencial de barrido particular depende de una serie de factores, incluidos la velocidad de calentamiento (es decir, la velocidad de barrido), el patrón de calibración utilizado, la calibración del instrumento, la humedad relativa y de la pureza química de la muestra que se está analizando. Así, una endoterma medida mediante DSC en el instrumento indicado anteriormente puede variar en hasta $\pm 1,5^\circ\text{C}$.

Además, tal como se muestra en la figura 4, la forma A también presenta un espectro Raman que tiene picos característicos a aproximadamente 4398, 133029 y 22332 cm^{-1} . Se realizó un seguimiento de los espectros Raman utilizando un microscopio Raman confocal (Jobin Yvon Labram UV HR), controlado por el programa informático Labspec 4.04. En este sistema el espectrómetro Raman está acoplado a un microscopio (Olympus BX 41). La dispersión Raman se excitó mediante un láser de diodo a 784,79 nm con una potencia del láser de aproximadamente 10 mW. La luz dispersada se enfocó después a un espectrómetro dispersivo de 0,8 m, equipado con una rejilla de 600 líneas/mm y combinado con un dispositivo acoplado cargado (CCD) enfriado al aire para la detección de la señal Raman. Los espectros se supervisaron enfocando el haz de láser manualmente en puntos particulares de los cristales. El enfoque se realizó mediante un objetivo de microscopio de x50/0,75 a puntos de $\sim 1,5 \mu\text{m}$ de diámetro. Un agujero confocal de 100 μm de diámetro, antes de la ranura de entrada al espectrógrafo, rechazaba fluorescencia y señal Raman procedente de fuera de planos de enfoque. Los espectros se registraron en el intervalo de 150 - 3500 cm^{-1} mientras se barría el espectro a lo largo del CCD moviendo la rejilla siete veces. Las diferentes regiones espectrales se acumularon a lo largo de 180 s y cada una de las mismas dos veces. Los espectros se corrigieron por la contribución del fondo de fluorescencia (no mostrado).

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona procesos para preparar la forma polimórfica novedosa A de

azoxistrobina. La forma A de azoxistrobina puede prepararse cristalizando azoxistrobina a partir de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en alcohol, un éter, una cetona, un éster, una amida, un nitrilo y un hidrocarburo alifático o aromático, y aislando los cristales resultantes. En una forma de realización actualmente preferida, el disolvente se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetona, etilenglicol, acetonitrilo, acetato de etilo, metil-isobutil-cetona, xileno y tolueno. En otra forma de realización actualmente preferida, el proceso incluye preparar una disolución del compuesto en uno o más de los disolventes mencionados anteriormente, preferentemente aplicando calor hasta completar la disolución, enfriar gradualmente la disolución hasta que aparezcan cristales y aislar los cristales. En general, el enfriamiento a temperatura ambiente es suficiente, no obstante, la disolución puede enfriarse a temperaturas inferiores, por ejemplo 0°C, 5°C, 10°C, 15°C, etc. El enfriamiento gradual se logra normalmente, por ejemplo, retirando el calor y dejando que la disolución se enfríe.

También, pueden sembrarse en la reacción semillas de la forma A a fin de inducir la cristalización, como es conocido en la técnica.

El material de partida azoxistrobina utilizado para preparar la forma A puede ser cualquier forma de azoxistrobina, que incluye azoxistrobina preparada según los documentos EP-A-0382375, EP-A-0242081 o U.S. 7.084.272, azoxistrobina amorfa, la forma B de azoxistrobina, una mezcla de forma A y forma B de azoxistrobina o cualquier otra azoxistrobina conocida en la técnica.

Forma B

En una forma de realización, la presente invención proporciona una forma polimórfica cristalina novedosa de (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (azoxistrobina), denominada "forma B". Este polimorfo novedoso y sorprendente puede caracterizarse por, por ejemplo, DSC, espectrometría de difracción de polvo de rayos X, espectrometría IR y/o espectrometría Raman.

Tal como se muestra en la figura 5, la forma B presenta un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos característicos (expresados en grados 2θ (+/-0,2°)) en una o más de las posiciones siguientes: 7,5, 11,75, 13,20 y 19,65. La forma B presente normalmente picos secundarios adicionales en 14,15, 17,1 y 23,6 grados 2θ (+/-0,2°). La difracción de polvo de rayos X se midió tal como se ha descrito anteriormente.

Además, tal como se muestra en la figura 6, la forma B también presenta opcionalmente un espectro de infrarrojos (IR) que tiene picos característicos a aproximadamente 1389, 1335 y 1245 cm^{-1} , medido mediante un espectrofotómetro de infrarrojos con transformada de Fourier (FT-IR) tal como se ha descrito anteriormente.

Además, tal como se muestra en la figura 7, la forma B también puede presentar, adicionalmente, un termograma DSC que se caracteriza por un sistema monotrópico que muestra una endoterma predominante en un intervalo de aproximadamente 101-105°C. El termograma se midió mediante calorimetría diferencial de barrido tal como se ha descrito anteriormente. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "aproximadamente 101-105°C" significa de 97°C a aproximadamente 108°C.

Además, tal como se muestra en la figura 8, la forma B también puede mostrar adicionalmente un espectro Raman que tiene picos característicos a aproximadamente 3098, 1335 y 2237 cm^{-1} , medido mediante el procedimiento descrito anteriormente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona procesos para preparar la forma polimórfica B novedosa. La forma B puede prepararse cristalizando azoxistrobina a partir de una mezcla de disolventes que comprende agua y un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en un alcohol y una amida; y aislando los cristales resultantes. En una forma de realización actualmente preferida, el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en 1-propanol y N,N-dimetilacetamida. En otra forma de realización actualmente preferida, el proceso incluye preparar una disolución del compuesto en uno o más de los disolventes orgánicos mencionados anteriormente, con o sin la aplicación de calor hasta completar la disolución, añadir agua, preferentemente enfriada previamente, a fin de formar cristales del compuesto, y aislar los cristales. En general, el agua se enfría previamente, por ejemplo, a 0°C, 5°C, 10°C, 15°C, etc.

El material de partida azoxistrobina utilizado para preparar la forma B puede ser cualquier forma de azoxistrobina, que incluye azoxistrobina preparada según los documentos EP-A-0382375, EP-A-0242081 o la patente US ° 7.084.272, azoxistrobina amorfa, la forma A de azoxistrobina, una mezcla de forma A y forma B de azoxistrobina o cualquier otra azoxistrobina conocida en la técnica.

Mezclas de forma A y forma B

En otra forma de realización más, la presente invención proporciona una mezcla de forma polimórfica A y forma polimórfica B de (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo (azoxistrobina).

La mezcla presenta un termograma de DSC diferencial sustancialmente tal como se muestra en la figura 9, medido mediante calorimetría diferencial de barrido tal como se ha descrito anteriormente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona procesos para preparar una mezcla de forma A y forma B de azoxistrobina. Una mezcla de forma A y forma B de azoxistrobina puede prepararse cristalizando azoxistrobina a partir de una mezcla de disolventes que comprende un alcohol (por ejemplo, alcohol isopropílico, 1-propanol y butanol) y un antidisolvente seleccionado de entre hidrocarburos alifáticos y aromáticos (por ejemplo, heptano) y aislando los cristales resultantes. En una forma de realización actualmente preferida, el proceso incluye preparar una disolución de azoxistrobina en un alcohol, preferentemente aplicando calor hasta completar la disolución, añadir el antidisolvente a fin de formar cristales del compuesto y aislar los cristales. La reacción también puede enfriarse para inducir la precipitación. En general, el enfriamiento a temperatura ambiente es suficiente; no obstante, la disolución puede enfriarse a temperaturas inferiores, por ejemplo 0°C, 5°C, 10°C, 15°C, etc.

En otra forma de realización, puede prepararse una mezcla de forma A y forma B de azoxistrobina a) preparando una disolución de (*E*)-2-[2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo en un alcohol (por ejemplo, alcohol isopropílico); b) enfriando rápidamente la disolución a fin de formar cristales de dicho compuesto; y aislando los cristales. Por "enfriamiento rápido" se quiere decir que la disolución se pone en contacto con un medio de enfriamiento (por ejemplo, un baño de agua helada o un baño de hielo) a fin de lograr un descenso rápido de la temperatura que induzca la formación de cristales que comprenden una mezcla de forma A y forma B de azoxistrobina.

