

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 406**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A01N 43/90 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.10.2012 PCT/US2012/058915**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.04.2013 WO13055584**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2012 E 12773478 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2766362**

54 Título: **Formas sólidas de sulfonamidas nematocidas**

30 Prioridad:

13.10.2011 US 201161546660 P

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

29.06.2018

73 Titular/es:

**E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY
(100.0%)**

**Chestnut Run Plaza, 974 Center Road, P.O. Box
2915**

Wilmington, DE 19805, US

72 Inventor/es:

**BERGER, RICHARD A.;
HOFFMANN, CHRISTIAN;
MARSHALL, WILLIAM J. y
SHAPIRO, RAFAEL**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 674 406 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

Formas sólidas de sulfonamidas nematocidas

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a formas sólidas de 8-cloro-*N*-[(2-cloro-5-metoxifenil)sulfonyl]-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida, su preparación, composiciones y métodos de uso como nematocidas.

Antecedentes de la invención

10 El estado sólido de los compuestos químicos puede ser amorfo (es decir, sin orden de largo alcance en las posiciones de los átomos) o cristalino (es decir, con los átomos dispuestos en un patrón de repetición ordenado) El término "polimorfo" se refiere a una forma cristalina particular (es decir, estructura de red cristalina) de un compuesto químico que puede existir en más de una forma cristalina en estado sólido. Los polimorfos pueden diferir en propiedades químicas y físicas (es decir fisicoquímicas) tales como la forma cristalina, densidad, dureza, color, estabilidad química, punto de fusión, higroscopicidad, suspensibilidad, solubilidad y velocidad de disolución, y propiedades biológicas tales como disponibilidad biológica, eficacia biológica y toxicidad.

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

20 La publicación del documento PCT de la patente internacional WO 2010/129500 divulga la sulfonamida nematocida 8-cloro-*N*-[(2-cloro-5-metoxifenil)sulfonyl]-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida y métodos para su preparación, así como la utilidad de este compuesto como un nematocida. Se han descubierto ahora nuevas formas sólidas de este compuesto, sus composiciones y métodos de preparación y uso.

Compendio de la invención

25 Esta invención se refiere a formas sólidas de 8-cloro-*N*-[(2-cloro-5-metoxifenil)sulfonyl]-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida (Compuesto 1). Más particularmente, esta invención está dirigida a un polimorfo del Compuesto 1 designada Forma A caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos las posiciones de reflexión 2Θ 30,367, 29,131, 27,995, 27,611, 26,49, 25,973, 25,604, 24,285, 23,582 y 19,789 grados.

30 Esta invención también se refiere a un método para la preparación de la Forma A polimórfica del Compuesto 1 que comprende: formar una mezcla de reacción poniendo en contacto 2-cloro-5-metoxibenceno sulfonamida y el cloruro de 8-cloro-6-trifluorometil-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carbonilo en presencia de un primer disolvente para formar una forma sólida del Compuesto 1 y luego mezclar la forma sólida del Compuesto 1 con un segundo disolvente para convertir la forma sólida a la Forma A polimórfica en donde el primer disolvente comprende una mezcla de tolueno con acetato de etilo y el segundo disolvente comprende agua, metanol, acetona o *n*-heptano. Esta invención también se refiere a un método para preparar un polimorfo del Compuesto 1 designado la Forma A, el método comprende: 35 formar una suspensión espesa con un disolvente de una o más Formas sólidas del Compuesto 1 seleccionado del grupo de Formas B, C, D, solvatos, Formas amorfas y mezclas de los mismos con la Forma A y mantener la suspensión mientras que las Formas sólidas del Compuesto 1 se convierten en la Forma A polimórfica; en donde el disolvente comprende agua, un alcano C₅-C₈, un alcohol C₁-C₄ o una cetona C₃-C₄.

40 Esta invención también se refiere a los compuestos usados en el método para la preparación del Compuesto 1 (es decir, 2-cloro-5-metoxibenceno sulfonamida y el cloruro de 8-cloro-6-trifluorometil-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carbonilo).

Esta invención también se refiere a una composición nematocida que comprende (a) la Forma A polimórfica del Compuesto 1; y (b) al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos, diluyentes sólidos y vehículos líquidos.

45 Esta invención también se refiere a una composición nematocida que comprende (a) la Forma polimórfica A del Compuesto 1; y (b) al menos otro nematocida, insecticida y/o fungicida.

Esta invención se refiere además a un método para proteger una planta de nematodos que comprende aplicar a la planta, o parte, o semilla de la misma, o al medio de cultivo de la planta, una cantidad efectiva como nematocida del Compuesto 1 que comprende la Forma polimórfica A.

Breve descripción de los dibujos

50 La Figura 1 muestra patrones de difracción de rayos X de Cu($\kappa\alpha_1$) en polvo de las Formas polimórficas A, B, C, D y TS del Compuesto 1 que muestran la intensidad absoluta de rayos X en los recuentos graficados frente a las posiciones de reflexión de 2Θ en grados.

Descripción detallada de la invención

Como se usa en el presente documento, los términos "comprende", "que comprende", "incluye", "que incluye", "tiene", "que tiene" "contiene" o que "contiene" o cualquier otra variación de los mismos, están destinados a cubrir una inclusión no exclusiva. Por ejemplo, una composición, proceso, método, artículo o aparato que comprende una lista de elementos no se limita necesariamente a esos elementos solamente sino que puede incluir otros elementos no enumerados expresamente o inherentes a dicha composición, proceso, método, artículo o aparato. Además, a menos que se indique expresamente lo contrario, "o" se refiere a un o inclusivo y no a un o exclusivo. Por ejemplo, una condición A o B se satisface con cualquiera de los siguientes: A es verdadera (o presente) y B es falsa (o no está presente), A es falsa (o no está presente) y B es verdadera (o presente), y tanto A como B son verdaderos (o presentes).

Además, los artículos indefinidos "un" y "una" que preceden a un elemento o componente de la invención pretenden ser no restrictivos con respecto al número de instancias (es decir, apariciones) del elemento o componente. Por lo tanto, "un" o "una" deben leerse para incluir uno o al menos uno, y la forma de palabra singular del elemento o componente también incluye el plural, a menos que el número esté obviamente destinado a ser singular.

La palabra "nematicida" a veces recibe la ortografía alternativa "nematocida" en la técnica. Un nematicida es un compuesto utilizado para controlar (incluida la prevención, reducción o eliminación) los nematodos parásitos.

Como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones, el término "nematodo" se refiere a un organismo vivo del Phylum Nematoda. Como se define generalmente, un "parásito" vive o crece dentro o se alimenta de otro organismo vivo (como una planta) descrito como el "hospedante". Tal como se menciona en el presente documento y en las reivindicaciones, un "nematodo parásito" es particularmente un nematodo que daña o daña el tejido o causa otras formas de enfermedad en las plantas.

