

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 923**

51 Int. Cl.:

C07D 231/14 (2006.01)

A01N 43/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.02.2015 PCT/EP2015/053828**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.09.2015 WO15128322**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2015 E 15707319 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018 EP 3110798**

54 Título: **Polimorfos de (9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico**

30 Prioridad:

27.02.2014 GB 201403438

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

18.06.2018

73 Titular/es:

**SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (100.0%)
Schwarzwaldallee 215
4058 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**HONE, JOHN;
JONES, IAN KEVIN y
GEORGE, NEIL**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 672 923 T3

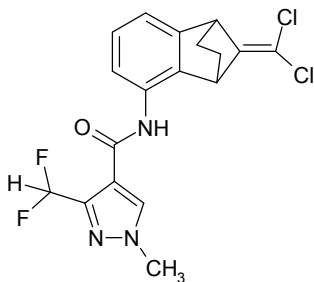
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 (9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

5 La presente invención se refiere a una forma cristalina monohidratada de un derivado amídico heterocíclico, a composiciones que comprenden esta forma y a métodos para su uso como protectores.

El documento WO 2007/048556 describe que ciertos derivados amídicos heterocíclicos poseen actividad microbicida, en particular, actividad fungicida. En particular, se describe un compuesto de fórmula I, la (9-diclorometilen-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-5-il)amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico:

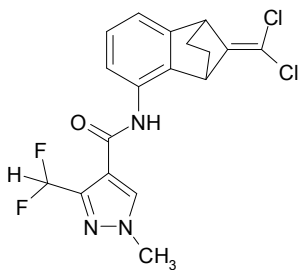


10 (I)

El compuesto (I) en forma cristalina se conoce de los documentos WO 2011/131546 A1, WO 2011/131545 A1, WO 2011/131544 A1 y US 2012/0136162 A1.

Se acaban de descubrir nuevas formas sólidas de este compuesto, sus composiciones y métodos para su preparación y uso.

15 Por lo tanto, la presente invención se refiere a una forma cristalina monohidratada novedosa de un derivado amídico heterocíclico de fórmula I:



(I)

El polimorfo cristalino de la invención se puede caracterizar según los parámetros de la celda unitaria de su monocristal, como se muestra en la Tabla 1. El polimorfo se obtuvo utilizando el método del Ejemplo 1.

20 TABLA 1

Clase	Ortorrómbica
Grupo espacial	P n a 2 ₁
Longitudes de la celda (Å)	a = 18.28(5) b = 12.65(5) c = 7.81(5)
Ángulos de la celda (°)	α = 90.00 β = 90.00 γ = 90.00
Volumen de la celda unitaria (Å ³)	1805.0(5)
Z	4

En la tabla, a, b, c = longitud de los lados de la celda unitaria; α , β , γ = ángulos de la celda unitaria; y Z = moléculas por celda.

5 Por lo tanto, en una realización de la presente invención, el polimorfo cristalino de la invención presenta los siguientes parámetros de red: a = 18.28(5), b = 12.65(5), c = 7.81(5), α = 90.00, β = 90.00, γ = 90.00 y volumen = 1805.0(5) Å³.

10 El polimorfo cristalino también se puede caracterizar según el patrón de difracción de rayos X en polvo expresado como ángulos 2 θ o espaciados d. De este modo, en otra realización de la invención, el polimorfo cristalino de la invención presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos tres, al menos seis, al menos nueve, al menos doce, al menos quince o todos los valores de espaciado d seleccionados del grupo
 15 constituido por 10.45 ± 0.2, 7.45 ± 0.2, 6.71 ± 0.2, 6.31 ± 0.2, 5.99 ± 0.2, 5.42 ± 0.2, 5.23 ± 0.2, 4.78 ± 0.2, 4.60 ± 0.2, 4.53 ± 0.2, 4.33 ± 0.2, 4.14 ± 0.2, 3.97 ± 0.2, 3.86 ± 0.2, 3.73 ± 0.2, 3.62 ± 0.2, 3.49 ± 0.2, 3.37 ± 0.2, 3.30 ± 0.2, 3.23 ± 0.2, 3.19 ± 0.2, 3.14 ± 0.2, 3.06 ± 0.2 y 3.00 ± 0.2. Estos valores de espaciado d derivan de un patrón de difracción de rayos X en polvo del polimorfo obtenido utilizando el método del Ejemplo 1. Los valores se generan utilizando una longitud de onda media de 1.54184 Å con un tamaño de paso para 2 θ de 0.02°. Además, el polimorfo
 20 cristalino también se caracteriza por la ausencia de un valor de espaciado d en 16.58 ± 0.2 y en 16.84 ± 0.2, que corresponden a picos observados en los polimorfos Forma 1 y Forma 2, que son formas anhidras, respectivamente, del compuesto de fórmula I que se detalla a continuación.

Se ha determinado que el polimorfo cristalino de la invención es un monohidrato que contiene un 4.3 ± 0.2% p/p de agua. De este modo, en una realización adicional de la invención, se proporciona un polimorfo cristalino del
 25 compuesto de fórmula I, el cual es un monohidrato que contiene un 4.3 ± 0.2% p/p de agua.

En otra realización, el polimorfo cristalino de la invención presenta un punto de fusión/deshidratación comprendido entre 80 y 125 °C. Este punto de fusión se obtiene utilizando calorimetría diferencial de barrido (CDB) con una tasa de calentamiento de 10 °C/minuto.

También se ha identificado otro polimorfo del compuesto de fórmula (I), una forma anhidra (la Forma anhidra 1), que
 30 presenta un punto de fusión de 149 °C ± 5 °C. Este polimorfo se obtuvo utilizando el método del Ejemplo 2. Este polimorfo también se puede caracterizar según los parámetros de la celda unitaria de su monocristal, como se muestra en la Tabla 2.

TABLA 2

Clase	Ortorrómbica
Grupo espacial	Pbca
Longitudes de la celda (Å)	a = 13.43(5) b = 8.16(5) c = 33.15(5)
Ángulos de la celda (°)	α = 90.00 β = 90.00 γ = 90.00
Volumen de la celda unitaria (Å ³)	3633.6(5)
Z	8

30 En la tabla, a, b, c = longitud de los lados de la celda unitaria; α , β , γ = ángulos de la celda unitaria; y Z = moléculas por celda.

De este modo, el polimorfo anhidro presenta los siguientes parámetros de red: a = 13.43(5), b = 8.16(5), c = 33.15(5), α = 90.00, β = 90.00, γ = 90.00 y volumen = 3633.6(5) Å³.

35 Este polimorfo cristalino también se puede caracterizar según el patrón de difracción de rayos X en polvo expresado como ángulos 2 θ o espaciados d. De este modo, en otra realización de la invención, el polimorfo cristalino correspondiente a la Forma anhidra 1 de la invención presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos tres, al menos seis, al menos nueve, al menos doce, al menos quince o todos los valores de espaciado d seleccionados del grupo constituido por 16.58 ± 0.2, 10.43 ± 0.2, 6.82 ± 0.2, 6.71 ± 0.2, 6.43 ± 0.2, 6.22 ± 0.2, 5.52 ± 0.2, 5.34 ± 0.2, 5.19 ± 0.2, 5.12 ± 0.2, 4.95 ± 0.2, 4.69 ± 0.2, 4.40 ± 0.2, 4.32 ± 0.2, 4.27 ± 0.2, 4.08 ± 0.2, 3.96 ± 0.2, 3.83 ± 0.2, 3.53 ± 0.2, 3.47 ± 0.2, 3.38 ± 0.2, 3.33 ± 0.2, 3.29 ± 0.2, 3.11 ± 0.2, 3.05 ± 0.2 y 3.00 ± 0.2. Estos valores de espaciado d derivan de un patrón de difracción de rayos X en polvo del polimorfo que se ha
 40

calculado utilizando los datos de la celda unitaria del monocristal. Los valores se generan utilizando una longitud de onda media de 1.54184 Å con un tamaño de paso para 2θ de 0.02° .

También se ha identificado otro polimorfo más del compuesto de fórmula (I), una segunda forma anhidra metaestable (la Forma anhidra 2), que presenta un punto de fusión de $147^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$. Este polimorfo se obtuvo utilizando el método del Ejemplo 2.

Este polimorfo cristalino se puede caracterizar según el patrón de difracción de rayos X en polvo expresado como ángulos 2θ o espaciados d . De este modo, en otra realización de la invención, el polimorfo cristalino correspondiente a la Forma anhidra 2 de la invención presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos tres, al menos seis, al menos nueve, al menos doce, al menos quince o todos los valores de espaciado d seleccionados del grupo constituido por 16.84 ± 0.2 , 10.27 ± 0.2 , 7.71 ± 0.2 , 6.76 ± 0.2 , 6.54 ± 0.2 , 5.95 ± 0.2 , 5.61 ± 0.2 , 5.25 ± 0.2 , 5.10 ± 0.2 , 4.99 ± 0.2 , 4.45 ± 0.2 , 4.37 ± 0.2 , 4.15 ± 0.2 , 3.88 ± 0.2 , 3.74 ± 0.2 , 3.66 ± 0.2 , 3.58 ± 0.2 , 3.43 ± 0.2 , 3.37 ± 0.2 y 3.28 ± 0.2 . Estos valores de espaciado d derivan de un patrón de difracción de rayos X en polvo del polimorfo obtenido utilizando el método del Ejemplo 2. Los valores se generan utilizando una longitud de onda media de 1.54184 Å con un tamaño de paso para 2θ de 0.02° .