El material de partida azoxistrobina utilizado para preparar la mezcla de forma A y forma B puede ser cualquier forma de azoxistrobina, que incluye azoxistrobina preparada según los documentos EP-A-0382375, EP-A-0242081 o U.S. 7.084.272, azoxistrobina amorfa, la forma A de azoxistrobina, la forma B de azoxistrobina o cualquier otra azoxistrobina conocida en la técnica.

Azoxistrobina amorfa

La presente divulgación proporciona una nueva azoxistrobina amorfa. Esta forma amorfa novedosa y sorprendente se caracteriza por espectrometría de difracción de polvo de rayos X.

Por ejemplo, tal como se muestra en la figura 10, la forma amorfa tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que no muestra señales significativas, lo que indica un sólido de azoxistrobina amorfo.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona procesos para preparar la azoxistrobina amorfa novedosa. En una forma de realización, la azoxistrobina amorfa se prepara calentando azoxistrobina a una temperatura superior a su punto de fusión (preferentemente a una temperatura superior a aproximadamente 100°C, más preferentemente a una temperatura superior a aproximadamente 120°C), y enfriando muy rápidamente (por ejemplo, mediante enfriamiento brusco).

El material de partida azoxistrobina utilizado para preparar la azoxistrobina amorfa puede ser cualquier forma de azoxistrobina, que incluye azoxistrobina preparada según los documentos EP-A-0382375, EP-A-0242081 o la patente US nº 7.084.272, la forma A de azoxistrobina, la forma B de azoxistrobina, una mezcla de forma A y forma B de azoxistrobina o cualquier otra azoxistrobina conocida en la técnica.

Composiciones y usos

Se sabe que la azoxistrobina imparte un efecto excelente para combatir plagas nocivas que incluyen, pero sin limitación: antracnosis (*Colletotrichum graminicola*), parche marrón (*Rhizoctonia solani*), parche marrón de climas fríos (*Rhizoctonia cerealis*), parche fusarium (*Microdochium nivale*), moho de la nieve gris (*Typhula* spp.), mancha foliar (*leaf spot*) (*Drechslera* spp. y/o *Bipolaris* spp.), *melting out* (*Drechslera* spp. y/o *Bipolaris* spp.), mancha anular necrótica (*Leptosphaeria korrae*), moho de la nieve rosa (*Microdochium nivale*), quemazón por *Pythium* (*Pythium* spp.), pudrición radicular por *Pythium* (*Pythium* spp.), hilo rojo (*Laetisaria fuciformis*), parche grande por *Rhizoctonia* (*Rhizoctonia solani*), mancha muerta de primavera (*Leptosphaeria korrae* o *Gaeumannomyces graminis*), parche de verano (*Magnaporthe poae*), *take-all patch* (*Gaeumannomyces graminis*), parche amarillo (*Rhizoctonia cerealis*) y parche de *Zoysia* (*Zoysia patch*) (*Rhizoctonia solani* y/o *Gaeumannomyces incrustana*), ascomicetos (por ejemplo, mildiús pulverulentos), basidiomicetos (por ejemplo, royas), deuteromicetos (por ejemplo, añublo del arroz) y oomicetos (por ejemplo, mildiú vellosos).

La presente divulgación también proporciona composiciones que comprenden las formas polimórficas cristalinas o amorfas novedosas que son útiles para controlar y combatir organismos nocivos que se encuentran en cultivos y terrenos de montaña agrícolas y hortícolas, especialmente hongos. En la presente memoria se divulga una composición que comprende una forma polimórfica cristalina A de azoxistrobina y un adyuvante aceptable. En una forma de realización de la presente invención, la composición comprende una forma polimórfica cristalina B de azoxistrobina y un adyuvante aceptable. En otra forma de realización más de la presente invención, la composición comprende una mezcla de las formas polimórficas cristalinas A y B de azoxistrobina y un adyuvante

aceptable. En la presente memoria se divulga también una composición que comprende azoxistrobina amorfa y un adyuvante aceptable.

5 La presente invención también se refiere a procedimientos para combatir hongos que comprenden aplicar a una planta, a la semilla de la planta o al lugar en el que se encuentra la semilla o la planta una cantidad con eficacia fungicida de las composiciones de la invención.

10 La presente invención también se refiere a procedimientos para proteger cultivos y terrenos de montaña, incluidos productos industriales de los mismos, tales como semillas y frutas, aplicando a los cultivos o productos de los mismos una cantidad eficaz de las composiciones de la invención.

15 La concentración de la azoxistrobina para su utilización en las composiciones de la presente invención dependerá de los organismos nocivos objeto, del procedimiento de aplicación y de la forma de la composición y la dosis del principio activo. La concentración no es crítica y se encuentra habitualmente en el intervalo de aproximadamente 1 a 10.000 ppm, preferentemente de aproximadamente 20 a 2.000 ppm.

20 La composición puede prepararse en una diversidad de formas tales como polvos, polvos humectables, concentrado emulsionable, emulsión inerte, disolución en aceite, preparación de aerosol, etc., con adyuvantes tales como en los casos de composiciones agrícolas. La composición puede aplicarse con o sin diluirla en concentraciones adecuadas.

25 Los adyuvantes adecuados incluyen vehículos en polvo tales como talco, caolín, bentonita, tierra de diatomeas, dióxido de silicio, arcilla y almidón; diluyentes líquidos tales como agua, xileno, tolueno dimetilsulfóxido, dimetilformamida, acetonitrilo y alcohol; emulsionantes, agentes dispersantes, tensioactivos tales como alquilbencenosulfonato de sodio, polioxietilén-alquilaril-éter, naftalensulfonato de sodio, condensado de formaldehído, etersulfato de calcio, polioxietilenglicol-dodecilfenil-éter, polioxietilén-lauril-éter, éster de polioxietileno de ácidos grasos, alquilsulfato de sodio, sulfato de polioxietilénalquilaril-éter y sulfosuccinato de dialquilo, etc.

30 La concentración del principio activo en la composición es habitualmente del 5 al 80% en peso en el caso de un concentrado oleoso; y del 0,5 al 30% en peso en el caso de polvos; del 5 al 60% en peso en el caso de polvos humectables. También es posible combinarlo con otros ingredientes agrícolas tales como otros insecticidas, acaricidas y/o reguladores del crecimiento de las plantas. A veces se encuentran efectos sinérgicos. Los otros ingredientes agrícolas incluyen compuestos de tipo éster de ácido fosfórico orgánico, compuestos de tipo carbamato, compuestos de tipo ditio (o tiol)-carbamato, compuestos de tipo cloro orgánico, compuestos de tipo dinitro, compuestos de tipo azufre orgánico u organometálico, antibióticos, compuestos de tipo difeniléter sustituidos, compuestos de tipo urea, compuestos de tipo triazina, compuestos de tipo benzoilurea, compuestos de tipo piretroide, compuestos de tipo imida y compuestos de tipo bencimidazol y más en particular, insecticidas de tipo benzoilurea tales como N-(2,6-difluorbenzoil)-N'-(p-clorofenil)urea; insecticidas de tipo piretroide tales como alfa-ciano-3-fenoxibencil-2-(4-clorofenil)-isovalerato; germicidas de tipo imida tales como N-(3,5-diclorofenil)-1,2-dimetilciclopropano-1,2-dicarboximida; germicidas de tipo bencimidazol tales como 1-(butilcarbamoil)-2-bencimidazolcarbamato de metilo; germicidas de tipo tiocarbamato tales como clorhidrato de S-N-(3-dimetilaminopropil)tiocarbamato de etilo; germicidas de tipo ditiocarbamato tales como etilénbisditiocarbamato de manganeso; y germicidas de tipo urea tales como 2-ciano-N-(etilaminocarbonil)-2-(metoxiimino)acetamida.

50 Los ejemplos siguientes se presentan para ilustrar con mayor detalle determinadas formas de realización de la invención. No deberán interpretarse de ningún modo, sin embargo, como limitativas del amplio alcance de la invención. Un experto en la materia puede deducir fácilmente muchas variaciones y modificaciones de los principios divulgados en la presente memoria sin apartarse del alcance de la invención.

Los ejemplos que no se encuentran comprendidos en el alcance de las reivindicaciones adjuntas se proporcionan únicamente como referencia.