Una "infestación" se refiere a la presencia de nematodos en cantidades que presentan un riesgo para las plantas. La presencia puede estar en el medio ambiente, por ejemplo, en un cultivo agrícola u otro tipo de planta.

Tal como se menciona en el presente documento y en las reivindicaciones, los términos "parasitocida" y "parasitariamente" se refieren a efectos observables sobre un nematodo parásito para proporcionar protección de una planta frente al nematodo. Los efectos parasitocidas típicamente se relacionan con la disminución de la ocurrencia o actividad del nematodo parásito objetivo. Tales efectos en el nematodo incluyen necrosis, muerte, retraso en el crecimiento, movilidad disminuida o disminución de la capacidad para permanecer en o sobre la planta hospedante, alimentación reducida e inhibición de la reproducción. Estos efectos sobre los nematodos parásitos proporcionan control (incluida la prevención, reducción o eliminación) de la infestación parasitaria de la planta. Por lo tanto, el "control" de un nematodo parásito significa lograr un efecto parasitocida sobre el nematodo. Las expresiones "cantidad parasitocidamente eficaz" y "cantidad biológicamente efectiva" en el contexto de la aplicación de un compuesto químico para controlar un nematodo parásito se refieren a una cantidad del compuesto que es suficiente para controlar al nematodo parásito.

El término "agronómico" se refiere a la producción de cultivos de campo tales como alimentos y fibra e incluye el cultivo de soja y otras leguminosas, cereales (por ejemplo, trigo, avena, cebada, centeno, arroz, maíz/maíz), vegetales de hoja (por ejemplo, lechuga, repollo y otros cultivos de coles), vegetales fructíferos (por ejemplo, tomates, pimientos, berenjenas, crucíferas y cucurbitáceas), patatas, batatas, uvas, algodón, frutas de árbol (por ejemplo, pomos, de hueso y cítricos), frutas pequeñas (bayas, cerezas) y otros cultivos especiales (por ejemplo, canola, girasol, aceitunas).

El término "no agronómico" se refiere a cultivos distintos a los del campo, tales como cultivos hortícolas (por ejemplo, de invernadero, vivero o plantas ornamentales no cultivadas en un campo), césped (por ejemplo, césped, pasto, campo de golf, praderas, campo de deportes, etc.), agroforestal y manejo de la vegetación.

Como se menciona en la presente divulgación y reivindicaciones, "planta" incluye miembros de Reino Plantae, particularmente plantas de semilla (Spermatopsida), en todas las etapas de la vida, incluidas las plantas jóvenes (por ejemplo, semillas en germinación que se desarrollan en plántulas) y maduras, etapas reproductivas (por ejemplo, plantas que producen flores y semillas). Las porciones de plantas incluyen miembros geotrópicos que típicamente crecen debajo de la superficie del sustrato, tales como raíces, tubérculos, bulbos y cormos, y también miembros que crecen sobre el sustrato, tales como follaje (incluyendo tallos y hojas), flores, frutas y semillas. Los medios de cultivo incluyen tierra, medios líquidos de nutrición, medios nutrientes de gelatina o mezclas de suelo con turba, corteza, polvo de sierra, arena, piedra pómez, perlita, vermiculita y otros productos similares. Como se menciona en este documento, el término "plántula", usado solo o en una combinación de palabras significa una planta joven que se desarrolla a partir del embrión de una semilla.

El término "miscible en agua" en el contexto de "disolvente miscible en agua" significa un disolvente líquido (incluidas mezclas de compuestos de disolventes) que es completamente soluble en agua (y el agua soluble en el disolvente) en todas las proporciones a la temperatura del medio (por ejemplo, de reacción) que comprende el disolvente miscible en agua. Metanol, etanol, acetona y acetonitrilo son ejemplos de disolventes miscibles en agua.

5 Por el contrario, el término "inmiscible en agua" en el contexto de una sustancia que es un "compuesto orgánico inmiscible en agua", "componente líquido inmiscible en agua" o "vehículo líquido inmiscible en agua" indica que la sustancia no es soluble en agua (ni el agua es soluble en la sustancia) en todas las proporciones a temperaturas relevantes (para composiciones formuladas aproximadamente a temperatura ambiente). Típicamente, las sustancias inmiscibles en agua usadas como vehículos líquidos u otros componentes líquidos en composiciones formuladas tienen poca solubilidad en agua y el agua tiene poca solubilidad en las sustancias inmiscibles en agua. A menudo, las sustancias inmiscibles en agua usadas en la formulación son solubles en agua en una extensión de menos de aproximadamente 1%, o menos de aproximadamente 0,1%, o incluso menos de aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 20°C.

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

15 El término "temperatura ambiente" como se usa en esta descripción se refiere a una temperatura entre aproximadamente 18°C y aproximadamente 26°C.

El término "polimorfo" se refiere a una forma cristalina particular (es decir, a la estructura de la red cristalina) de un compuesto químico que puede existir en más de una forma cristalina en estado sólido.

20 Las formas de realización de la presente invención incluyen:

Forma de realización 1. El polimorfo de 8-cloro-*N*-[(2-cloro-5-metoxifenil)sulfonil]-6-trifluorometil)-imidazo[1,2-*a*]pirimidin-2-carboxamida (Compuesto 1) designado como Forma A en el Compendio de la Invención y caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de Cu(K α 1) en polvo a temperatura ambiente que tiene al menos las posiciones de reflexión 2 θ

2 θ	2 θ
30,367	25,973
29,131	25,604
27,995	24,285
27,611	23,582
26,49	19,789

25 Forma de realización 4. El polimorfo de 8-cloro-*N*-[(2-cloro-5-metoxifenil)sulfonil]-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida (Compuesto 1) designado Forma TS en el compendio de la invención y caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de Cu(K α 1) en polvo a temperatura ambiente que tiene al menos las posiciones de reflexión 2 θ

2 θ	2 θ
28,913	22,429
26,942	20,325
25,672	19,053
24,451	18,603
23,316	12,871

30 Forma de realización 5. El método descrito en el compendio de la invención para preparar la Forma polimórfica A de la forma de realización 1 que comprende formar una suspensión espesa con un disolvente de una o más Formas sólidas del Compuesto 1 seleccionado del grupo de Formas B, C, D, solvatos, Formas amorfas y mezclas de los mismos con la Forma A y manteniendo la suspensión mientras que las Formas sólidas del Compuesto 1 se convierten en la Forma polimórfica A; en donde el disolvente comprende agua, un alcano C₅-C₈, un alcohol C₁-C₄ o una cetona C₃-C₄.