En el contexto de la presente invención, un polimorfo es una forma cristalina particular de un compuesto químico que puede existir en más de una forma cristalina en estado sólido. Una forma cristalina de un compuesto contiene las moléculas constituyentes dispuestas en patrones repetidos ordenadamente que se extienden en las tres dimensiones espaciales (por el contrario, una forma sólida amorfa no presenta un orden de largo alcance en la posición de las moléculas). Diferentes polimorfos de un compuesto presentan diferentes disposiciones de átomos y/o moléculas en su estructura cristalina. Cuando el compuesto es un compuesto biológicamente activo, tal como un fungicida, la diferencia en las estructuras cristalinas puede provocar que distintos polimorfos tengan distintas propiedades químicas, físicas y biológicas. Las propiedades que se pueden ver afectadas incluyen la forma del cristal, densidad, dureza, color, estabilidad química, punto de fusión, hidrosopicidad, suspensibilidad, tasa de disolución y disponibilidad biológica. En este sentido, un polimorfo específico puede presentar unas propiedades que lo hagan más favorable para un uso particular en comparación con otro polimorfo del mismo compuesto: en particular, las propiedades físicas, químicas y biológicas enumeradas anteriormente pueden tener un efecto considerable en el desarrollo de métodos de producción y formulaciones y en la calidad y eficacia de los agentes de tratamiento de plantas, tales como fungicidas. Cabe destacar que no es posible predecir si el estado sólido de un compuesto puede estar presente como más de un polimorfo ni tampoco es posible predecir las propiedades de cualquiera de estas formas cristalinas.

En particular, el uso de un polimorfo específico puede permitir el uso de nuevas formulaciones en comparación con formas polimórficas/amorfas existentes de un compuesto. Esto podría resultar favorable debido a una serie de razones. Por ejemplo, se puede preferir una formulación que sea un concentrado en suspensión (CS) en lugar de un concentrado en emulsión (CE) debido a que la carencia de disolvente en el CS significa a menudo que probablemente la formulación será menos fitotóxica que una formulación de CE equivalente; sin embargo, si la forma existente de un compuesto no es estable en una formulación de CS de este tipo, puede tener lugar una conversión polimórfica que provoque el crecimiento de un cristal no deseado. Tal crecimiento cristalino es perjudicial porque provoca, por ejemplo, el espesamiento y la posible solidificación de la formulación, lo cual puede generar obstrucciones en los equipos de aplicación, p. ej., en las boquillas de pulverización de la maquinaria de aplicación agrícola. El uso de una forma polimórfica estable solucionaría estos problemas.

La evaluación de la fase sólida para detectar la presencia de cristales se puede llevar a cabo utilizando métodos convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, es conveniente y rutinario utilizar técnicas de difracción de rayos X en polvo. Otras técnicas que se pueden utilizar incluyen calorimetría diferencial de barrido (CDB), análisis termogravimétrico (ATG) y espectroscopía Raman o infrarroja, RMN, cromatografía de gases o HPLC. La difracción de rayos X de monocristal es especialmente útil para identificar estructuras cristalinas.

El monohidrato cristalino de la invención se puede aplicar en una forma no modificada pero se incorpora más preferentemente en composiciones agroquímicas utilizando medios convencionales. Por lo tanto, en otro aspecto, la invención proporciona una composición agroquímica que comprende un monohidrato cristalino de la invención según se ha definido anteriormente y al menos un portador o diluyente aceptable en agricultura.

Las composiciones agroquímicas que comprenden el monohidrato cristalino de la presente invención se pueden utilizar para el control de hongos patógenos de plantas en una serie de especies vegetales. Por consiguiente, la invención también proporciona un método para prevenir o controlar la infección fúngica en plantas o material de propagación vegetal que comprende tratar la planta o el material de propagación vegetal con una cantidad eficaz como fungicida de una composición agrícola de la invención. La expresión "material de propagación vegetal" se refiere a semillas de todo tipo (frutos, tubérculos, bulbos, granos, etc.), esquejes, brotes cortados y similares.

En particular, las composiciones agroquímicas de la invención se pueden utilizar para controlar, por ejemplo, hongos fitopatógenos pertenecientes a las siguientes clases: Ascomicetos (p. ej., *Venturia*, *Podosphaera*, *Erysiphe*, *Monilinia*, *Mycosphaerella*, *Uncinula*); Basidiomicetos (p. ej., el género *Hemileia*, *Rhizoctonia*, *Phakopsora*, *Puccinia*, *Ustilago*, *Tilletia*); Hongos imperfectos (también conocidos como Deuteromicetos; p. ej., *Botrytis*, *Helminthosporium*,

Rhynchosporium, *Fusarium*, *Septoria*, *Cercospora*, *Alternaria*, *Pyricularia* y *Pseudocercospora*); Oomicetos (p. ej., *Phytophthora*, *Peronospora*, *Pseudoperonospora*, *Albugo*, *Bremia*, *Pythium*, *Pseudosclerospora*, *Plasmopara*).

Las composiciones agroquímicas de la presente invención son adecuadas para controlar una enfermedad de este tipo en una serie de plantas y su material de propagación, que incluyen, sin carácter limitante, los siguientes cultivos de diana: cereales (trigo, cebada, centeno, avena, maíz (incluido el maíz de campo, maíz para palomitas de maíz y maíz dulce), arroz, sorgo y cultivos relacionados); remolacha (remolacha azucarera y remolacha forrajera); plantas leguminosas (frijoles, lentejas, arvejas, soja); plantas oleosas (colza, mostaza, girasoles); plantas cucurbitáceas (calabazas, pepinos, melones); plantas que producen fibra (algodón, lino, cáñamo, yute); hortalizas (espinacas, lechuga, espárragos, repollos, zanahorias, berenjenas, cebollas, pimientos, tomates, papas, pimentón dulce, quingombó); cultivos de plantaciones (bananas, árboles frutales, árboles de caucho, viveros de árboles), plantas ornamentales (flores, arbustos, árboles latifolios y perennes, tales como coníferas); así como también otras plantas tales como vides, bayas silvestres (tales como arándanos azules), zarzamoras, arándanos rojos, menta, ruibarbo, menta verde, caña de azúcar y céspedes, incluidos, sin carácter limitante, céspedes de estación fría (por ejemplo, pastos azules (*Poa* L.), tales como pasto azul de Kentucky (*Poa pratensis* L.), poa común (*Poa trivialis* L.), pasto azul de Canadá (*Poa compressa* L.) y pasto azul anual (*Poa annua* L.); agróstides (*Agrostis* L.), tales como agróstide rastrera (*Agrostis palustris* Huds.), agróstide colonial (*Agrostis tenuis* Sibth.), agróstide canina (*Agrostis canina* L.) y agróstide blanca (*Agrostis alba* L.); festucas (*Festuca* L.), tales como festuca alta (*Festuca arundinacea* Schreb.), festuca de las praderas (*Festuca elatior* L.) y festucas finas tales como festuca roja rastrera (*Festuca rubra* L.), festuca roja escarpada (*Festuca rubra* var. *commutata* Gaud.), festuca ovina (*Festuca ovina* L.) y festuca longifolia (*Festuca longifolia*); y raigrases (*Lolium* L.), tales como raigrás perenne (*Lolium perenne* L.) y raigrás anual (italiano) (*Lolium multiflorum* Lam.) y céspedes de estación cálida (por ejemplo, céspedes Bermuda (*Cynodon* L. C. Rich), incluidos el césped Bermuda híbrido y común; céspedes de Zoysia (*Zoysia Willd.*), césped de San Agustín (*Stenotaphrum secundatum* (Walt.) Kuntze); y césped ciempiés (*Eremochloa ophiuroides* (Munro.) Hack.)).

Además, se debe sobreentender que la expresión "cultivos" incluye aquellos cultivos que han sido modificados para que sean tolerantes a plagas y pesticidas, incluidos los herbicidas o clases de herbicidas, como resultado de métodos convencionales de cultivo selectivo o ingeniería genética. La tolerancia, p. ej., a herbicidas se refiere a una reducción de la susceptibilidad a los daños provocados por un herbicida particular en comparación con los cultivos selectivos convencionales. Los cultivos pueden ser modificados o sometidos a un cultivo selectivo con el fin de que sean tolerantes, por ejemplo, a inhibidores de HPPD, tales como la mesotriona, o inhibidores de EPSPS, tales como el glifosato.

En particular, las composiciones de acuerdo con la invención son particularmente eficaces contra oídios; royas; especies de manchas foliares; mohos y añublos tempranos; especialmente contra *Septoria*, *Puccinia*, *Erysiphe*, *Pyrenophora* y *Tapesia* en cereales; *Phakopsora* en soja; *Hemileia* en café; *Phragmidium* en rosas; *Alternaria* en papas, tomates y cucurbitáceas; *Sclerotinia* en pasto, hortalizas, girasol y colza oleaginosa; pudrición negra de las raíces, hormiga roja de fuego, oídio, moho gris y la enfermedad del brazo muerto en vides; *Botrytis cinerea* en frutas; *Monilinia* spp. en frutos y *Penicillium* spp. en frutos.

Las composiciones de acuerdo con la invención son, además, particularmente eficaces contra enfermedades que se transmiten a través de las semillas y el suelo tales como *Alternaria* spp., *Ascochyta* spp., *Botrytis cinerea*, *Cercospora* spp., *Claviceps purpurea*, *Cochliobolus sativus*, *Colletotrichum* spp., *Epicoccum* spp., *Fusarium graminearum*, *Fusarium moniliforme*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium proliferatum*, *Fusarium solani*, *Fusarium subglutinans*, *Gäumannomyces graminis*, *Helminthosporium* spp., *Microdochium nivale*, *Phoma* spp., *Pyrenophora graminea*, *Pyricularia oryzae*, *Rhizoctonia solani*, *Rhizoctonia cerealis*, *Sclerotinia* spp., *Septoria* spp., *Sphacelotheca reilliana*, *Tilletia* spp., *Typhula incarnata*, *Urocystis occulta*, *Ustilago* spp. o *Verticillium* spp.; en particular contra patógenos de cereales tales como trigo, cebada, centeno o avena; maíz; arroz; algodón; soja; pasto; remolacha azucarera; colza oleaginosa; papas; legumbres tales como arvejas, lentejas o garbanzos; y girasol.