55 Sección de detalles experimentales

Ejemplo 1: Preparación de la forma A de azoxistrobina

60 Se disolvió azoxistrobina (10 g) en 50 ml de alcohol isopropílico en un erlenmeyer con agitación magnética a reflujo durante 10 minutos. La disolución transparente resultante se enfrió lentamente a 54°C y se dejó a esa temperatura durante 10 minutos. El sólido cristalino resultante se filtró y se secó a 40°C en el horno.

Ejemplo 2: Preparación de la forma A de azoxistrobina

65 La azoxistrobina se cristalizó a partir de los disolventes enumerados en la tabla 1. La azoxistrobina se cristaliza formando una disolución transparente de azoxistrobina calentando a reflujo durante 1-2 h. A continuación, la

disolución se enfrió a temperatura ambiente (TA) y los cristales formados se separaron por filtración y se secaron en un horno a 40-50°C durante 24 h.

Tabla 1:

5

Disolvente	Relación de disolvente (ml):azoxistrobina (g)	Tiempo de precipitación
Etanol	9	Rápido
Metanol	7,5	1 día
Tetrahidrofurano	5	Rápido
Acetona	2,5	Rápido
Etilenglicol	5	Rápido
Acetonitrilo	5	Rápido
Acetato de etilo	5	Rápido
Metil-isobutil-cetona	5	3 días
Xileno	5	Rápido
Tolueno	2,8	Rápido

Ejemplo 3: Preparación de la forma B de azoxistrobina

10 Se disolvió azoxistrobina (2 g) en 10 ml de alcohol isopropílico en un erlenmeyer a reflujo durante 1 hora con agitación magnética vigorosa. A continuación, la disolución se retiró de la placa de calentamiento y se dosificó agua fría hasta el punto de enturbiamiento (7,3 g). La suspensión ligera resultante se enfrió a TA y la materia cristalina blanca se separó por filtración y se secó a 40°C en el horno.

Ejemplo 4: Preparación de la forma B de azoxistrobina

15 Se disolvió azoxistrobina (2 g) en 10 ml de 1-propanol en un erlenmeyer a reflujo durante 1 hora con agitación magnética vigorosa. La disolución se retiró después de la placa de calentamiento y se dosificó agua fría hasta el punto de enturbiamiento y más allá del mismo (15,6 g). La suspensión ligera resultante se enfrió a TA y la materia cristalina blanca se separó por filtración y se secó a 40°C en el horno.

20

Ejemplo 5: Preparación de la forma B de azoxistrobina

25 Se añadió azoxistrobina (162 g) a 300 g de N,N-dimetil-acetamida en un reactor de 1 litro a 500-850 rpm y 25°C. Después de completarse la disolución, se dosificaron 200 g de agua durante 20-120 minutos. La suspensión se agitó durante 15 minutos y se separó por filtración. El sólido filtrado se secó a 40°C en el horno.

Ejemplo 6: Preparación de una mezcla de la forma A y la forma B de azoxistrobina

30 Se disolvió azoxistrobina (2,1 g) en 12 ml de alcohol isopropílico en un erlenmeyer a reflujo durante 1 hora con agitación magnética. En estas condiciones, se añadieron gota a gota 7 ml de n-heptano y el erlenmeyer se retiró de la placa de calentamiento. Después de 3 minutos la disolución se volvió turbia. Después de enfriar a TA la suspensión resultante se separó por filtración y se secó a 40°C en el horno.

Ejemplo 7: Preparación de una mezcla de la forma A y la forma B de azoxistrobina

35 Se disolvió azoxistrobina (2,1 g) en 12 ml de butanol en un erlenmeyer a reflujo durante 1 hora con agitación magnética. En estas condiciones, se añadieron gota a gota 7 ml de n-heptano y el erlenmeyer se retiró de la placa de calentamiento. Después de 2 minutos la disolución se volvió turbia. Después de enfriar a TA la suspensión resultante se separó por filtración y se secó a 40°C en el horno.

40

Ejemplo 8: Preparación de una mezcla de la forma A y la forma B de azoxistrobina

45 Se disolvió azoxistrobina (2 g) en 10 ml de alcohol isopropílico a reflujo en un erlenmeyer con agitación magnética durante 10 minutos. La disolución se retiró de la placa de calentamiento y a una temperatura de 67°C la disolución turbia se transfirió a un baño que tenía como medio agua helada para un enfriamiento rápido. La suspensión resultante se separó después por filtración y la materia cristalina se secó a 40°C en el horno.

Ejemplo 9: Preparación de azoxistrobina amorfa

50 Se calentó azoxistrobina (1 g) en un recipiente de 250 ml sobre una placa de calentamiento hasta su fusión. El magma caliente (a ~120°C) se mantuvo caliente durante otros 10 minutos y después se dispuso inmediatamente en un baño de hielo-acetona (-15°C) para un enfriamiento rápido. El sólido similar a vidrio amorfo se analizó mediante difracción de polvo de rayos X. El difractograma obtenido no mostró picos distintivos.

5 Aunque se han ilustrado y se han descrito determinadas formas de realización de la invención, puede apreciarse que la invención no está limitada a las formas de realización descritas en la presente memoria. Resultan evidentes numerosas modificaciones, cambios, variaciones, sustituciones y equivalentes para los expertos en la materia sin apartarse del alcance de la presente invención tal como se describe en las reivindicaciones, a continuación.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Forma polimorfa cristalina B de (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo caracterizada por que presenta las propiedades siguientes:
- 10 a) el polimorfo presenta un patrón de difracción de polvo de rayos X que presenta unos picos característicos expresados en grados 2θ (+/-0,20°) a aproximadamente 7,5, 11,75, 13,20 y 19,65; y opcionalmente
- b) el polimorfo presenta un espectro de infrarrojos (IR) que presenta unos picos característicos a aproximadamente 1389, 1335 y 1245 cm^{-1} .
- 15 2. Polimorfo cristalino según la reivindicación 1, en el que el polimorfo presenta una endoterma predominante en el intervalo de aproximadamente 101-105°C como se mide mediante calorímetro de barrido diferencial (DSC) a una velocidad de barrido de 10°C por minuto.
3. Polimorfo cristalino según la reivindicación 1, en el que el polimorfo presenta un espectro Raman que presenta unos picos característicos a aproximadamente 3098, 1335 y 2237 cm^{-1} .
- 20 4. Polimorfo cristalino según la reivindicación 1, en el que el polimorfo presenta además unos picos característicos expresados en grados 2θ (+/-0,20°) a aproximadamente 14,15, 17,1 y 23,6.
5. Polimorfo cristalino según la reivindicación 1, en el que el polimorfo presenta por lo menos una de las características siguientes:
- 25 (a) un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se representa en la figura 5;
- (b) un espectro de infrarrojos (IR) sustancialmente como se representa en la figura 6;
- 30 (c) un termograma de calorímetro de barrido diferencial (DSC) sustancialmente como se representa en la figura 7;
- (d) un espectro Raman sustancialmente como se representa en la figura 8.
- 35 6. Mezcla de las formas polimorfas A y B de (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo, en la que la forma A está caracterizada por que presenta las propiedades siguientes:
- 40 a) el polimorfo presenta un patrón de difracción de polvo de rayos X que presenta unos picos característicos expresados en grados 2θ (+/-0,20°) a aproximadamente 6,25, 13,8, 17,65, 19,05, 26,4 y 28,5; y opcionalmente
- b) el polimorfo presenta un espectro de infrarrojos (IR) que presenta unos picos característicos a aproximadamente 1378, 1328 y 1154 cm^{-1}
- 45 y en la que la forma B es como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
7. Mezcla según la reivindicación 6, en la que la forma polimorfa A presenta un espectro Raman que presenta unos picos característicos a aproximadamente 4398, 133029 y 22332 cm^{-1} .
- 50 8. Mezcla según la reivindicación 6, en la que la forma polimorfa A presenta una única endoterma predominante en el intervalo de aproximadamente 114-117°C como se mide mediante calorímetro de barrido diferencial (DSC) a una velocidad de barrido de 10°C por minuto.
9. Mezcla según la reivindicación 6, en la que la forma polimorfa A presenta además unos picos característicos de difracción de polvo de rayos X expresados en grados 2θ (+/-0,20°) a aproximadamente 11 y 14,4.
- 55 10. Mezcla según la reivindicación 6, que presenta un termograma de calorímetro de barrido diferencial (DSC) sustancialmente como se representa en la figura 9.
- 60 11. Proceso para la preparación de una forma polimorfa cristalina B de (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, comprendiendo el proceso las etapas de cristalizar dicho compuesto a partir de una mezcla de disolvente que comprende agua y un disolvente orgánico seleccionado de entre el grupo que consiste en un alcohol y una amida.
- 65 12. Proceso según la reivindicación 11, en el que el disolvente orgánico se selecciona de entre el grupo que consiste en 1-propanol y N,N-dimetilacetamida.