35 Forma de realización 6. El método de la forma de realización 5 en donde la Forma sólida del Compuesto 1 comprende la Forma polimórfica B.

- Forma de realización 7. El método de la forma de realización 5 en donde la Forma sólida del Compuesto 1 comprende la Forma polimórfica C.
- Forma de realización 8. El método de la forma de realización 5 en donde la Forma sólida del Compuesto 1 comprende la Forma polimórfica D.
- 5 Forma de realización 9. El método de la forma de realización 5 en donde la Forma sólida del Compuesto 1 comprende la Forma polimórfica TS.
- Forma de realización 10. El método de la forma de realización 5 en donde las Formas sólidas del Compuesto 1 comprenden una mezcla de polimorfos de la Forma A y Forma B.
- 10 Forma de realización 11. El método de una cualquiera de las formas de realización 5 a 10, en donde la suspensión espesa se calienta a una temperatura entre 30°C y el punto de ebullición del disolvente y se agita.
- Forma de realización 11a. El método de una cualquiera de las formas de realización 5 a 11 en donde la suspensión se calienta a una temperatura entre 55°C y 100°C y se agita.
- Forma de realización 11b. El método de una cualquiera de las formas de realización 5 a 11a en donde la suspensión espesa se calienta a una temperatura entre 65°C y 95°C y se agita.
- 15 Forma de realización 12. El método de una cualquiera de las formas de realización 5 a 10 en donde la suspensión se agita.
- Forma de realización 14. El método de una cualquiera de las formas de realización 5 a 12, en donde el disolvente comprende agua, *n*-heptano, metanol o acetona.
- 20 Forma de realización 15. El método de la forma de realización 14 en donde el disolvente comprende agua, metanol o acetona.
- Forma de realización 16. El método de la forma de realización 15 en donde el disolvente comprende agua o metanol.
- Forma de realización 17. El método de la forma de realización 16 en donde el disolvente comprende agua.
- Forma de realización 18. El método descrito en el compendio de la invención para preparar la Forma polimórfica A del Compuesto 1 que comprende, (A) poner en contacto cloruro de 8-cloro-6-trifluorometil-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carbonilo o una sal del mismo y 2-cloro-5-metoxibencenosulfonamida en presencia de un primer disolvente para formar una mezcla de reacción que contiene una forma sólida intermedia del Compuesto 1, (B) separar la forma sólida intermedia del Compuesto 1, y (C) poner en contacto la forma sólida intermedia del Compuesto 1 con un segundo disolvente opcionalmente calentado a una temperatura entre 30°C y el punto de ebullición del segundo disolvente para convertir la forma sólida intermedia en la Forma A polimórfica del Compuesto 1; en donde el primer disolvente comprende una mezcla de tolueno con acetato de etilo y el segundo disolvente comprende agua, metanol, acetona o *n*-heptano.
- 25 30 Forma de realización 19. El método de la forma de realización 18 en el donde el cloruro de 8-cloro-6-trifluorometil-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carbonilo se prepara poniendo en contacto el ácido 8-cloro-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico con un agente de cloración.
- 35 Forma de realización 20. El método de la forma de realización 19 en donde el agente de cloración es cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o fosgeno.
- Forma de realización 21. El método de la forma de realización 20 en donde el agente de cloración es cloruro de tionilo.
- Forma de realización 21a. El método de una cualquiera de las formas de realización 19 a 21 en donde la relación molar del agente de cloración al ácido 8-cloro-6-trifluorometil-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico está en el intervalo de aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 1,5:1.
- 40 Forma de realización 26. El método de una cualquiera de las formas de realización 19 a 21a, en donde el ácido 8-cloro-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico se pone en contacto con un agente de cloración en presencia de *N,N*-dimetilformamida o
- 45 Forma de realización 27. El método de la forma de realización 26 en donde el ácido 8-cloro-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico se pone en contacto con un agente de cloración en presencia de *N*-formilpiperidina.
- Forma de realización 27a. El método de la forma de realización 26 en donde el ácido 8-cloro-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxílico se pone en contacto con un agente de cloración en presencia de
- 50 *N,N*-dimetilformamida.

- Forma de realización 28. El método de una cualquiera de las formas de realización 19 a 27a, en donde el ácido 8-cloro-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico se pone en contacto con un agente de cloración en el intervalo de temperatura de 0 a 85°C.
- 5 Forma de realización 29. El método de la forma de realización 28 en donde el ácido 8-cloro-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico se pone en contacto con un cloruro de tionilo en el intervalo de temperatura de 75 a 85°C.
- Forma de realización 30. El método de una cualquiera de las formas de realización 19 a 29 en donde se elimina el agente de cloración en exceso del cloruro de 8-cloro-6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carbonilo antes de ponerlo en contacto con la 2-cloro-5-metoxibencenosulfonamida.
- 10 Forma de realización 31. El método de una cualquiera de las formas de realización 18 a 30 en donde el cloruro de 8-cloro-6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carbonilo en la etapa (A) está en forma de una sal de HCl.
- Forma de realización 32. El método de una cualquiera de las formas de realización 22 a 31 en donde el cloruro de 8-cloro-6-trifluorometil-imidazo[1,2a]-piridin-2-carbonilo en la etapa (A) está en forma de una suspensión espesa en el disolvente de cloración.
- 15 Forma de realización 33. El método de una cualquiera de las formas de realización 18 a 32, en donde la relación molar del ácido 8-cloro-6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico y 2-cloro-5-metoxibencenosulfonamida en la etapa (A) está en el intervalo de 1:1,1 a 1:1.
- Forma de realización 34. El método de una cualquiera de las formas de realización 18 a 33, en donde en la etapa (A) el cloruro de 8-cloro-6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carbonilo y la 2-cloro-5-metoxibencenosulfonamida se ponen en contacto en presencia de una base.
- 20 Forma de realización 35. El método de la forma de realización 34 en donde la base es una amina terciaria.
- Forma de realización 36. El método de la forma de realización 35 en donde la base es tributilamina, trietilamina o diisopropiletilamina.
- Forma de realización 37. El método de la forma de realización 36 en donde la base es tributilamina.
- 25 Forma de realización 38. El método de una cualquiera de las Forma de realización 34 a 37, en donde la relación molar de base a 2-cloro-5-metoxibencenosulfonamida en la etapa (A) está en el intervalo de 2,8:1 a 3,5:1.
- Forma de realización 41. El método de una cualquiera de las formas de realización 18 a 40a en donde en la etapa (A) el cloruro de 8-cloro-6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carbonilo y la 2-cloro-5-metoxibencenosulfonamida se ponen en contacto en el intervalo de temperatura de 0 a 25°C.
- 30 Forma de realización 42. El método de la forma de realización 41 en donde en la etapa (A) se ponen en contacto el cloruro de 8-cloro-6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridin-2-carbonilo y la 2-cloro-5-metoxibencenosulfonamida en el intervalo de temperatura de 15 a 25°C.
- Forma de realización 43. El método de una cualquiera de las formas de realización 39 a 42, en donde cuando la reacción en la etapa (A) se completa, se añade como máximo 1 equivalente de ácido acuoso por cada equivalente de la base para neutralizar la mezcla de reacción.
- 35 Forma de realización 44. El método de la forma de realización 43 en donde el ácido acuoso es el ácido clorhídrico.
- Forma de realización 45. El método de las formas de realización 43 o 44 en donde después de la adición de ácido acuoso, la mezcla de reacción se calienta en el intervalo de 50 a 60°C durante un intervalo de 1 a 2 horas para formar la forma sólida intermedia del Compuesto 1.
- 40 Forma de realización 46. El método de una cualquiera de las formas de realización 43 a 45 en donde después de que la mezcla de reacción se calienta en presencia de ácido acuoso, la mezcla de reacción se enfría a una temperatura en el intervalo de 5 a 15°C.
- Forma de realización 47. El método de una cualquiera de las formas de realización 18 a 46 en donde en la etapa (B) la mezcla de reacción se filtra para separar la forma sólida intermedia del Compuesto 1.
- 45 Forma de realización 48. El método de la forma de realización 47 en donde la forma sólida intermedia del Compuesto 1 es un solvato.
- Forma de realización 48a. El método de la forma de realización 48 en donde la forma sólida intermedia del Compuesto 1 es un solvato de tolueno.