Las composiciones de acuerdo con la invención son además particularmente eficaces contra enfermedades que se producen tras la recolección, tales como *Botrytis cinerea*, *Colletotrichum musae*, *Curvularia lunata*, *Fusarium semitectum*, *Geotrichum candidum*, *Monilinia fructicola*, *Monilinia fructigena*, *Monilinia laxa*, *Mucor piriformis*, *Penicillium italicum*, *Penicillium solitum*, *Penicillium digitatum* o *Penicillium expansum*, en particular contra patógenos de frutas tales como pomelos, por ejemplo, manzanas y peras, drupas, por ejemplo, duraznos y ciruelas, cítricos, melones, papaya, kiwi, mango, bayas, por ejemplo, frutillas, paltas, granadas y bananas, y frutos secos.

Las composiciones de acuerdo con la invención son particularmente útiles para controlar las siguientes enfermedades en los siguientes cultivos:

especies de *Alternaria* en frutos y hortalizas; especies de *Ascochyta* en cultivos de legumbres; *Botrytis cinerea* en frutillas, tomates, girasol, cultivos de legumbres, hortalizas y vides, tales como *Botrytis cinerea* en vides; *Cercospora arachidicola* en maníes; *Cochliobolus sativus* en cereales; especies de *Colletotrichum* en cultivos de legumbres; especies de *Erysiphe* en cereales, tales como *Erysiphe graminis* en trigo y *Erysiphe graminis* en cebada; *Erysiphe cichoracearum* y *Sphaerotheca fuliginea* en cucurbitáceas; especies de *Fusarium* en cereales y maíz; *Gäumannomyces graminis* en cereales y pastos; especies de *Helminthosporium* en maíz, arroz y papas; *Hemileia vastatrix* en café; especies de *Microdochium* en trigo y centeno; *Mycosphaerella fijiensis* en bananas; especies de

5 *Phakopsora* en soja, tales como *Phakopsora pachyrizi* en soja; especies de *Puccinia* en cereales, cultivos latifolios y plantas perennes, tales como *Puccinia recondita* en trigo, *Puccinia striiformis* en trigo y *Puccinia recondita* en cebada; especies de *Pseudocercospora* en cereales, tales como *Pseudocercospora herpotrichoides* en trigo; *Phragmidium mucronatum* en rosas; especies de *Podosphaera* en frutos; especies de *Pyrenophora* en cebada, tales como *Pyrenophora teres* en cebada; *Pyricularia oryzae* en arroz; *Ramularia collo-cygni* en cebada; especies de *Rhizoctonia* en algodón, soja, cereales, maíz, papas, arroz y pastos, tales como *Rhizoctonia solani* en papas, arroz, pasto y algodón; *Rhynchosporium secalis* en cebada, *Rhynchosporium secalis* en centeno; especies de *Sclerotinia* en pastos, lechuga, hortalizas y colza oleaginosa, tales como *Sclerotinia sclerotiorum* en colza oleaginosa y *Sclerotinia homeocarpa* en pasto; especies de *Septoria* en cereales, soja y hortalizas, tales como *Septoria tritici* en trigo, *Septoria nodorum* en trigo y *Septoria glycines* en soja; *Sphacelotheca reilliana* en maíz; especies de *Tilletia* en cereales; *Uncinula necator*, *Guignardia bidwellii* y *Phomopsis viticola* en vides; *Urocystis occulta* en centeno; especies de *Uromyces* en porotos; especies de *Ustilago* en cereales y maíz; especies de *Venturia* en frutos, tales como *Venturia inequalis* en manzanas; especies de *Monilinia* en frutos; especies de *Penicillium* en cítricos y manzanas.

15 La tasa con la que se aplica la composición agroquímica de la invención dependerá del tipo particular de hongo que se deba controlar, el grado de control requerido y el tiempo y método de aplicación, y puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica. En general, las composiciones de la invención se pueden aplicar con una tasa de aplicación comprendida entre 0.005 kilogramos/hectárea (kg/ha) y aproximadamente 5.0 kg/ha, basada en la cantidad total del fungicida activo en la composición. Se prefiere una tasa de aplicación comprendida entre 20 aproximadamente 0.1 kg/ha y aproximadamente 1.5 kg/ha, siendo especialmente preferida una tasa de aplicación comprendida entre aproximadamente 0.3 kg/ha y 0.8 kg/ha.

25 En la práctica, las composiciones agroquímicas que comprenden los polimorfos de la invención se aplican como una formulación que contiene los distintos adyuvantes y portadores conocidos o utilizados en la industria. De este modo, se pueden formular como gránulos, como polvos humectables, como concentrados emulsionables, como concentrados en suspensión (incluidas las dispersiones oleosas), como polvos o polvos finos, como fluidos, como soluciones, como suspensiones o emulsiones, suspoemulsiones o formas de liberación controlada tales como microcápsulas. Convenientemente, la composición agroquímica de la invención se puede formular como un concentrado en suspensión, una suspoemulsión, un concentrado en emulsión o una granulación húmeda. Estas formulaciones se describen con más detalle posteriormente y pueden contener desde tan solo aproximadamente un 30 0.5% hasta incluso aproximadamente un 95% o más en peso del principio activo en forma del polimorfo. La cantidad óptima dependerá de la formulación, el equipo de aplicación y la naturaleza de los hongos patógenos de la planta que se deban controlar.

35 Los polvos humectables se presentan en forma de partículas finamente divididas que se dispersan fácilmente en agua u otros portadores líquidos. Las partículas contienen el principio activo retenido en una matriz sólida. Las matrices sólidas típicas incluyen tierra de fuller, arcillas caoliníticas, sílices y otros sólidos orgánicos o inorgánicos fácilmente humectables. Normalmente, los polvos humectables contienen entre aproximadamente un 5% y aproximadamente un 95% en peso del principio activo junto con una pequeña cantidad de agente humectante, dispersante o emulsionante.

40 Los concentrados emulsionables son composiciones líquidas homogéneas dispersables en agua u otro líquido, y pueden constar únicamente del compuesto activo con un agente emulsionante líquido o sólido, o también pueden contener un portador líquido, tal como xileno, naftas aromáticas pesadas, isoforona y otros disolventes orgánicos no volátiles. Cuando se utilizan, estos concentrados se dispersan en agua u otro líquido y se aplican normalmente como un aerosol a la zona que se desee tratar. La cantidad de principio activo en peso puede estar comprendida entre aproximadamente un 0.5% y aproximadamente un 95% del concentrado.

45 Los concentrados en suspensión son formulaciones en las que se suspenden de forma estable partículas sólidas finamente divididas del compuesto activo. Las partículas sólidas se pueden suspender en una solución acuosa o en un aceite (como una dispersión oleosa). Estas formulaciones incluyen agentes antisedimentación y agentes dispersantes y pueden incluir, además, un agente humectante para mejorar la actividad, así como también un antiespumante y un inhibidor del crecimiento cristalino. Cuando se utilizan, estos concentrados se diluyen en agua y se aplican normalmente como un aerosol a la zona que se desee tratar. La cantidad de principio activo en peso puede estar comprendida entre aproximadamente un 0.5% y aproximadamente un 95% del concentrado.

55 Las formulaciones granulares incluyen extruidos y partículas relativamente gruesas y se pueden aplicar sin dilución a la zona en la que se requiera un control de hongos patógenos de plantas o se pueden dispersar en un tanque de pulverización antes de su aplicación, por ejemplo. Los portadores típicos para las formulaciones granulares incluyen arena, tierra de fuller, arcilla atapulgítica, arcillas bentoníticas, arcilla montmorillonítica, vermiculita, perlita, carbonato de calcio, ladrillo, pumita, pirofilita, caolín, dolomita, escayola, harina de madera, mazorcas de maíz molidas, cáscaras de maní molidas, azúcares, cloruro de sodio, sulfato de sodio, silicato de sodio, borato de sodio, magnesia, mica, óxido de hierro, óxido de zinc, óxido de titanio, óxido de antimonio, criolita, yeso, diatomita, sulfato de calcio y otros materiales orgánicos o inorgánicos que absorben o pueden recubrirse con el compuesto activo. Las 60 formulaciones granulares para ser utilizadas sin dilución contienen normalmente entre aproximadamente un 5% y aproximadamente un 25% en peso de principios activos que pueden incluir agentes tensioactivos tales como naftas

aromáticas pesadas, queroseno y otras fracciones del petróleo o aceites vegetales; y/o adhesivos tales como dextrinas, cola o resinas sintéticas. Cuando los gránulos se deben dispersar en un tanque de pulverización antes de su aplicación, el contenido de principio activo en peso se puede incrementar hasta un 80%.

5 Los polvos finos son mezclas no aglomeradas del principio activo con sólidos finamente divididos tales como talco, arcillas, harinas y otros sólidos orgánicos e inorgánicos que actúan como agentes dispersantes y portadores.

Las microcápsulas son normalmente microgotas o gránulos del principio activo envueltos en una carcasa porosa inerte que permite la salida del material envuelto hacia su entorno en tasas controladas. Normalmente, las microgotas encapsuladas tienen un diámetro comprendido entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 micras. El líquido envuelto normalmente constituye entre aproximadamente un 50 y un 95% del peso de la cápsula y puede incluir disolvente además del compuesto activo. Los gránulos encapsulados son generalmente gránulos porosos con membranas porosas que sellan las aberturas de los poros de los gránulos, de este modo se retienen las especies activas en forma líquida dentro de los poros de los gránulos. Los gránulos normalmente tienen un diámetro comprendido entre 1 milímetro y 1 centímetro (y preferentemente entre 1 y 2 milímetros). Los gránulos se forman por extrusión, aglomeración o perlado, o son de origen natural. Los ejemplos de tales materiales son vermiculita, arcilla sinterizada, caolín, arcilla atapulgítica, serrín y carbón granular. Los materiales de la membrana o la carcasa incluyen cauchos naturales y sintéticos, materiales celulósicos, copolímeros de estireno-butadieno, poliacrilonitrilos, poliacrilatos, poliésteres, poliamidas, poliureas, poliuretanos y xantatos de almidón.