13. Proceso según la reivindicación 11, que comprende las etapas de:
- a) preparar una disolución de (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo en un disolvente seleccionado de entre el grupo que consiste en un alcohol y una amida;
 - b) añadir agua a dicha disolución para formar unos cristales de dicho compuesto; y
 - c) aislar los cristales.
14. Proceso para la preparación de una mezcla de unas formas polimorfas cristalinas A y B de (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, comprendiendo el proceso las etapas de cristalizar dicho compuesto a partir de una mezcla de disolvente que comprende un alcohol y un antidisolvente seleccionado de entre hidrocarburo alifático y aromático; y aislar los cristales resultantes.
15. Proceso según la reivindicación 14, en el que el alcohol se selecciona de entre el grupo que consiste en alcohol isopropílico, 1-propanol y butanol.
16. Proceso según la reivindicación 14, en el que el antidisolvente es el heptano
17. Proceso según la reivindicación 14, que comprende las etapas de:
- a) preparar una disolución de (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo en un alcohol;
 - b) añadir un antidisolvente seleccionado de entre hidrocarburo alifático y aromático a dicha disolución para formar unos cristales de dicho compuesto; y
 - c) aislar los cristales.
18. Proceso para la preparación de una mezcla de unas formas polimorfas cristalinas A y B de (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, comprendiendo el proceso las etapas de:
- a) preparar una disolución de (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo en un alcohol;
 - b) enfriar rápidamente la disolución para formar unos cristales de dicho compuesto; y
 - c) aislar los cristales.
19. Proceso según la reivindicación 18, en el que el alcohol es el alcohol isopropílico.
20. Composición que comprende una forma polimorfa cristalina B de (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un adyuvante aceptable, o una mezcla de las formas polimorfas cristalinas A y B de (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10 y un adyuvante aceptable.
21. Composición según la reivindicación 20 para combatir hongos.
22. Procedimiento para combatir hongos en una planta, que comprende aplicar a la planta, a la semilla de la planta o a la ubicación de una semilla o planta una cantidad con eficacia fungicida de la composición según la reivindicación 20.
23. Procedimiento para proteger cultivos de los hongos, que comprende aplicar a los cultivos una cantidad eficaz de la composición según la reivindicación 20.

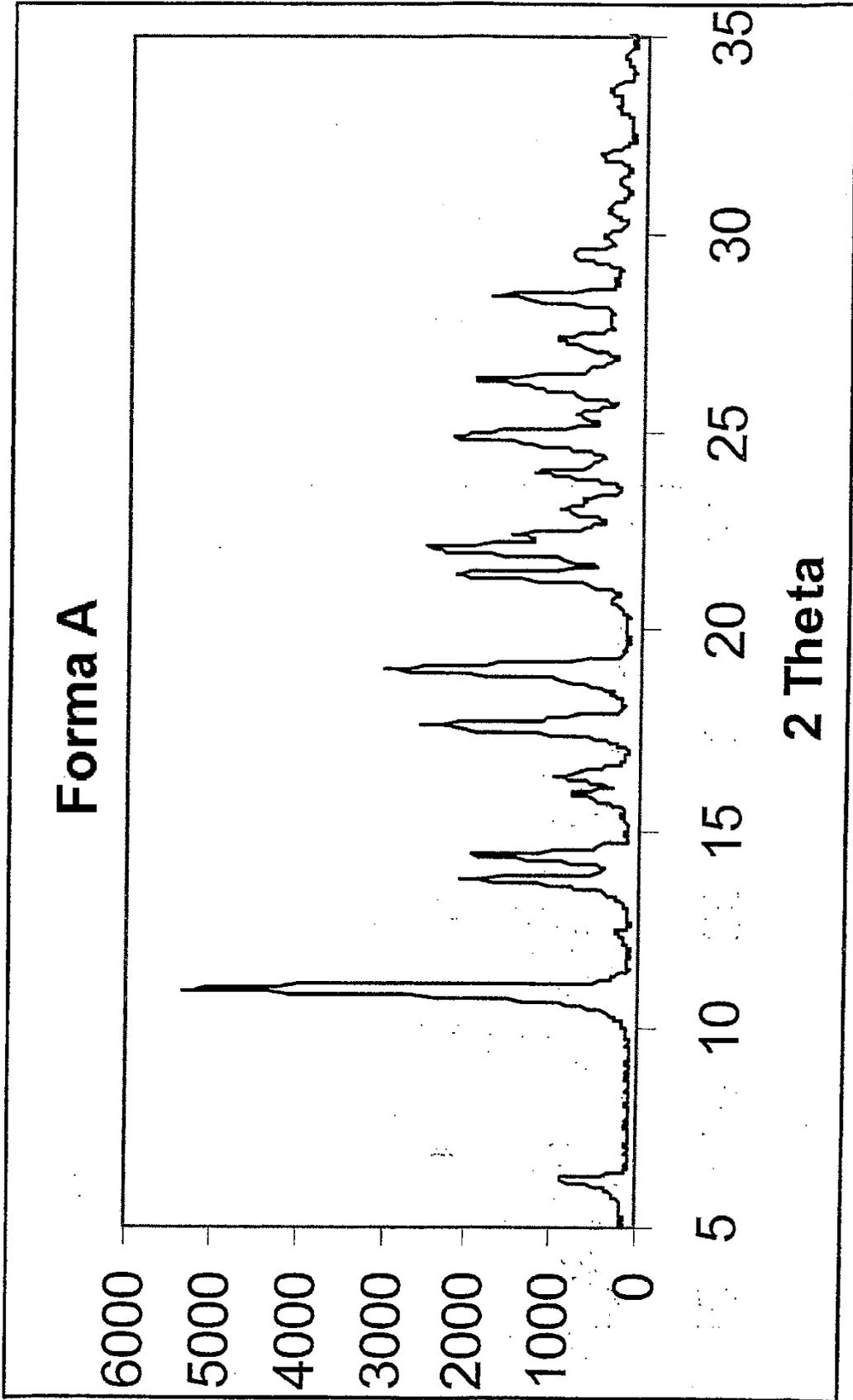
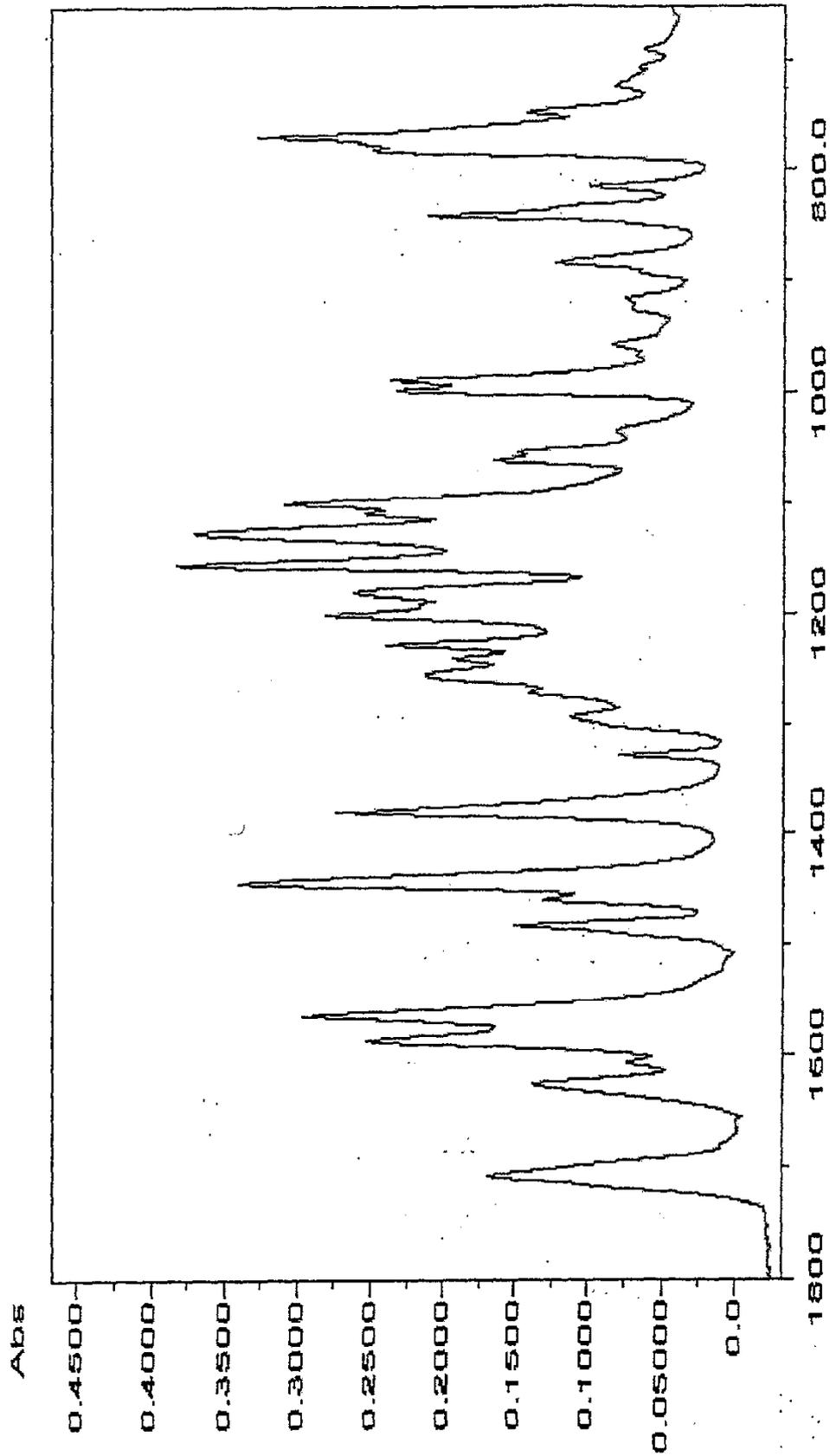