Forma de realización 48b. El método de la forma de realización 47 en donde la forma sólida intermedia del Compuesto 1 es un polimorfo no solvatado o una mezcla de polimorfos.

Forma de realización 49. El método de cualquiera de las formas de realización 18 a 48b en donde la forma sólida intermedia del Compuesto 1 separada en la etapa (B) se pone en contacto con un segundo disolvente en la etapa (C) para convertir la forma sólida intermedia del Compuesto 1 en la Forma polimórfica A.

Forma de realización 50. El método de cualquiera de las formas de realización 18 a 49 en donde la temperatura en la etapa (C) está entre 30°C y el punto de ebullición del segundo disolvente.

Forma de realización 51. El método de la forma de realización 50 en donde la temperatura en la etapa (C) es al menos 30°C.

Forma de realización 51a. El método de la forma de realización 50 en donde la temperatura en la etapa (C) es al menos 55°C.

Forma de realización 52. El método de la forma de realización 50 en donde la temperatura en la etapa (C) es como máximo el punto de ebullición del segundo disolvente.

Forma de realización 54. El método de cualquiera de las formas de realización 18 a 52 en donde el segundo disolvente comprende agua o metanol.

Forma de realización 55. El método de la forma de realización 54 en donde el segundo disolvente comprende agua.

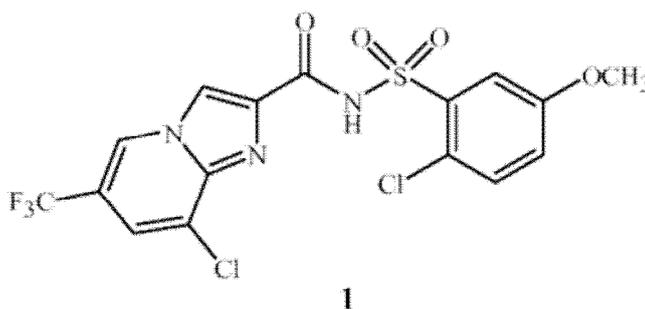
Forma de realización 56. El método de cualquiera de las formas de realización 18 a 55 en donde el segundo disolvente es agua y la temperatura de la etapa (C) está en el intervalo de 90 a 100°C.

Forma de realización 57. El método de una cualquiera de las formas de realización 18 a 54 en donde el segundo disolvente es metanol y la temperatura de la etapa (C) está en el intervalo de 55 a 65°C.

Forma de realización 58. El método de una cualquiera de las formas de realización 18 a 57 en donde cuando se completa la conversión en la etapa (C), el segundo disolvente se enfría y la Forma polimórfica A se separa del segundo disolvente por filtración.

Las formas de realización de esta invención, que incluyen las formas de realización 1-58 anteriores así como cualquier otra forma de realización descrita en este documento, se pueden combinar de cualquier manera.

El Compuesto 1 es 8-cloro-*N*-[(2-cloro-5-metoxifenil)sulfonyl]-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida y tiene la siguiente estructura molecular:



Ahora se ha descubierto que el estado sólido del Compuesto 1 se puede preparar en más de una forma sólida. Estas formas sólidas incluyen una forma sólida amorfa, en la que no existe un orden de largo alcance en las posiciones de las moléculas (por ejemplo, espumas y vidrios). Estas formas sólidas también incluyen formas cristalinas, en las que las moléculas constituyentes están dispuestas en un patrón de repetición ordenado que se extiende en las tres dimensiones espaciales. El término "polimorfo" se refiere a una forma cristalina particular de un compuesto químico que puede existir en más de una estructura cristalina (por ejemplo, tipo de red) en estado sólido. El término "polimorfos de empaquetamiento" se refiere a formas cristalinas particulares de un compuesto que tiene diferente empaquetamiento de cristales. Las formas cristalinas del Compuesto 1 en esta invención se refieren a formas de realización que incluyen un único polimorfo (es decir, una forma monocristalina) y a formas de realización que incluyen una mezcla de polimorfos (es decir, diferentes formas cristalinas). Los polimorfos pueden diferir en propiedades químicas, físicas y biológicas tales como la forma cristalina, densidad, dureza, color, estabilidad química, punto de fusión, higroscopicidad, suspensibilidad, solubilidad, velocidad de disolución y disponibilidad biológica. Un experto en la técnica apreciará que un polimorfo del Compuesto 1 puede mostrar efectos beneficiosos (por ejemplo, idoneidad para la preparación de formulaciones útiles, estabilidad, rendimiento biológico mejorado) con relación a otro polimorfo o una mezcla de polimorfos del Compuesto 1. Diferencias con respecto a la estabilidad química, filtrabilidad, solubilidad, higroscopicidad, punto de fusión, densidad sólida y fluidez pueden tener un efecto

significativo en el desarrollo de métodos de producción y formulaciones, y la eficacia del control de nematodos. La preparación y el aislamiento de polimorfos particulares del Compuesto 1 se han logrado ahora.

5 Una forma polimorfa cristalina del Compuesto 1, designada como Forma polimórfica TS, es un solvato de tolueno 1:1 (relación molar). La Forma polimórfica TS se puede caracterizar por difracción de rayos X en polvo, análisis de estructura de rayos X de monocristal y calorimetría de barrido diferencial.

El patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma polimórfica TS del Compuesto 1 se muestra en la Figura 1. Los valores de 2Θ correspondientes se tabulan en la Tabla 8 del Ejemplo de Caracterización 5. La Forma polimórfica TS del Compuesto 1 puede identificarse mediante el patrón de difracción de rayos X de Cu($K\alpha_1$) en polvo a temperatura ambiente que tiene al menos las posiciones de reflexión 2Θ (en grados)

2Θ	2Θ
28,913	22,429
26,942	20,325
25,672	19,053
24,451	18,603
23,316	12,871

10 La difracción de rayos X de monocristal también se puede usar para caracterizar la Forma polimórfica TS. En el Ejemplo de Caracterización 10 se proporciona una descripción de la difracción de rayos X de monocristal de la Forma polimórfica TS. Los cristales de la Forma polimórfica TS tienen una célula unitaria triclinica y muestran típicamente una morfología en forma de aguja.

15 La Forma polimórfica TS del Compuesto 1 también se puede caracterizar por calorimetría de barrido diferencial (DSC). DSC indica que el punto de fusión de la Forma polimórfica TS es aproximadamente 217°C. Los detalles de un experimento DSC se proporcionan en el Ejemplo de caracterización 11.

20 La Forma polimórfica TS se puede preparar directamente durante la preparación del Compuesto 1 a partir de sus materiales de partida en presencia de disolvente de tolueno como se describe en el Ejemplo de preparación 1. La Forma polimórfica TS también se puede preparar por evaporación lenta de una solución saturada de Compuesto 1 en tolueno. La Forma polimórfica TS se puede convertir en otras formas polimorfas o mezclas de formas como se describe en los Ejemplos de preparación 2 a 4.

Una segunda forma polimorfa cristalina del Compuesto 1 se designa como Forma polimórfica A. Esta forma sólida no está solvatada. La Forma polimórfica A se puede caracterizar por difracción de rayos X en polvo, análisis de estructura de rayos X de un monocristal y calorimetría de barrido diferencial (DSC).

25 El patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma A polimórfica del Compuesto 1 se muestra en la Figura 1. Los valores correspondientes de 2Θ se tabulan en la Tabla 4 del Ejemplo de Caracterización 1. La Forma A polimórfica del Compuesto 1 puede identificarse por el patrón de difracción de rayos X de Cu($K\alpha_1$) en polvo a temperatura ambiente que tiene al menos las posiciones de reflexión 2Θ (en grados)

2Θ	2Θ
30,367	25,973
29,131	25,604
27,995	24,285
27,611	23,582
26,49	19,789

30 La difracción de rayos X de cristal único también se puede usar para caracterizar la Forma polimórfica A. En el Ejemplo de caracterización 6 se proporciona una descripción de la difracción de rayos X de monocristal de la Forma polimórfica A. Los cristales de la Forma polimórfica A tienen una célula unitaria triclinica y típicamente muestran una morfología de bloque irregular.

35 La Forma polimórfica A del Compuesto 1 también se puede caracterizar por calorimetría de barrido diferencial. DSC indica que el punto de fusión de la Forma polimórfica A es de aproximadamente 219°C. Los detalles de un experimento de DSC se proporcionan en el Ejemplo de caracterización 11. La Forma polimórfica A es física y químicamente estable en su forma sólida pura (mostrada en el Ejemplo de caracterización 13).

5 La Forma polimórfica A pura puede prepararse desolvatando el solvato de tolueno (Forma TS) mediante calentamiento en un disolvente como agua o metanol como se describe en los Ejemplos de preparación 3 y 4. La Forma polimórfica A del Compuesto 1 también se puede preparar calentando una mezcla de Formas polimórficas A y B en o cerca del punto de ebullición de un disolvente y luego enfriando nuevamente a temperatura ambiente o inferior como se describe en el Ejemplo de preparación 5. El metanol, agua, acetona o *n*-heptano son disolventes particularmente útiles en este método.

Otra forma polimórfica cristalina del Compuesto 1 se designa como Forma polimórfica B. Esta forma sólida no está solvatada. La Forma polimórfica B se puede caracterizar por difracción de rayos X en polvo, análisis de estructura de rayos X de un monocristal y calorimetría de barrido diferencial.

10 La difracción de rayos X de monocristal se puede usar para caracterizar la Forma polimórfica B. Una descripción de difracción de rayos X de monocristal de la Forma polimórfica B se proporciona en el Ejemplo de caracterización 7. Los cristales de la Forma polimórfica B tienen una célula unitaria triclinica y típicamente exhiben una morfología de prisma.

15 Se calculó un patrón de polvo simulado a partir de las coordenadas atómicas y los parámetros celulares determinados a partir de la estructura de un monocristal para la Forma polimórfica B del Compuesto 1 y se muestra en la Figura 1. Los valores 2θ correspondientes del patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma polimórfica B se tabulan en la Tabla 5 del Ejemplo de caracterización 2. La Forma Polimórfica B del Compuesto 1 puede identificarse por un patrón de difracción de rayos X de Cu ($K\alpha_1$) en polvo simulado a -100°C que tiene al menos las posiciones de reflexión 2θ (en grados)

2θ	2θ
28,242	20,999
25,978	18,981
25,06	18,12
24,583	17,219
23,082	7,998

20 La Forma polimórfica B del Compuesto 1 también se puede caracterizar por calorimetría de barrido diferencial. DSC indica que el punto de fusión de la Forma polimórfica B es aproximadamente 218°C . Los detalles de un experimento DSC se proporcionan en el Ejemplo de caracterización 11.

25 La Forma polimórfica B se puede obtener como una mezcla con la Forma polimórfica A por desolvatación del solvato de tolueno (Forma TS) como se describe en el Ejemplo de preparación 2. La Forma polimórfica B se puede preparar calentando la mezcla de Formas polimórficas A y B en diclorometano como se describe en el Ejemplo de preparación 5. La Forma Polimórfica B del Compuesto 1 también puede prepararse por sublimación en gradiente térmico a 160°C .

30 Otra forma polimórfica cristalina del Compuesto 1 se designa como Forma polimórfica C. Esta forma sólida no está solvatada La forma polimórfica C se puede caracterizar por difracción de rayos X en polvo y análisis de estructura de rayos X de un monocristal.

La difracción de rayos X de monocristal se puede usar para caracterizar la Forma polimórfica C. Se proporciona una descripción de la difracción de rayos X de monocristal de la Forma polimórfica C a -100°C en el Ejemplo de caracterización 8 y a 23°C en el Ejemplo de caracterización 14. Cristales de la Forma polimórfica C tienen una célula unitaria triclinica y típicamente exhiben una morfología de placa triangular.