Otras formulaciones útiles para aplicaciones agroquímicas incluyen simples soluciones del principio activo en un disolvente en el que sea completamente soluble para la concentración deseada, tal como acetona, naftalenos alquilados, xileno y otros disolventes orgánicos. Se pueden usar también pulverizadores presurizados, en los que el principio activo se dispersa en una forma finamente dividida como resultado de la vaporización de un disolvente dispersante con un punto de ebullición bajo que actúa como portador.

Muchas de las formulaciones descritas anteriormente incluyen agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes. Algunos ejemplos son sulfatos y sulfonatos alquílicos y alquilarílicos, y sus sales, alcoholes polihídricos; alcoholes polietoxilados, ésteres y aminas grasas. Estos agentes, cuando se utilizan, normalmente comprenden entre un 0.1% y un 40% en peso de la formulación.

Los expertos en la técnica estarán familiarizados con los adyuvantes y portadores agrícolas adecuados que son útiles para formular las composiciones de la invención en los tipos de formulaciones descritos anteriormente. En la siguiente lista no limitante se pueden encontrar ejemplos adecuados de las diferentes clases.

30 Los portadores líquidos que pueden utilizarse incluyen agua y cualesquiera disolventes en los que el polimorfo presente una solubilidad limitada o nula, p. ej., tolueno, xileno, nafta de petróleo, aceite de cultivo, acetona, cetona etil metílica, ciclohexanona, anhídrido acético, acetonitrilo, acetofenona, acetato de amilo, 2-butanona, clorobenceno, ciclohexano, ciclohexanol, acetatos de alquilo, alcohol diacetónico, 1,2-dicloropropano, dietanolamina, *p*-dietilbenceno, dietilenglicol, abietato de dietilenglicol, éter butílico del dietilenglicol, éter etílico del dietilenglicol, éter metílico del dietilenglicol, *N,N*-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, 1,4-dioxano, dipropilenglicol, éter metílico del dipropilenglicol, dibenzoato de dipropilenglicol, diproxitol, alquilpirrolidinona, acetato de etilo, 2-etilhexanol, carbonato de etileno, 1,1,1-tricloroetano, 2-heptanona, alfa-pineno, d-limoneno, etilenglicol, éter butílico del etilenglicol, éter metílico del etilenglicol, gamma-butilolactona, glicerol, diacetato de glicerol, monoacetato de glicerol, triacetato de glicerol, hexadecano, hexilenglicol, acetato de isoamilo, acetato de isobornilo, isooctano, isoforona, isopropilbenceno, miristato de isopropilo, ácido láctico, laurilamina, óxido de mesitilo, metoxipropanol, cetona isoamil metílica, cetona isobutil metílica, laurato de metilo, octanoato de metilo, oleato de metilo, cloruro de metileno, *m*-xileno, *n*-hexano, *n*-octilamina, ácido octadecanoico, acetato de octilamina, ácido oleico, oleilamina, *o*-xileno, fenol, polietilenglicol (PEG400), ácido propiónico, propilenglicol, éter monometílico del propilenglicol, *p*-xileno, tolueno, fosfato de trietilo, trietilenglicol, ácido xilenosulfónico, parafina, aceite mineral, tricloroetileno, percloroetileno, acetato de etilo, acetato de amilo, acetato de butilo, metanol, etanol, isopropanol y alcoholes de peso molecular más elevado tales como alcohol amílico, alcohol tetrahidrofurfurílico, hexanol, octanol, etc., etilenglicol, propilenglicol, glicerina, *N*-metil-2-pirrolidinona y similares. Generalmente el portador elegido para la dilución de los concentrados es agua.

Los portadores sólidos adecuados incluyen talco, dióxido de titanio, arcilla pirofílica, sílice, arcilla atapulgítica, kieselguhr, creta, diatomita, cal, carbonato de calcio, arcilla bentonítica, tierra de fuller, cáscaras de semillas de algodón, harina de trigo, harina de soja, pumita, harina de madera, harina de cáscara de nuez, lignina y similares.

Se emplea convenientemente una amplia gama de agentes tensioactivos tanto en dichas composiciones líquidas como sólidas, especialmente en las diseñadas para ser diluidas con un portador antes de su aplicación. Los agentes tensioactivos pueden tener carácter aniónico, catiónico, no iónico o polimérico y pueden utilizarse como agentes emulsionantes, agentes humectantes, agentes de suspensión o con otros fines. Los agentes tensioactivos habituales incluyen sales de alquilsulfatos tales como laurilsulfato de dietanolamónio; sales de alquilarilsulfonatos tales como dodecibencenosulfonato de calcio; productos de la adición de alquilfenol y óxido de alquileo, tales como nonilfenol etoxilado C₁₈; productos de la adición de alcohol y óxido de alquileo, tales como alcohol tridecílico etoxilado C₁₆; jabones, tales como estearato de sodio; sales de alquilnaftalenosulfonato, tales como dibutilnaftalenosulfonato de sodio; ésteres dialquílicos de sales sulfosuccinato, tales como sulfosuccinato sódico de

di(2-etilhexilo); ésteres de sorbitol, tales como oleato de sorbitol; aminos cuaternarias, tales como cloruro de lauriltrimetilamonio; ésteres polietilenglicólicos de ácidos grasos, tales como estearato de polietilenglicol; copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno; y sales de ésteres fosfato mono- y dialquílico.

5 Otros adyuvantes que se utilizan habitualmente en las composiciones agrícolas incluyen inhibidores de la cristalización, modificadores de la viscosidad, agentes de suspensión, modificadores de las microgotas de los aerosoles, pigmentos, antioxidantes, agentes espumantes, agentes bloqueadores de la luz, agentes compatibilizantes, agentes antiespumantes, agentes secuestrantes, agentes neutralizantes y tampones, inhibidores de la corrosión, tintes, odorizantes, agentes de dispersión, adyuvantes de la penetración, micronutrientes, emolientes, lubricantes, agentes adhesivos y similares.

10 Cada una de las formulaciones anteriores se puede preparar como un paquete que contiene los fungicidas junto con otros ingredientes de la formulación (diluyentes, emulsionantes, surfactantes, etc.). Las formulaciones también se pueden preparar mediante un método de mezcla en tanque, en el cual los ingredientes se obtienen por separado y se combinan en el lugar del agricultor.

15 Estas formulaciones se pueden aplicar a las zonas en las que se desee aplicar el control mediante métodos convencionales. Las composiciones líquidas y de polvos finos, por ejemplo, se pueden aplicar utilizando espolvoreadores de polvos, escobas, pulverizadores manuales y espolvoreadores de aerosoles. Las formulaciones también se pueden aplicar desde aviones como un polvo fino o un aerosol o mediante aplicaciones de mecha. Tanto las formulaciones sólidas como las líquidas también se pueden aplicar al suelo en el emplazamiento de la planta que se ha de tratar, lo cual permite que el principio activo penetre en la planta a través de las raíces. Las formulaciones de la invención también se pueden utilizar para aplicaciones de revestimiento sobre el material de propagación vegetal con el fin de proporcionar protección contra infecciones de hongos en el material de propagación vegetal, así como también contra hongos fitopatógenos que se desarrollen en el suelo. Convenientemente, el principio activo se puede aplicar al material de propagación vegetal que se ha de proteger impregnando el material de propagación vegetal, en particular, las semillas, ya sea con una formulación líquida del fungicida o recubriéndolo con una formulación sólida. En casos especiales, también son posibles otros tipos de aplicación, por ejemplo, el tratamiento específico de esquejes vegetales o ramas pequeñas que sirven para la propagación.

Convenientemente, las composiciones y formulaciones agroquímicas de la presente invención se aplican antes del desarrollo de la enfermedad. Las tasas y la frecuencia de uso de las formulaciones son las que se utilizan de forma convencional en la técnica y dependerán del riesgo de infestación por parte del patógeno fúngico.

30 Las composiciones y formulaciones de la presente invención también se pueden utilizar combinadas con otros principios activos, p. ej., otros herbicidas, y/o insecticidas, y/o acaricidas, y/o nematocidas, y/o molusquicidas, y/o fungicidas, y/o reguladores del crecimiento vegetal. Tales mezclas y el uso de tales mezclas para controlar malezas y/o el crecimiento de plantas no deseadas constituyen otros aspectos adicionales de la invención.