Figura 1



Número de onda (cm⁻¹)

Figura 2

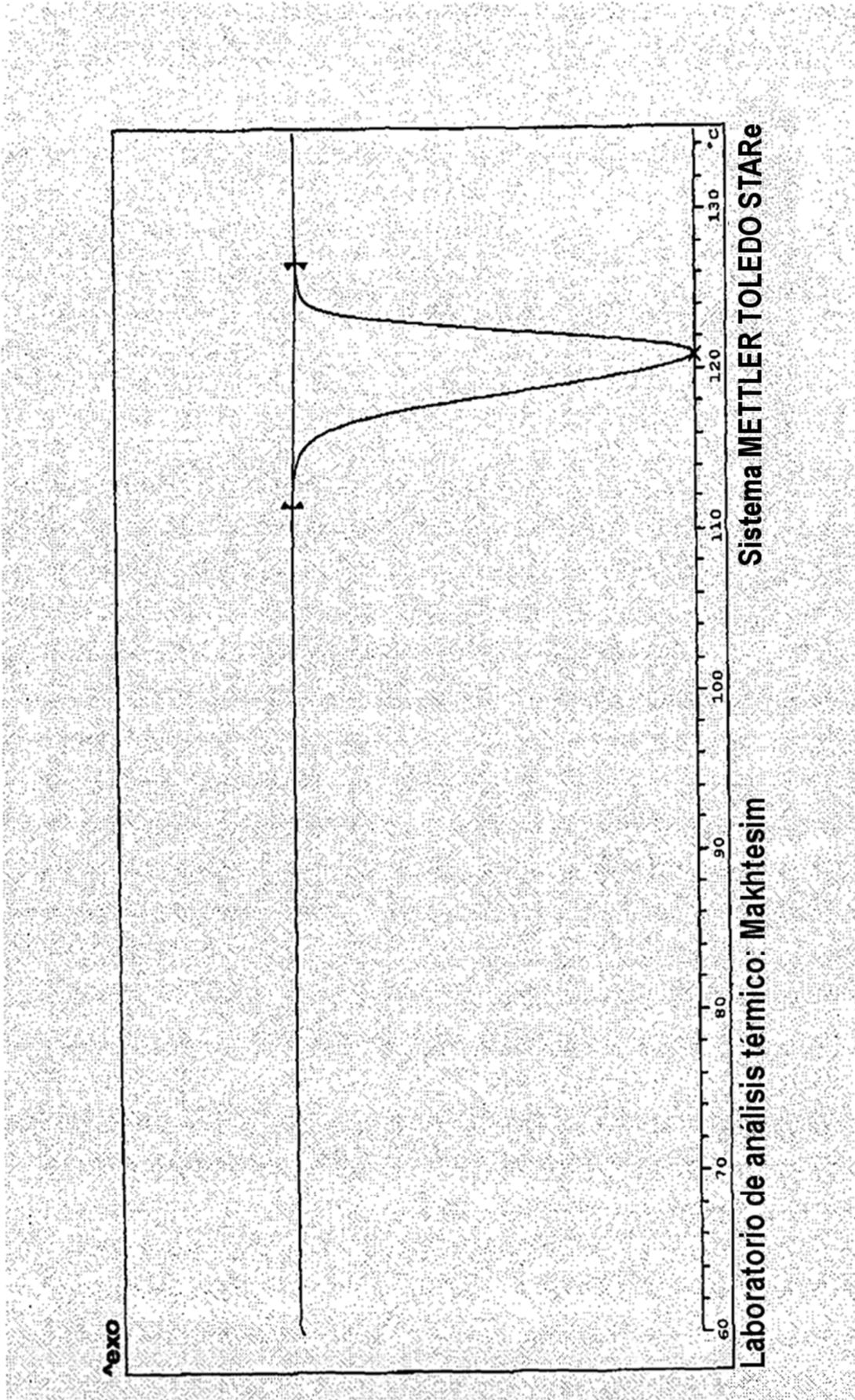


Figura 3