35 Se calculó un patrón de polvo simulado a partir de las coordenadas atómicas y los parámetros celulares determinados a partir de la estructura de un monocristal para la Forma polimórfica C a -100°C del Compuesto 1 y se muestra en la Figura 1. Los valores 2θ correspondientes del patrón de difracción de rayos X de polvo Cu ($K\alpha_1$) simulado a -100°C de la Forma polimórfica C se tabulan en la Tabla 6 del Ejemplo de caracterización 3. Los valores 2θ correspondientes del patrón de difracción de rayos X en polvo Cu($K\alpha_1$) simulado a temperatura ambiente de la Forma polimórfica C se tabulan en la Tabla 22 del ejemplo de caracterización 15.

40 La Forma polimórfica C del Compuesto 1 se puede preparar por sublimación de gradiente térmico a 160°C .

Otra forma polimórfica cristalina del Compuesto 1 se designa como Forma polimórfica D. Esta forma sólida no está solvatada. La forma polimórfica D se puede caracterizar por difracción de rayos X en polvo, análisis de estructura de rayos X de un monocristal y calorimetría de barrido diferencial.

La difracción de rayos X de monocristal se puede usar para caracterizar la Forma polimórfica D. Se proporciona una descripción de la difracción de rayos X de monocristal de la Forma polimórfica D en el Ejemplo de caracterización 9. Los cristales de la Forma polimórfica D tienen una célula unitaria triclinica y típicamente exhiben una morfología de bloque irregular.

- 5 Se calculó un patrón de polvo simulado a partir de las coordenadas atómicas y los parámetros celulares determinados a partir de la estructura monocristalina para la Forma polimórfica D del Compuesto 1 y se muestra en la Figura 1. Los valores 2θ correspondientes del patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma polimórfica D son tabulados en la Tabla 7 del Ejemplo de caracterización 4. La Forma polimórfica D del Compuesto 1 puede identificarse por un patrón de difracción de rayos X de Cu ($K\alpha_1$) en polvo simulado a -100°C que tiene al menos las
- 10 posiciones de reflexión 2θ (en grados)

2θ	2θ
27,323	18,398
25,581	17,821
23,958	14,558
22,459	12,182
20,68	5,943

La Forma polimórfica D del Compuesto 1 también se puede caracterizar por calorimetría de barrido diferencial. DSC indica que el punto de fusión de la Forma polimórfica D es de aproximadamente 218°C . Los detalles de un experimento DSC se proporcionan en el Ejemplo de caracterización 11.

- 15 La Forma polimórfica D pura se puede preparar calentando la mezcla de las Formas polimórficas A y B en acetonitrilo o ácido acético como se describe en los Ejemplos de preparación 5 y 6.

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

20

El compuesto 1 se puede preparar mediante una variedad de métodos. Un método implica acoplar el ácido 8-cloro-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico de partida y 2-cloro-5-metoxibencenosulfonamida con cualquier número de reactivos de acoplamiento que forman enlaces amida. Un método especialmente útil utiliza hidrocloreto de 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etil-carbodiimida y se describe en el Ejemplo de Síntesis 1 en la publicación del documento de patente internacional WO 2010/129500. Otro método utiliza el anhídrido mixto del ácido carboxílico de partida como un método para promover la fácil formación de enlaces amida con la sulfonamida. Algunos de los reactivos más útiles usados para preparar el anhídrido mixto del ácido carboxílico de partida son el cloroformiato de etilo y el cloroformiato de isobutilo. Otro método para preparar el Compuesto 1 implica la formación de un éster del ácido de partida y su reacción con la sal de sodio de la sulfonamida. Ésteres útiles del ácido de partida son el éster metílico o etílico. La sal sódica de la sulfonamida se puede preparar por reacción con hidruro sódico. El Compuesto 1 también se puede preparar a partir del cloruro de ácido del ácido carboxílico de partida y el acoplamiento con la sulfonamida como se describe en el Ejemplo de preparación 1.

25

30

35 La preparación de la Forma polimórfica A del Compuesto 1 puede realizarse mediante un proceso en el que el Compuesto 1 se prepara a partir de sus materiales de partida (Ejemplo de preparación 1) para producir inicialmente una forma sólida intermedia del Compuesto 1. La forma sólida intermedia inicialmente aislada puede ser una mezcla de formas polimórficas, una forma polimórfica distinta de la Forma A o un solvato del Compuesto 1. La forma sólida intermedia del Compuesto 1 se puede convertir en la Forma polimórfica A pura mediante una variedad de métodos (Ejemplos de preparación 2 a 5 y Ejemplo de caracterización 19).