35 Cuando el monohidrato cristalino de la invención se combina con al menos un fungicida adicional, se prefieren las siguientes mezclas del polimorfo: mezclas con acibenzolar, acipetacs, alanicarb, albendazol, aldimorf, alicina, alcohol alílico, ametoctradina, amisulbrom, amobam, ampropilfós, anilazina, asomato, aureofungina, azaconazol, azafendina, azitiram, azoxistrobina, polisulfuro de bario, benalaxilo, benalaxilo-M, benodanilo, benomilo, benquinol, bentalurón, bentiavalicarb, bentiazol, cloruro de benalconio, benzamacril, benzamorf, ácido benzohidroxámico, berberina, betoxazina, biloxazol, binapacril, bifenilo, bitertanol, bitionol, bixafeno, blastidina-S, boscalida, bromotalonilo, bromuconazol, bupirimato, butiobato, butilamina, polisulfuro de calcio, captafol, captano, carbamorf, carbendazim, clorhidrato de carbendazim, carboxina, carpropamida, carvona, CGA41396, CGA41397, quinometionato, quitosano, clobentiazona, cloranifometano, cloranilo, clorfenazol, cloroneb, cloropicrina, clorotalonilo, clorozolinato, clozolinato, climbazol, clotrimazol, clozilación, compuestos que contienen cobre tales como acetato de cobre, carbonato de cobre, hidróxido de cobre, naftenato de cobre, oleato de cobre, oxiclورو de cobre, oxiquinolato de cobre, silicato de cobre, sulfato de cobre, talato de cobre, cromato de cobre y zinc, y caldo bordelés, cresol, cufraneb, cuprobam, óxido cuproso, ciazofamida, ciclafuramida, cicloheximida, ciflufenamida, cimoxanilo, cependazol, ciproconazol, ciprodinilo, dazomet, debacarb, decafentina, ácido dehidroacético, 1,1'-dióxido del disulfuro de di-2-piridilo, diclofluanida, diclomezina, diclona, diclorano, diclorofeno, diclozolina, diclobutrazol, diclocimet, dietofencarb, difenoconazol, difenzoquat, diflumetorim, tiosulfato de *O,O*-diisopropil-*S*-bencilo, dimefluzol, dimetaclona, dimetconazol, dimetomorf, dimetirimol, diniconazol, diniconazol-M, dinobutón, dinocap, dinocón, dinopentón, dinosulfón, dinoterbón, difenilamina, dipiritiona, disulfiram, ditalimfós, ditanona, ditioéter, cloruro de dodecildimetilamonio, dodemorf, dodicina, dodina, doguadina, drazoxolona, edifenfós, enestrobirina, epoxiconazol, etaconazol, etem, etaboxam, etirimol, etoxiquina, etilicina, (*Z*)-*N*-bencil-*N*-([metil(metiltoetilidenaminooxicarbonil)amino]tio)-β-alaninato de etilo, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fenaminosulf, fenapanil, fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamida, fenitropano, fenoxanilo, fencpiclonilo, fenpropidina, fenpropimorf, fenpirazamina, acetato de fentina, hidróxido de fentina, ferbam, ferimzona, fluazinam, fludioxonilo, flumetover, flumorf, flupicolida, fluopiram, fluoroimida, fluotrimazol, fluoxastrobina, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamida, flutanilo, flutolanilo, flutriafol, folpet, formaldehído, fosetilo, fuberidazol, furalaxilo, furametpir, furcarbanilo, furconazol, furfural, furmeciclo, furofanato, gliodina, griseofulvina, guazatina, halacrinato, hexaclorobenceno, hexaclorobutadieno, hexaclorofeno, hexaconazol, hexiltiofós, hidrargafeno, hidroxisoxazol, himexazol, imazalilo, sulfato de imazalilo, imibenconazol, iminoctadina, triacetato de iminoctadina, inezina, yodocarb,

ipconazol, iprobenfós, iprodiona, iprovalicarb, carbamato de isopropanilo y butilo, isoprotiolano, isopirazam, isotianilo, isoalediona, izopamfós, kasugamicina, kresoxim-metilo, LY186054, LY211795, LY248908, mancozeb, mandipropamida, maneb, mebenilo, mecarbinzida, mefenoxam, mepanipirim, mepronilo, cloruro mercuríco, cloruro mercurioso, mepildinocap, metalaxilo, metalaxilo-M, metam, metazoxolona, metconazol, metasulfocarb, metfuroxam, bromuro de metilo, yoduro de metilo, isotiocianato de metilo, metiram, metiram-zinc, metominostrobina, metrafenona, metsulfovax, milneb, moroxidina, miclobutanilo, miclozolona, nabam, natamicina, neoasozina, dimetilditiocarbamato de níquel, nitroestireno, nitrotal-isopropilo, nuarimol, octilina, ofurace, compuestos orgánicos de mercurio, orisastrobina, ostol, oxadixilo, oxasulfurón, oxina-cobre, ácido oxolínico, oxpoconazol, oxicarboxina, parinol, pefurazoato, penconazol, pencicurón, penflufeno, pentaclorofenol, pentiopirad, fenamacrilo, óxido de fenazina, fosdifeno, fosetil-Al, ácidos de fósforo, ftalida, picoxistrobina, piperalina, policarbamato, polioxina D, polioxrim, poliram, probenazol, procloraz, procimidona, propamidina, propamocarb, propiconazol, propineb, ácido propiónico, proquinazida, protiocarb, protioconazol, piracarbólida, piraclostrobina, pirametrostrobina, piraoxistrobina, pirazofós, piribencarb, piridinitrilo, pirifenox, pirimetanilo, pirofenona, piroquilona, piroxiclor, piroxifur, pirrolnitrina, compuestos de amonio cuaternario, quinacetol, quinazamida, quinconazol, quinometionato, quinoxifeno, quintoceno, rabenzazol, santonina, sedaxane, siltiofam, simeconazol, sipconazol, pentaclorofenato de sodio, espiroxamina, estreptomina, azufre, sultropeno, tebuconazol, tebfloquina, tecloftalam, tecnaceno, tecoram, tetraconazol, tiabendazol, tiadiflúor, ticiofeno, tifulzamida, 2-(tiocianometiltio)benzotiazol, tiofanato-metilo, tioquinox, tiram, tiadinilo, timibenconazol, tioximida, tolclofós-metilo, tolilfluánida, triadimefón, triadimenol, triamifós, triarimol, triazbutilo, triazóxido, triciclazol, tridemorf, trifloxistrobina, triflumazol, triflorina, triflumizol, triticonazol, uniconazol, urbacida, validamicina, valifenalato, vapam, vinclozolina, zarilamida, zineb, ziram y zoxamida.

En particular, se prefieren los siguientes componentes de las mezclas fungicidas:

un fungicida estrobilurínico seleccionado del grupo constituido por azoxistrobina, dimoxistrobina, fluoxastrobina, kresoxim-metilo, metominostrobina, orisastrobina, picoxistrobina, piraclostrobina; trifloxistrobina;

un fungicida azólico seleccionado del grupo constituido por azaconazol, bromuconazol, ciproconazol, difenoconazol, diniconazol, diniconazol-M, epoxiconazol, fenbuconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, hexaconazol, imazalilo, imibenconazol, ipconazol, metconazol, miclobutanilo, oxpoconazol, pefurazoato, penconazol, procloraz, propiconazol, protioconazol, simeconazol, tebuconazol, tetraconazol, triadimefón, triadimenol, triflumizol, triticonazol, diclobutrazol, etaconazol, furconazol, furconazol-cis y quinconazol;

un fungicida morfolínico seleccionado del grupo constituido por aldimorf, dodemorf, fenpropimorf, tridemorf, fenpropidina, espiroxamina y piperalina;

un fungicida anilinoimidazólico seleccionado del grupo constituido por ciprodinilo, mepanipirim y pirimetanilo;

un fungicida seleccionado del grupo constituido por benalaxilo, benalaxilo-M, benomilo, bitertanol, boscalida, captano, carboxina, carpropamida, clorotalonilo, cobre, ciazofamida, cimoxanilo, dietofencarb, ditianona, famoxadona, fenamidona, fenhexamida, fenoxicarb, fenpiclonilo, fluazinam, fludioxonilo, flutolanilo, folpet, guazatina, himexazol, iprodiona, lufenurón, mancozeb, metalaxilo, mefenoxam, metrafenona, nuarimol, paclobutrazol, pencicurón, pentiopirad, procimidona, proquinazida, piroquilón, quinoxifeno, siltiofam, azufre, tiabendazol, tiram, triazóxido, triciclazol, isopirazam, sedaxane, fluxapiroxad, solatenol y 3-(difluorometil)-N-metoxi-1-metil-N-[1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)etil]pirazol-4-carboxamida.

Aún más preferentemente, el monohidrato cristalino de la invención se combina con una estrobilurina o un azol.

A pesar de que las composiciones que comprenden el monohidrato cristalino de la invención y otro fungicida se han descrito de forma explícita anteriormente, el experto apreciará que la invención se extiende a combinaciones tricomponente y otras combinaciones múltiples que comprendan las mezclas bicomponente anteriores.

Para no dar lugar a dudas, incluso aunque no se indique de forma explícita anteriormente, los componentes de la mezcla también pueden estar en forma de cualquier éster o sal agroquímicamente aceptable, tal como se menciona, p. ej., en *The Pesticide Manual* (El manual de pesticidas), decimotercera edición, Consejo Británico para la Protección de Cultivos, 2003.

La presente invención se describirá a continuación mediante los siguientes ejemplos y figuras no limitantes, donde:

La FIG. 1 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo del polimorfo cristalino hidratado de la invención.

La FIG. 2 muestra una curva de CDB del polimorfo cristalino hidratado de la invención.

La FIG. 3 muestra un diagrama de fases que indica la estabilidad de las formas cristalinas anhidra e hidratada del compuesto de fórmula (I).

La FIG. 4 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo previsto del polimorfo correspondiente a la Forma anhidra 1.

La FIG. 5 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo registrado del polimorfo correspondiente a la Forma anhidra 2.

La FIG. 6 muestra las micrográficas del crecimiento cristalino en una formulación del polimorfo correspondiente a la Forma anhidra 1 (a) antes de la incubación con un 5% de la forma hidratada y (b) después de 2 semanas de incubación con la forma hidratada.

La FIG. 7 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo registrado de la formulación del Ejemplo 5 después de dos semanas (a) en comparación con los patrones de difracción de rayos X en polvo previstos del polimorfo correspondiente a la Forma anhidra 1 (b) y el polimorfo hidratado (c).

Ejemplos

1. Preparación de los polimorfos - hidrato

Se preparó una mezcla racémica del compuesto de fórmula (I) según se describe en WO 2008/131901 y a continuación se añadieron 0.5 g a una solución de agua al 30% en metanol (10 mL) a 25 °C para formar una suspensión. Esta suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Los cristales se aislaron mediante filtración a presión reducida y se secaron al aire. Se obtuvieron resultados similares agitando una suspensión de los cristales en agua al 75% en acetona durante 5 días.