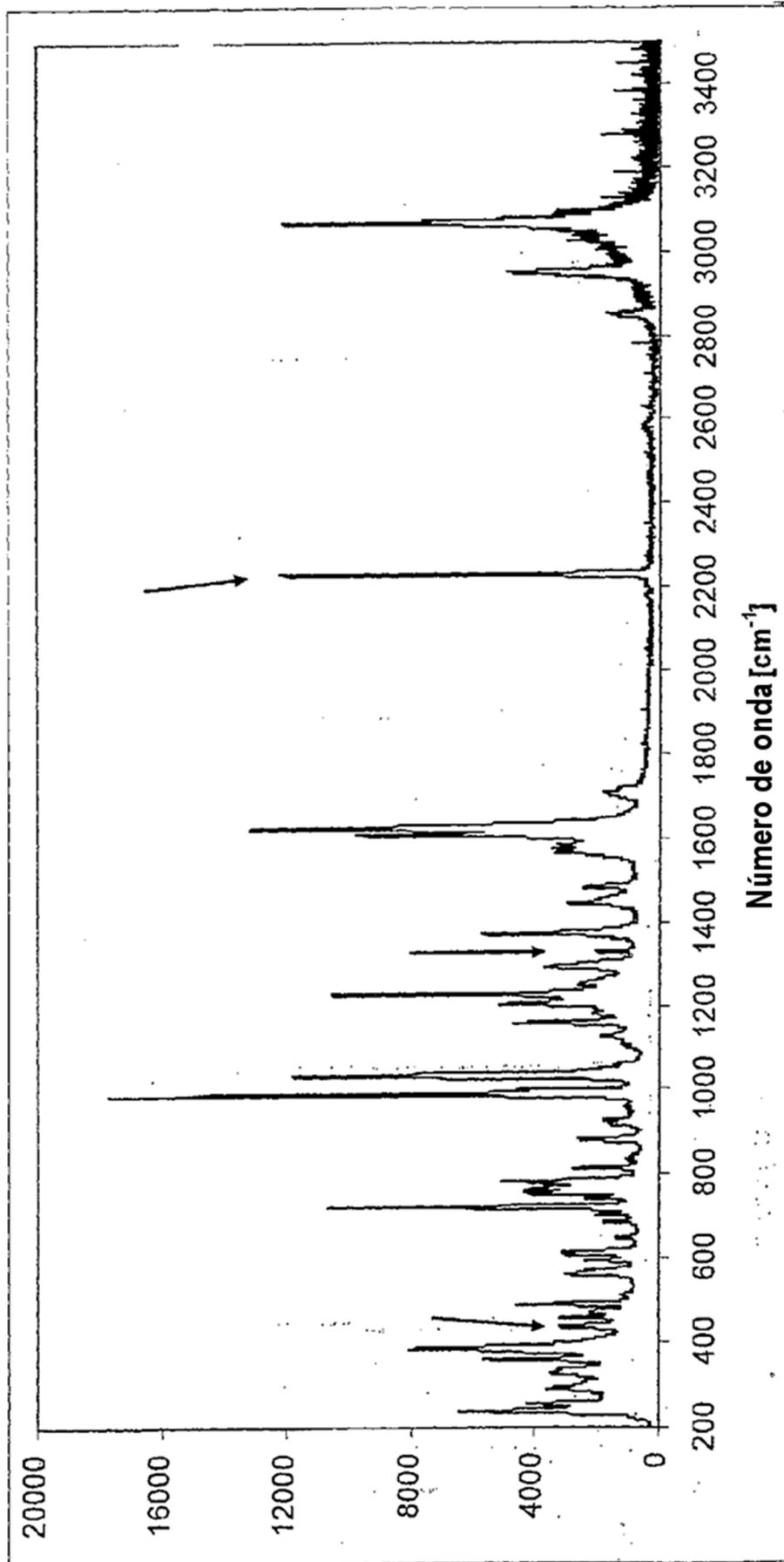


Figura 4

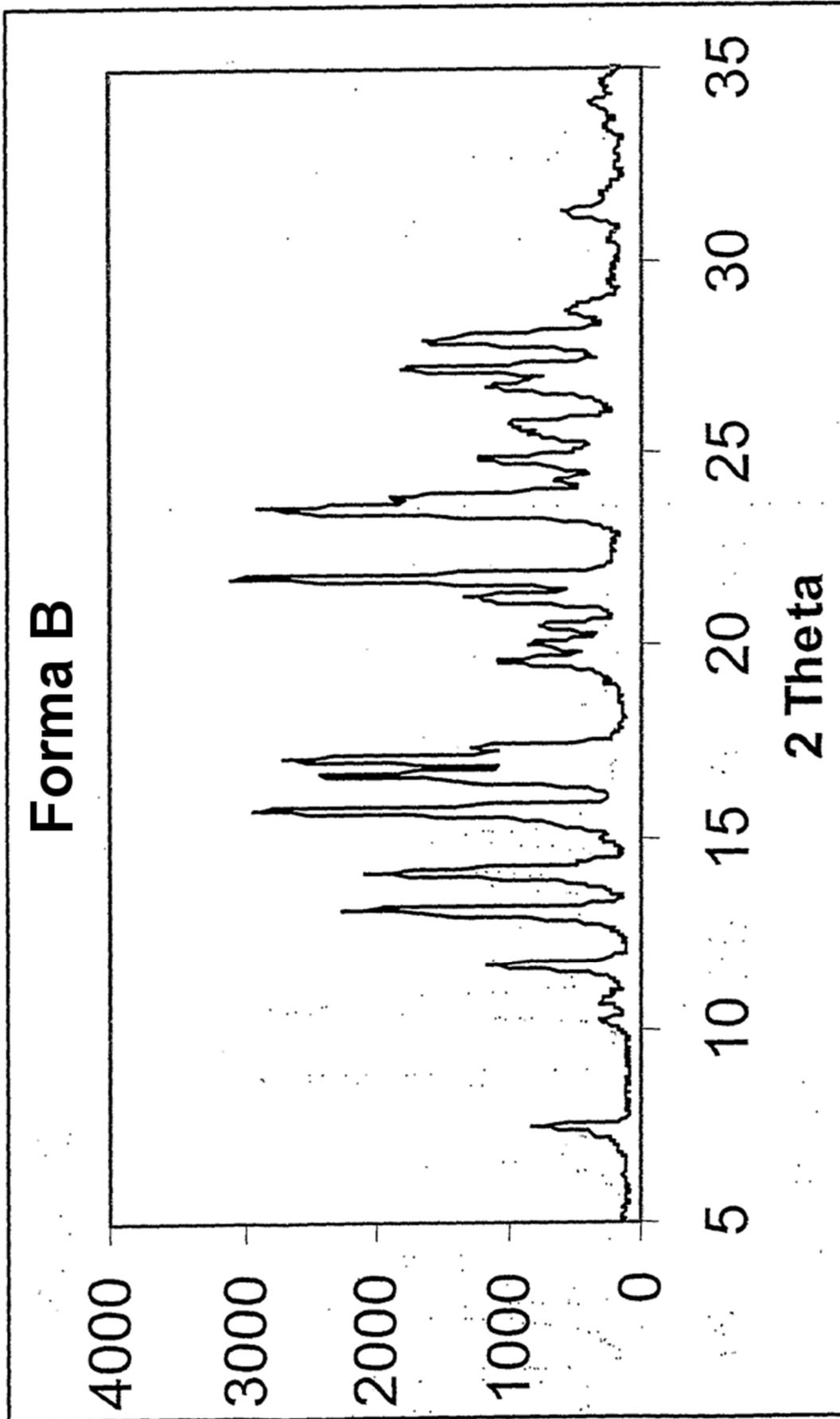


Figura 5

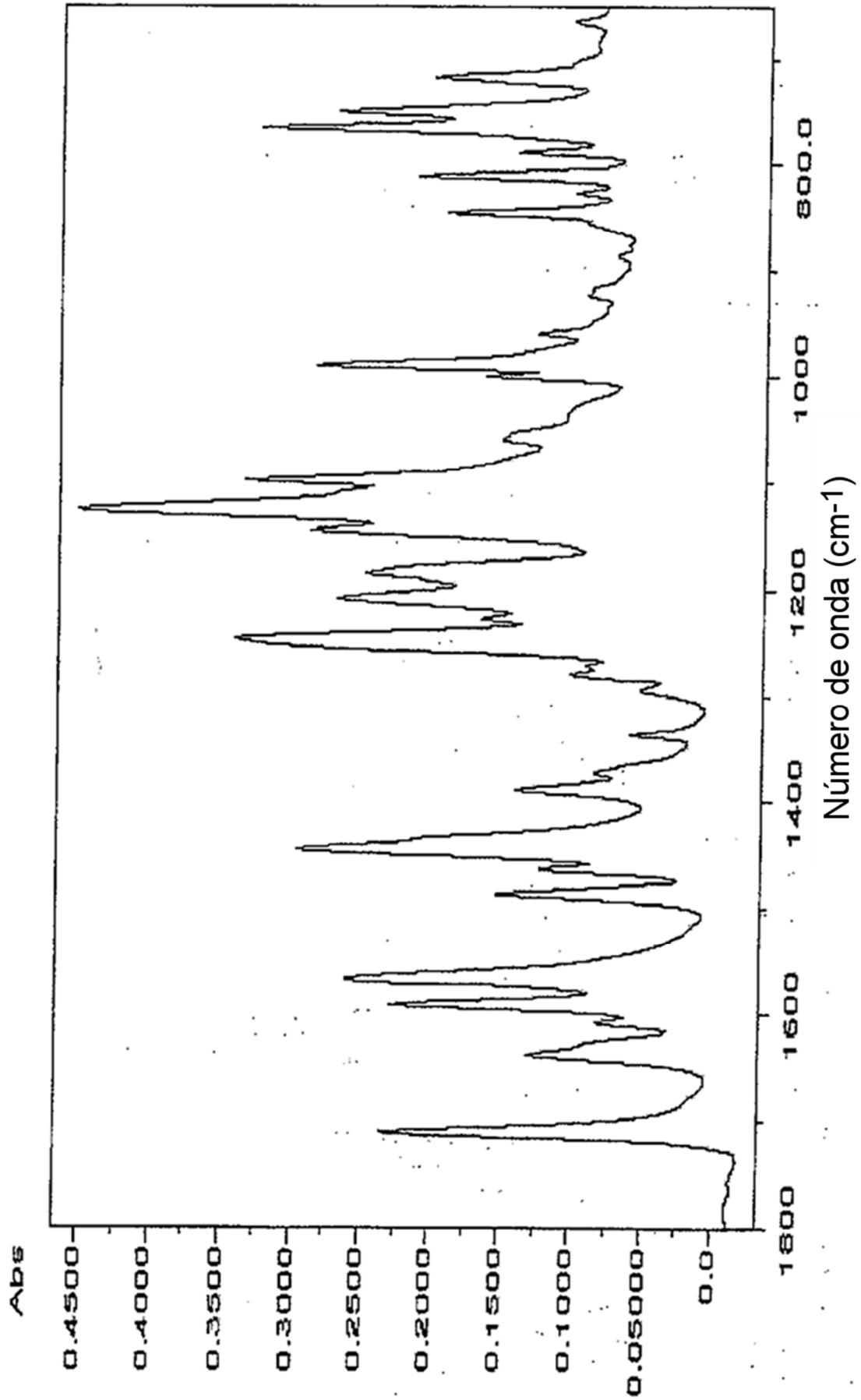