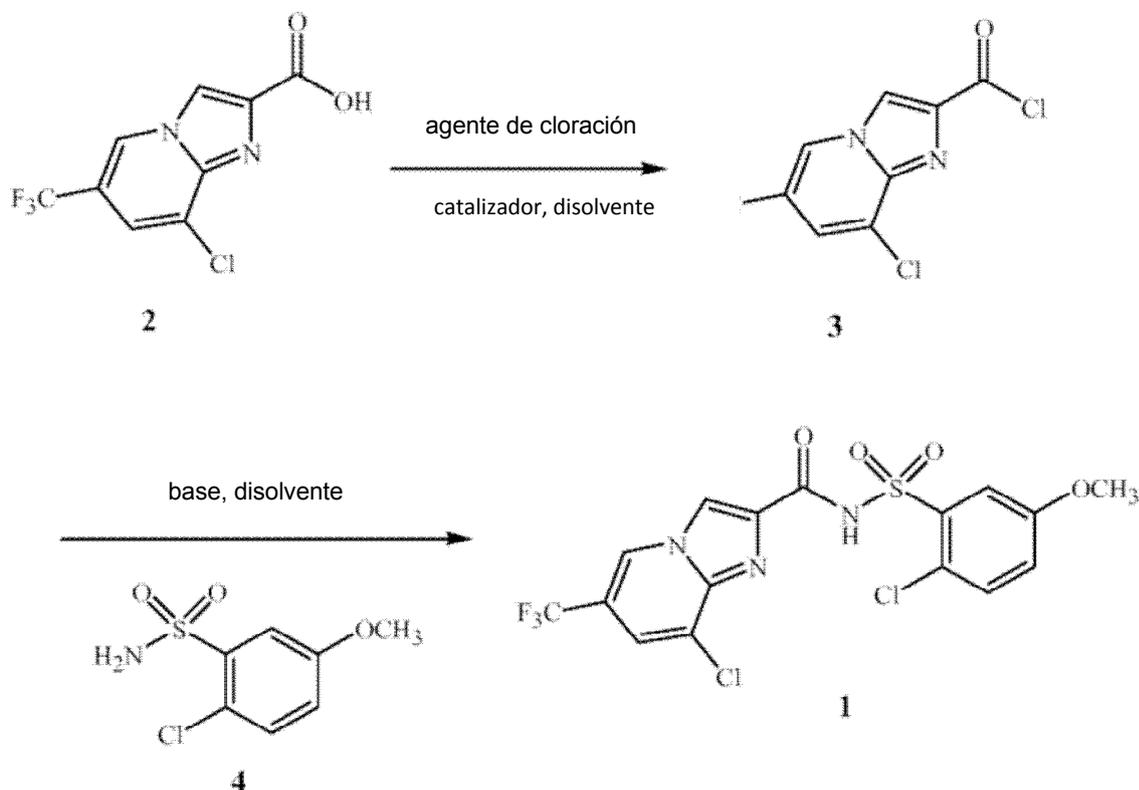
40

Un método especialmente útil para preparar la Forma polimórfica A del Compuesto 1 es un proceso en el que la forma sólida intermedia del Compuesto 1 es un solvato de tolueno (Forma polimórfica TS). La Forma polimórfica TS se prepara directamente a partir de materiales de partida precursores como se muestra en el Esquema 1. El método implica tratar un compuesto de Fórmula 2 (ácido 8-cloro-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico) con un agente de cloración en presencia de un disolvente de cloración (tolueno) para preparar el cloruro de ácido del Compuesto 3. El cloruro de ácido del Compuesto 3 se trata a continuación con un compuesto de Fórmula 4 (2-cloro-5-metoxibencenosulfonamida) en presencia de base para formar una sal del Compuesto 1. Cuando se completa la reacción, la mezcla se trata con ácido acuoso para neutralizar cualquier exceso de base y asegurar la formación del producto de acilsulfonamida neutro. La suspensión acuosa se calienta y se agita para disolver las sales y alentar al

45

producto a cristalizar fuera de la solución. El producto cristaliza como el solvato de tolueno del Compuesto 1 (Forma TS) y se separa por separación sólido-líquido (por ejemplo, filtración) y o se seca para formar el solvato puro o se procesa adicionalmente para formar la Forma polimórfica A.

Esquema 1



5

10

15

20

25

30

La reacción correspondiente a la primera parte del Esquema 1 se realiza típicamente usando de 1 a 2 equivalentes molares del agente de cloración con relación al Compuesto 2. Más típicamente, la relación molar del agente de cloración al compuesto de Fórmula 2 está en el intervalo de aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 1,5:1. Se necesita una relación mayor de agente de cloración para el Compuesto 2 si el Compuesto 2 contiene algo de agua residual. Los agentes de cloración que son útiles para esta transformación incluyen cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o fosgeno. El cloruro de tionilo es especialmente útil. La formación del cloruro de ácido habitualmente se cataliza mediante la adición de una formamida en el intervalo de 1 a 10 por ciento en peso con respecto al Compuesto 2. Los catalizadores útiles para la formación de cloruro de ácido incluyen *N,N*-dimetilformamida y *N*-formilpiperidina. Los disolventes útiles para la cloración en el Esquema 1 (disolvente de cloración) son cualquier disolvente que sea inerte para el reactivo de cloración. Los disolventes que son especialmente útiles son tolueno, xilenos, clorobenceno, anisol, mesitileno y tetralina. El tolueno es un disolvente especialmente útil y se usa en el método de la reivindicación 8. La formación del cloruro de ácido (Compuesto 3) normalmente se realiza en un intervalo de temperatura apropiado para el reactivo de cloración, generalmente en el intervalo de 0 a 85°C o cerca del punto de ebullición del reactivo de cloración. Temperaturas más bajas son apropiadas para el cloruro de oxalilo o el fosgeno. Una temperatura en el intervalo de 75 a 85°C es útil para el cloruro de tionilo. El progreso de la reacción puede controlarse mediante la formación del éster metílico del Compuesto 2. Una alícuota de la mezcla de reacción se trata con metanol y se analiza por HPLC para determinar la relación del Compuesto 2 sin reaccionar y el éster de la reacción del Compuesto 3 con metanol. Los tiempos de reacción están típicamente en el intervalo de 2 a 3 horas. Finalmente, para separar el cloruro de ácido del agente de cloración, la mezcla de reacción se calienta hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción para eliminar el exceso de agente de cloración (cloruro de tionilo) y reducir la cantidad de disolvente. La masa de reacción se concentra hasta aproximadamente la mitad del volumen y la suspensión espesa resultante (Compuesto 3 en el disolvente de cloración) se enfría a temperatura ambiente. Cuando el cloruro de tionilo es el agente de cloración y el disolvente de cloración es tolueno, entonces la suspensión espesa resultante es la sal de hidrocloreto del Compuesto 3 en tolueno.

La segunda parte del Esquema 1 implica la reacción del Compuesto de Fórmula 3 y la sulfonamida de Fórmula 4 para formar el Compuesto de acilsulfonamida 1. La relación molar de los reactivos está usualmente en el intervalo de 1 a 1,1 equivalentes del Compuesto 4 a 1 equivalente del Compuesto 2 y una relación de 1,05 equivalentes del Compuesto 4 a 1 equivalente del Compuesto 2 es especialmente útil. La reacción de acoplamiento se ejecuta en presencia de una base para neutralizar el equivalente de cloruro de hidrógeno liberado. La cantidad de base

utilizada generalmente está en el intervalo de 2,5 a 4 equivalentes con relación a la sulfonamida, siendo especialmente útil un intervalo de 2,8 a 3,5. La base se usa para neutralizar el equivalente de HCl a partir del material de partida de sal de cloruro de ácido (el heterociclo que contiene nitrógeno en el Compuesto 3 forma una sal de hidrocioruro en condiciones ácidas fuertes) y el equivalente de HCl generado en la reacción del cloruro de ácido y sulfonamida. La base también elimina un protón del grupo funcional ácido de la acilsulfonamida en el producto para formar una sal del producto. Una variedad de aminas terciarias se puede usar como bases para esta reacción de acoplamiento. Los ejemplos son tributilamina, trietilamina y diisopropiletilamina. Los disolventes útiles para la segunda parte del Esquema 1 son disolventes apróticos polares que proporcionan cierta solubilidad para la sulfonamida y el Compuesto 1. Los disolventes que son útiles incluyen acetato de etilo, tetrahidrofurano, diclorometano y dicloroetano. El acetato de etilo es especialmente útil. La suspensión de cloruro de ácido de la parte A se diluye habitualmente con acetato de etilo en una relación de aproximadamente 1 volumen de suspensión de tolueno a 1 a 2 volúmenes de acetato de etilo. El "primer disolvente" del proceso para preparar la Forma polimórfica A del Compuesto 1 (etapa (A)) es una mezcla del disolvente de cloración y el disolvente añadido para la solubilidad en la reacción de acoplamiento (por ejemplo, acetato de etilo). Se usa una mezcla de tolueno y acetato de etilo como un primer disolvente en el método de la reivindicación 8. La mezcla de reacción (Compuesto 3 en la mezcla de disolventes) se enfría a una temperatura en el intervalo de 0 a 15°C y se trata con el Compuesto 4. La base de amina terciaria se agrega después gota a gota y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente. La reacción se agita durante un tiempo en el intervalo de 2 a 18 horas. La reacción se controla nuevamente tratando una alícuota de la mezcla de reacción con metanol y observando las proporciones relativas de éster metílico del Compuesto 2, Compuesto 4 y Compuesto 1.