Los cristales del hidrato también se aislaron por cristalización en agua al 20% en acetonitrilo. Los cristales (0.5 g) se añadieron a una solución de agua al 20% en MeCN (10 mL) y se calentaron (aprox. 45 °C) para formar una solución. A continuación, se permitió que esta solución se enfriara hasta temperatura ambiente. Se observó crecimiento de los cristales durante las siguientes 48 horas. Estas suspensiones resultantes se agitaron durante 48 horas más a temperatura ambiente y los cristales se aislaron mediante filtración a presión reducida y se secaron al aire.

2. Preparación de los polimorfos - Formas anhidras 1 y 2 (Ejemplo de referencia)

Se preparó una mezcla racémica del compuesto de fórmula (I) según se describe en WO 2008/131901. Se combinaron 0.1 g de este compuesto con suficiente metanol para formar una solución que se encontrara bajo el punto de saturación (Forma 1) o con suficiente acetonitrilo para formar una solución que se encontrara bajo el punto de saturación (Forma 2) a 25 °C. A continuación, se permitió que el disolvente se evaporara a sequedad lentamente a temperatura ambiente.

3. Análisis de los polimorfos

Después de su preparación mediante los métodos detallados anteriormente, las muestras se sometieron a análisis mediante difracción de rayos X en polvo y/o difracción de rayos X de monocristal y/o calorimetría diferencial de barrido (CDB).

El análisis por difracción de rayos X en polvo del material sólido se llevó a cabo utilizando el difractor de polvo Bruker D8 a temperatura ambiente y con humedades relativas superiores a un 40%. Las muestras se montaron en soportes para muestras Perspex y las muestras se aplanaron. Se hizo girar el soporte para muestras y se registraron los rayos X desde 4° hasta 34° 2-theta, con un tiempo de barrido desde 25 hasta 30 minutos, dependiendo de la intensidad del patrón. En la FIG. 1 se muestra una curva de DRXP del hidrato y en la FIG. 5 de la Forma anhidra 2.

Los datos de las intensidades del monocristal se registraron en un difractor Oxford Xcalibur PX Ultra utilizando radiación $K\alpha$ de Cu ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) con un monocromador de grafito. El cristal se montó en aceite Paratone N a temperatura ambiente para registrar los datos. Los datos se resolvieron utilizando el paquete de software CRYSTALS. Estos datos se utilizaron para producir un patrón de difracción de rayos X en polvo previsto para la Forma anhidra 1, el cual se muestra en la FIG. 4.

La CDB se llevó a cabo utilizando un Mettler Toledo DSC 820 o DSC1. Se utilizó una cantidad de muestra de aproximadamente 5 mg y esta se calentó desde 40 °C hasta 250 °C con una tasa de 10 °C/minuto en el DSC820 o desde 25 °C hasta 250 °C con una tasa de 10 °C/minuto en el DSC1. La tapa del crisol de CDB se perforó para permitir el escape de cualquier gas formado durante el calentamiento de la muestra.

El análisis por CDB confirmó la presencia de un hidrato con un punto de fusión/deshidratación comprendido entre 80 y 125 °C y de las dos formas anhidras con puntos de fusión de 149.2 °C y 147.4 °C, respectivamente. En la FIG. 2 se muestra una curva de CDB del hidrato.

4. Estabilidad de los polimorfos

La estabilidad termodinámica de los cristales hidratados depende, no únicamente de la temperatura, sino también de la abundancia de agua o, más concretamente, la actividad de agua (a_w), que es equivalente a la humedad relativa. Con el fin de determinar en qué condiciones el polimorfo anhidro correspondiente a la Forma 1 y el hidrato son estables, se prepararon una serie de suspensiones competitivas que contenían ambas formas cristalinas en diferentes mezclas de agua/metanol y en un intervalo de temperaturas. Los cristales resultantes se analizaron

mediante CDB para determinar la forma estable en las condiciones determinadas. La Tabla 3 muestra la frontera entre las dos formas basándose en estos datos de CDB.

TABLA 3

Agua en metanol (%)	Temperatura (°C)											
	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	H
30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	H	-	H
20	-	-	-	H	-	H	H	H	H	-	-	H
15	H	-	H	-	-	-	-	-	-	H	-	A
12.5	H	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	H	-	H	U	-	U	A	A	A	-	-	A
7.5	H	-	H	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	A	-	-	A	-	-	A	A	A	-	-	A
1	A	-	-	A	-	-	A	A	A	-	-	A

Nota: A indica que la forma anhidra es la forma estable

- 5 H indica que el hidrato es la forma estable
- U indica que los datos no fueron concluyentes
- indica que no se ha evaluado

A partir de los datos anteriores, las composiciones de agua/metanol se convirtieron en actividades de agua y se construyó un diagrama de fases. El diagrama de fases se muestra en la FIG. 3.

- 10 El diagrama de fases muestra las temperaturas en exceso de 60 °C que serían necesarias para deshidratar el hidrato del compuesto (I) en humedades relativas ambientales normales. Este indica que el hidrato sería la forma estable del compuesto (I) en formulaciones de concentrados en suspensión y, además, también sería más estable en otras formulaciones no acuosas tras su dilución con agua en el tanque de pulverización. El uso de la Forma anhidra 1 en estas condiciones provocaría probablemente la conversión polimórfica en el hidrato y el crecimiento cristalino concomitante daría como resultado potencialmente el bloqueo de las boquillas en el equipo de pulverización.
- 15

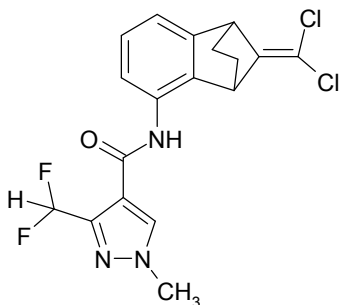
5. Estabilidad de las formulaciones de polimorfos

- 20 Se prepararon dos formulaciones de concentrados en suspensión (CS) estándar por separado utilizando el polimorfo correspondiente a la Forma anhidra 1 y el polimorfo hidratado. El CS de la Forma anhidra 1 se contaminó con un 5% de la forma hidratada y se introdujo en un horno de ciclos de temperatura que variaban desde 0 °C hasta 40 °C durante 12 horas.

- 25 La muestra se inspeccionó después de dos semanas. La microscopía indicó que el tamaño de los cristales se había incrementado sustancialmente. Las micrográficas del tamaño de los cristales se muestran en la FIG. 6. Algunos cristales se retiraron de la formulación y se secaron. Se registró el patrón de difracción de rayos X en polvo; este indicó que la totalidad del polimorfo anhidro correspondiente a la Forma 1 se había convertido completamente en la forma hidratada. La curva de difracción de rayos X en polvo comparativa se muestra en la FIG. 7.

REIVINDICACIONES

1. Un polimorfo cristalino del compuesto de fórmula I



- 5 el cual presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende al menos tres valores d, medidos en Å, seleccionados del grupo constituido por 10.45 ± 0.2 , 7.45 ± 0.2 , 6.71 ± 0.2 , 6.31 ± 0.2 , 5.99 ± 0.2 , 5.42 ± 0.2 , 5.23 ± 0.2 , 4.78 ± 0.2 , 4.60 ± 0.2 , 4.53 ± 0.2 , 4.33 ± 0.2 , 4.14 ± 0.2 , 3.97 ± 0.2 , 3.86 ± 0.2 , 3.73 ± 0.2 , 3.62 ± 0.2 , 3.49 ± 0.2 , 3.37 ± 0.2 , 3.30 ± 0.2 , 3.23 ± 0.2 , 3.19 ± 0.2 , 3.14 ± 0.2 , 3.06 ± 0.2 y 3.00 ± 0.2 , y el cual no presenta ningún pico en el patrón de difracción de rayos X en polvo en $d = 16.58 \pm 0.2$ y $d = 16.84 \pm 0.2$, donde dicho polimorfo es un monohidrato que contiene un $4.3 \pm 0.2\%$ p/p de agua.
- 10 2. El polimorfo cristalino de la reivindicación 1, el cual presenta los siguientes parámetros de red: $a = 18.28(5)$, $b = 12.65(5)$, $c = 7.81(5)$, $\alpha = 90.00$, $\beta = 90.00$, $\gamma = 90.00$ y volumen = $1805.0(5) \text{ \AA}^3$.
3. Una composición agrícola que comprende un polimorfo según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-2 y al menos un portador o diluyente aceptable en agricultura.
4. La composición de la reivindicación 3, la cual comprende al menos un fungicida adicional.
- 15 5. La composición de la reivindicación 4, donde el fungicida adicional es una estrobilurina o un azol.
6. Un método para prevenir o controlar la infección fúngica en plantas o material de propagación vegetal que comprende tratar la planta o el material de propagación vegetal con una cantidad eficaz como fungicida de una composición agrícola de la reivindicación 3 o la reivindicación 4.