Figura 6

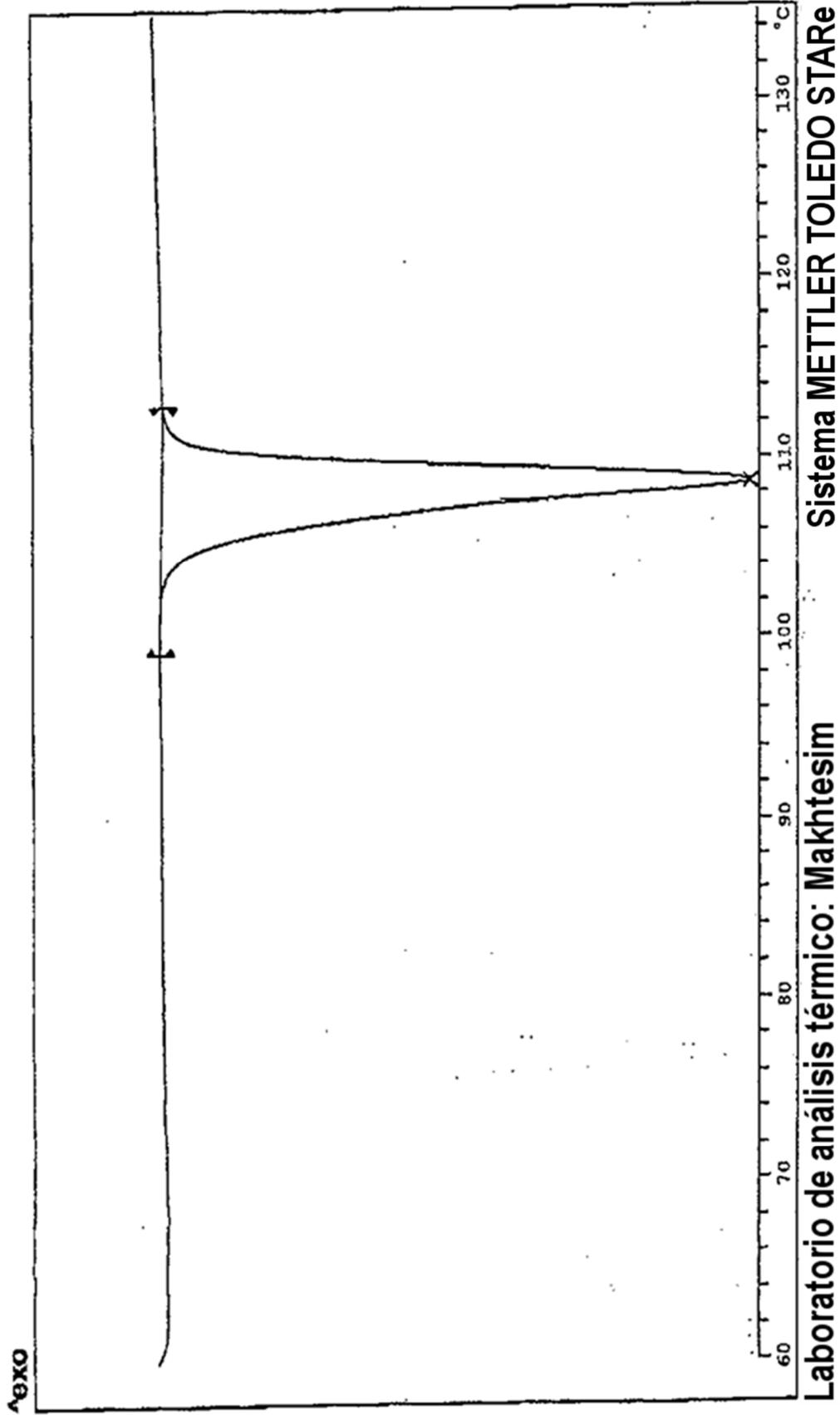


Figura 7

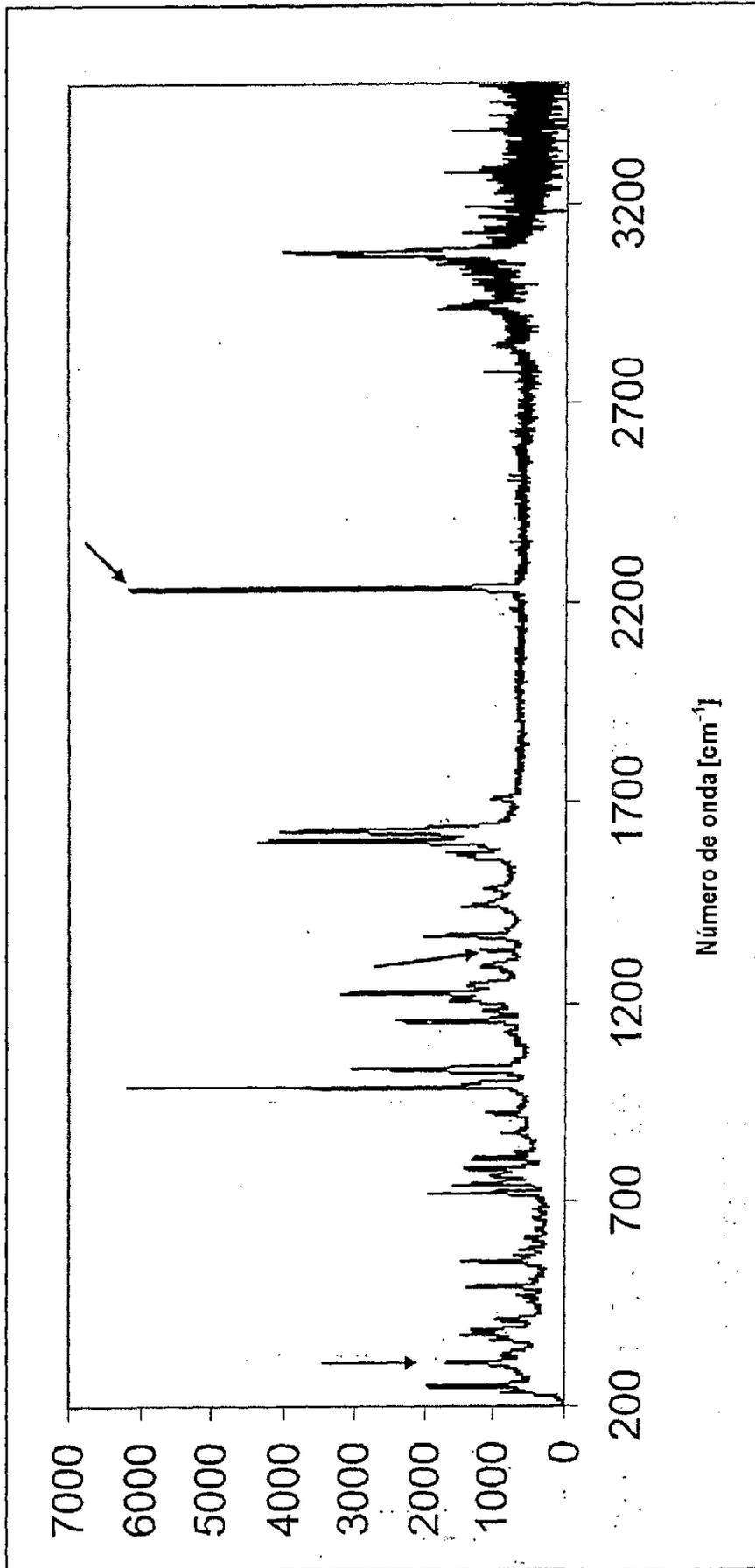