FIG. 1

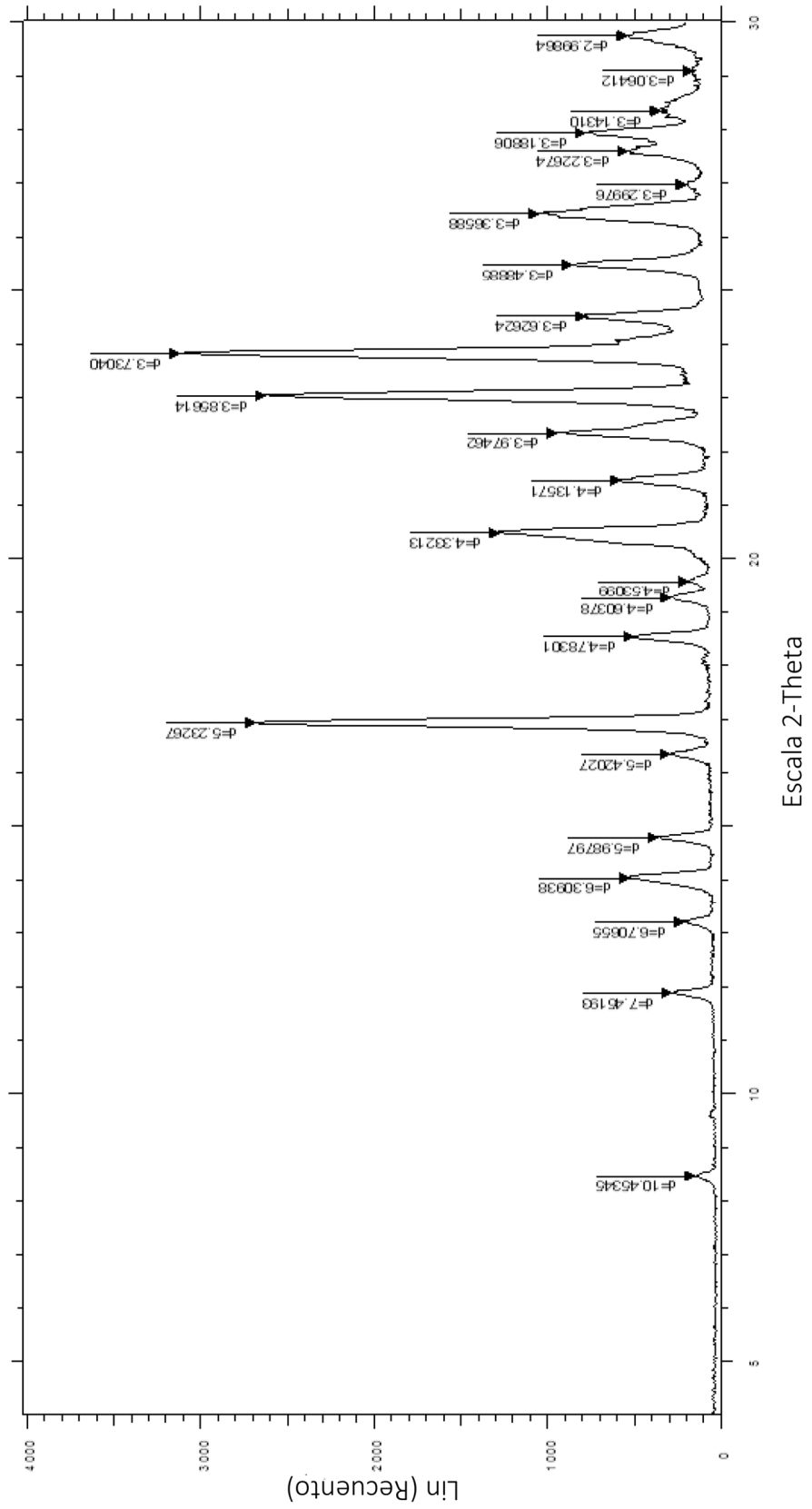


FIG. 2

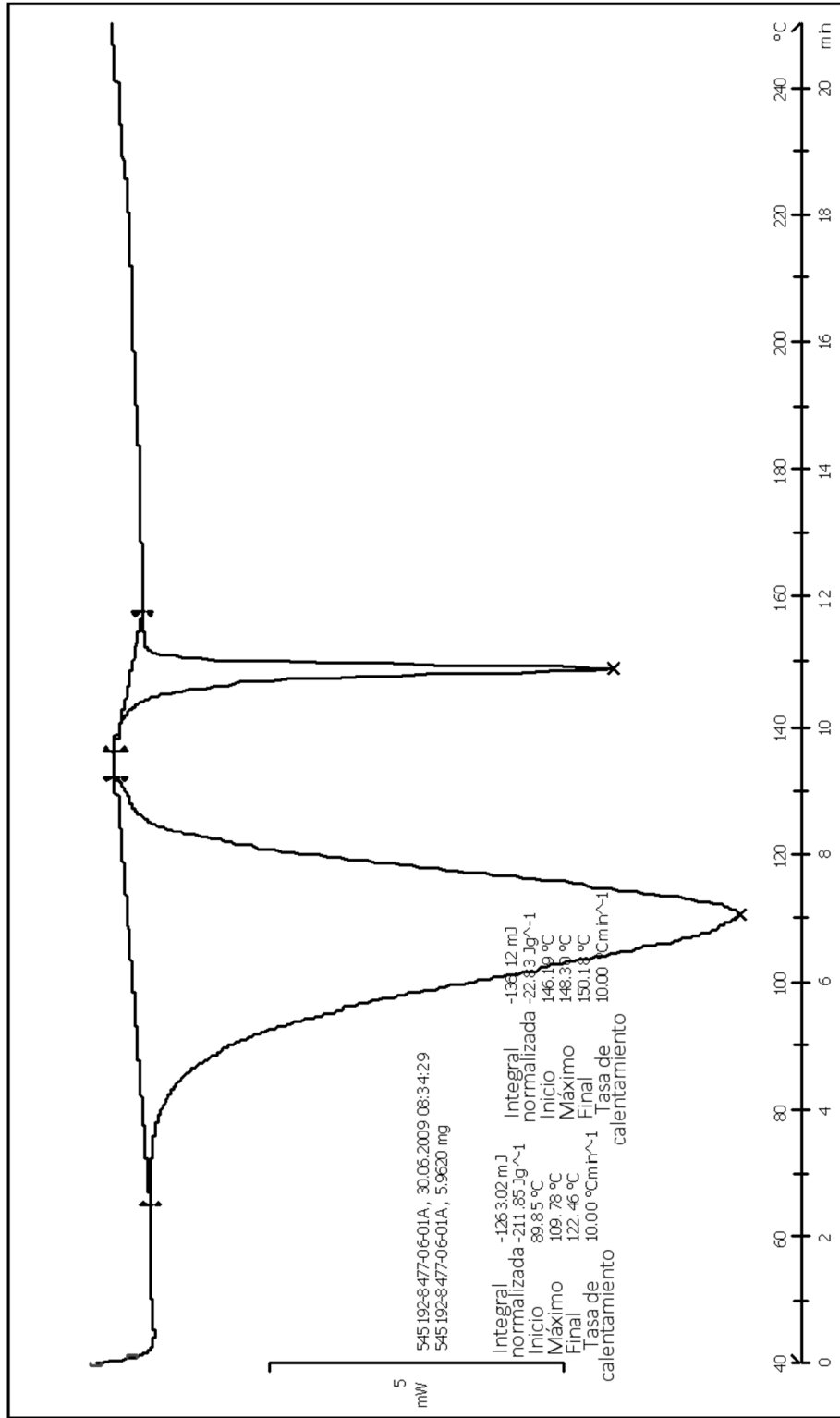
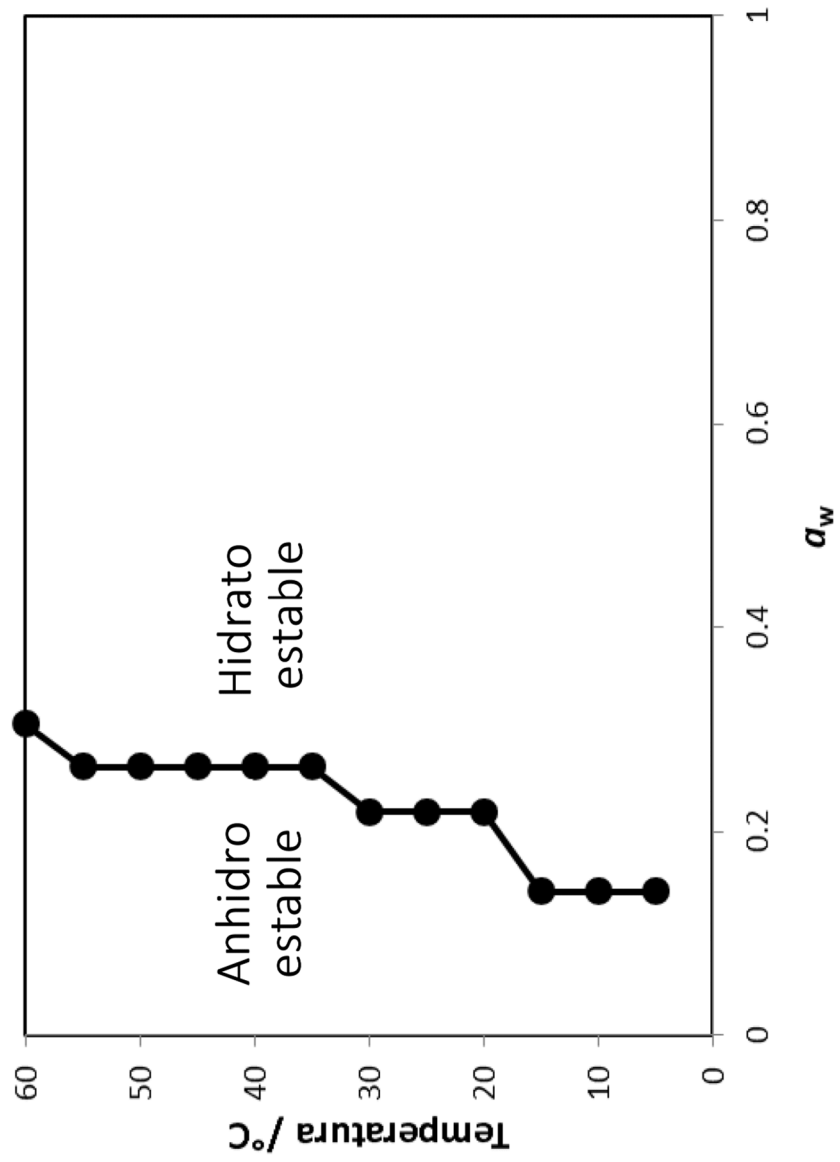


FIG. 3



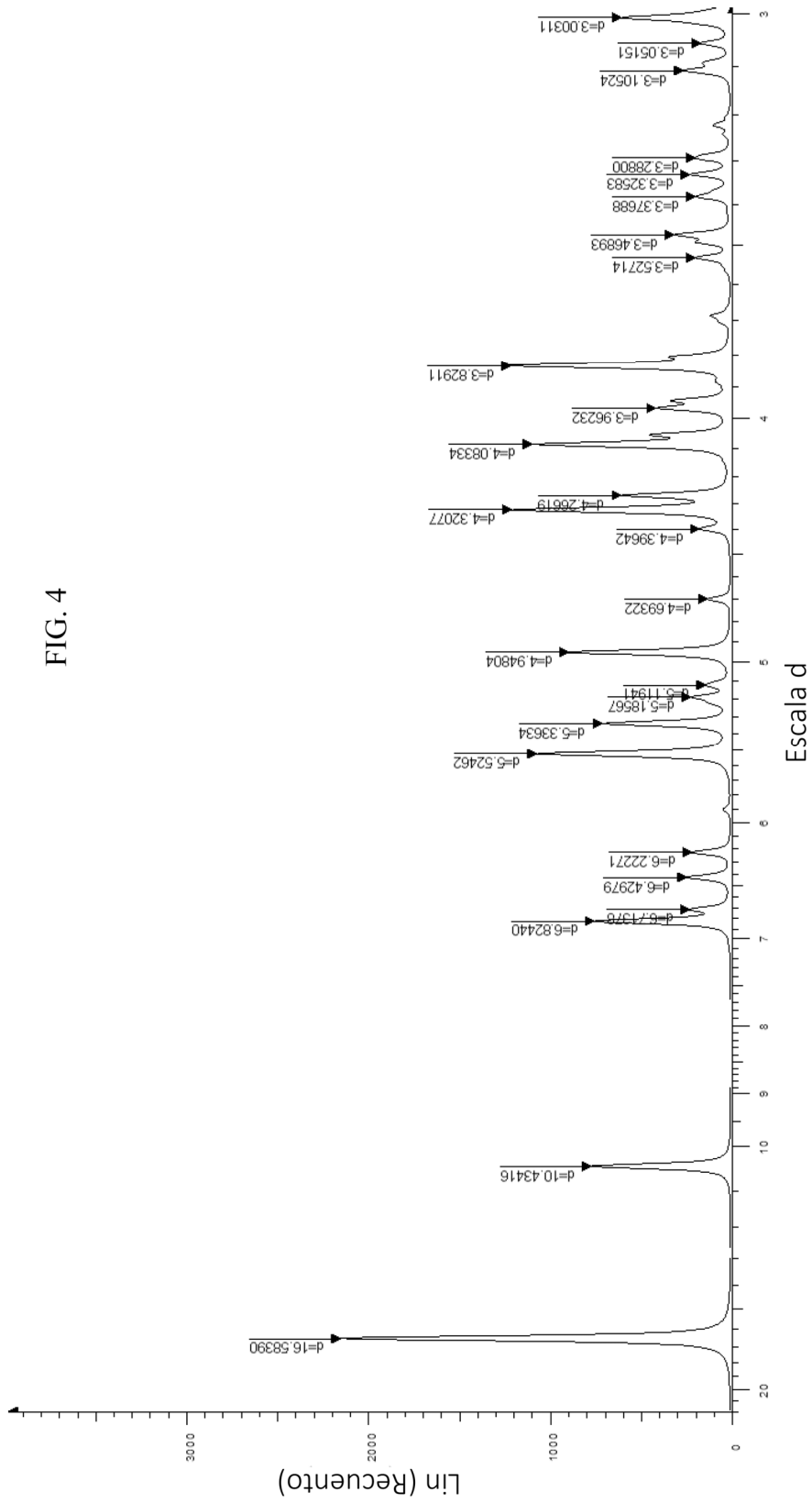


FIG. 5

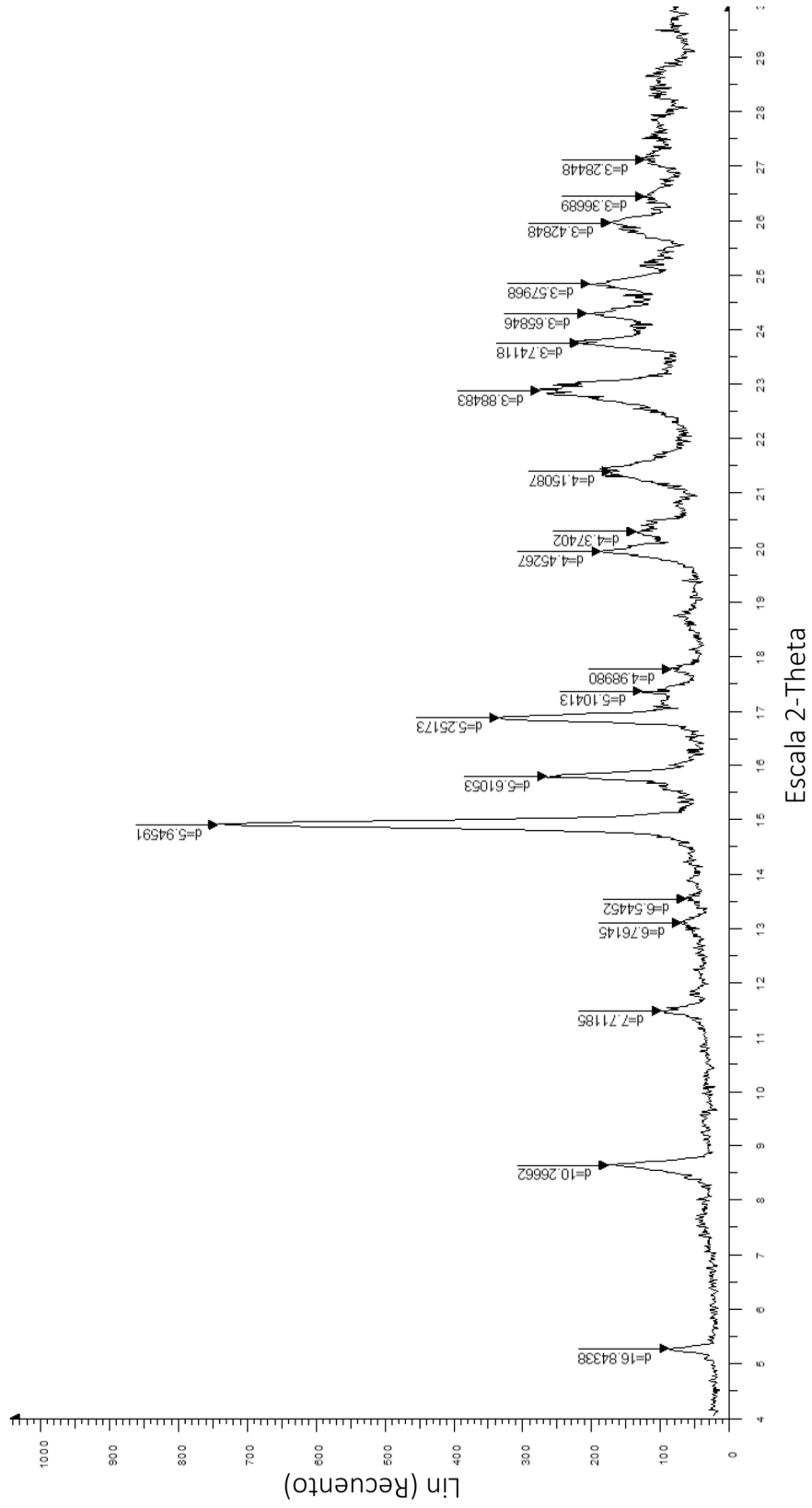
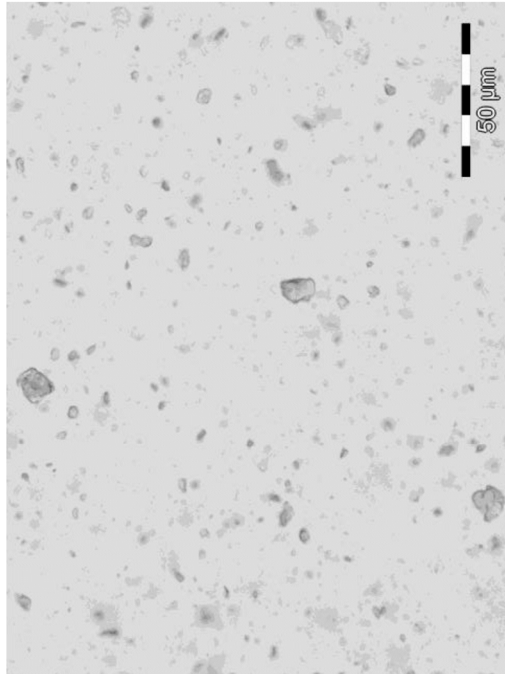
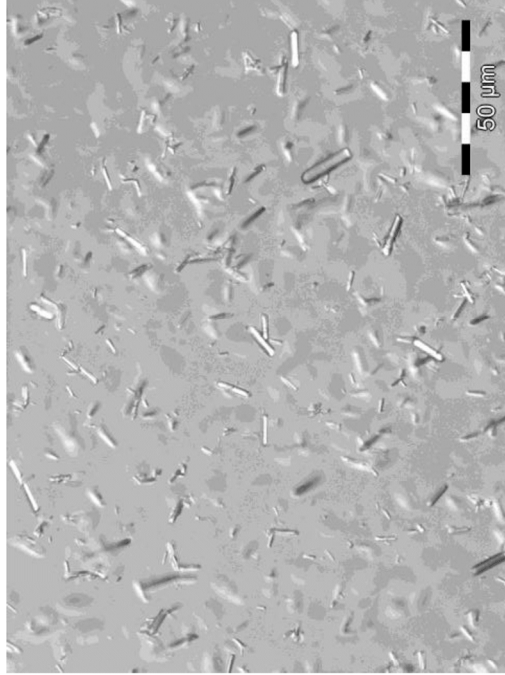


FIG. 6



(a)



(b)