Figura 8

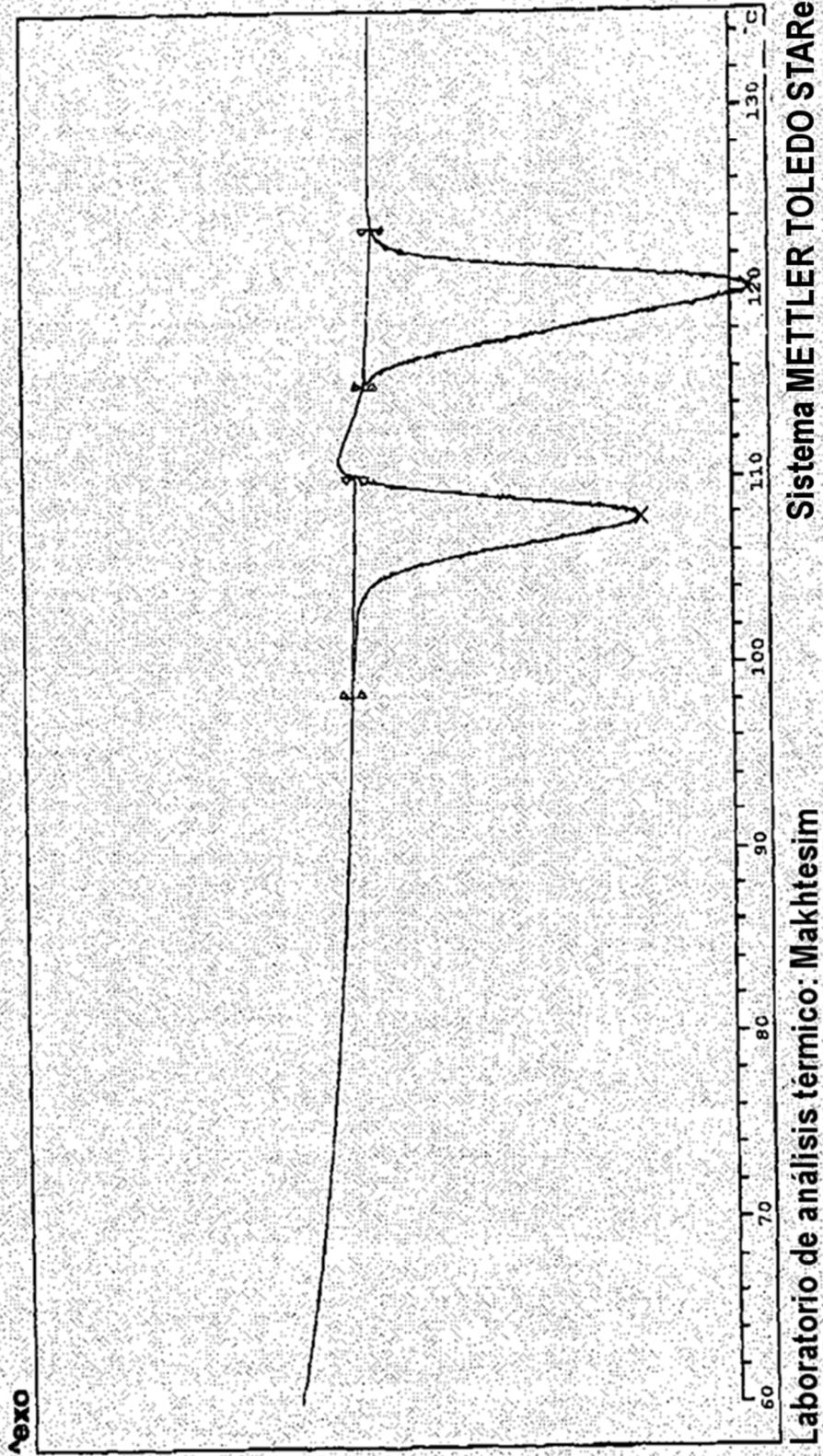


Figura 9

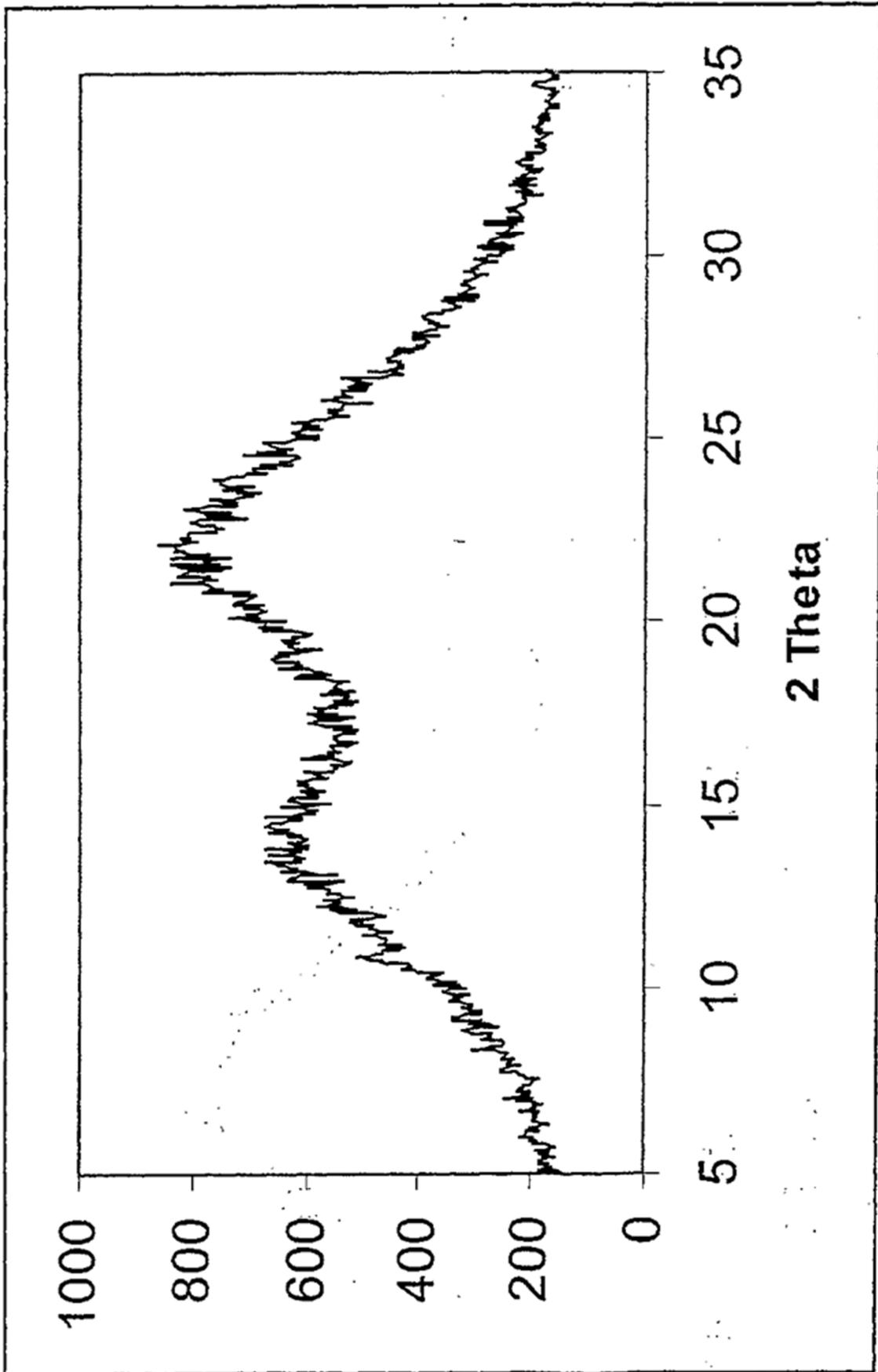


Figura 10