Al completar la reacción, la mezcla de reacción generalmente se diluye con agua para disolver sales y reducir la solubilidad del producto, promoviendo así la cristalización del producto con gran pureza. Luego se agrega ácido acuoso a la mezcla de reacción para formar una sal de cualquier amina terciaria en exceso que no está ya en la forma de sal de hidrocioruro. Esta acidificación es necesaria para liberar el producto Compuesto 1 en su forma neutra a partir de la sal de amina terciaria que se forma con el grupo funcional ácido acilsulfonamida en el producto. Típicamente, se añade al menos aproximadamente 1 equivalente molar de ácido por cada equivalente de base de amina terciaria en exceso del número de equivalentes de cloruro de ácido usado en la reacción. Se puede agregar más de 1 equivalente de ácido por cada equivalente de base de amina terciaria usada en la reacción para asegurar un ambiente ácido, aunque para minimizar el costo y la eliminación de residuos, típicamente no se agrega más de aproximadamente 0,5 equivalentes de exceso de ácido. Se pueden usar otros ácidos solubles en agua en lugar de ácido clorhídrico. Un ejemplo de otro ácido soluble en agua adecuado es el ácido sulfúrico. Para ácidos múltipróticos, los equivalentes molares de los ácidos pueden tener que ajustarse según la cantidad de protones disponibles. Cuando se completa la adición del ácido, la mezcla de reacción normalmente se calienta en el intervalo de 50 a 60°C y se agita en el intervalo de 1 a 2 horas. Este procedimiento promueve la formación de cristales de mayor tamaño para facilitar la filtración. La suspensión de reacción se enfría luego a una temperatura en el intervalo de 5 a 15°C y se filtra. El sólido húmedo se lava varias veces con agua para eliminar trazas de sales y exceso de ácido. El sólido húmedo se lava luego varias veces con tolueno para desplazar el agua restante y el acetato de etilo del producto sólido. Este sólido húmedo en bruto es un solvato 1:1 (relación molar) del Compuesto 1 y tolueno (Forma polimórfica TS).

El solvato de tolueno (Forma TS) del producto se forma a partir de disolvente de tolueno utilizado en la primera parte del proceso que se llevó a la segunda parte del proceso para preparar el Compuesto 1. Si la cloración se realiza con un disolvente distinto del tolueno, la forma sólida intermedia resultante del Compuesto 1 no se aislará como un solvato de tolueno. El producto bruto del Compuesto 1 se puede aislar como un solvato de cualquier disolvente que sea parte de la mezcla del "primer disolvente" usada en el proceso de acoplamiento, si forma un solvato fuerte. Alternativamente, cuando los disolventes usados en la preparación del Compuesto 1 no tienen tendencia a formar solvatos (por ejemplo, o-xileno), entonces la forma sólida intermedia del producto del Compuesto 1 puede aislarse como un polimorfo no solvatado o una mezcla de polimorfos.

El Compuesto 1 en forma de un solvato, polimorfo no solvatado o mezcla de polimorfos se "separa" inicialmente de la mezcla de reacción por filtración para producir un sólido húmedo o una torta húmeda. La forma sólida separada del Compuesto 1 se puede "aislar" adicionalmente mediante secado o eliminación de las últimas trazas de disolvente que se adhieren a la superficie externa del sólido. El sólido húmedo separado o sólido seco aislado se puede convertir luego en otras formas polimórficas. El sólido aislado también se puede caracterizar por una variedad de métodos analíticos.

La Forma TS de polimorfo sólido húmedo en bruto puede usarse tal como está para la conversión posterior como se describe en el Ejemplo de preparación 3. La Forma polimórfica TS puede desolvatarse y convertirse en la Forma polimórfica A formando una suspensión en agua y destilando a aproximadamente 95-96°C en un aparato que permite la eliminación de tolueno en el destilado por destilación azeotrópica, por ejemplo, usando una trampa Dean-Stark. La mezcla se calienta durante 3 a 5 horas y el agua recogida en la trampa Dean-Stark se devuelve a la reacción para mantener el volumen de reacción constante mientras se elimina tolueno de la suspensión. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra y se seca al vacío (8-15 kPa de presión absoluta) a 55°C durante una hora. El producto resultante es la Forma A de polimorfo puro según lo determina pXRD. Las variaciones de este procedimiento que dan como resultado la misma conversión del polimorfo de Forma TS a Forma A se describen en

el Ejemplo de preparación 4. Tanto el agua y el metanol como las mezclas de agua y metanol pueden actuar como disolventes para el procedimiento de desolvatación por destilación, por ejemplo con el aparato de Dean-Stark. La reacción de conversión de desolvatación/polimorfo se puede llevar a cabo a una temperatura entre aproximadamente 30°C y el punto de ebullición del disolvente. La reacción de conversión de desolvatación/polimorfo es especialmente eficaz a una temperatura entre aproximadamente 55°C y el punto de ebullición del disolvente (el punto de ebullición del disolvente varía dependiendo del disolvente o la mezcla de disolventes usados) como se muestra en la Tabla 2 del Ejemplo de preparación 4. El resultado consistente es la forma polimórfica A pura lo que indica que es la forma polimórfica más estable en el rango de las condiciones de reacción estudiadas.

El sólido húmedo en bruto de la Forma polimórfica TS también puede desolvatarse mediante secado en un horno de vacío a aproximadamente 90°C (8-15 kPa de presión absoluta) durante aproximadamente 4 días para dar una mezcla de Formas polimórficas A y B como se describe en el Ejemplo de preparación. 2. La mezcla de Formas polimórficas A y B que resulta de la desolvatación de la Forma polimórfica TS puede convertirse posteriormente en otras formas polimórficas como se describe en el Ejemplo de preparación 5. Una muestra de Formas polimórficas A y B, derivada originalmente de la desolvatación de la forma TS, se suspende en un disolvente y se calienta y se agita durante un periodo de tiempo y luego se enfría y se aísla filtrando y secando en un horno de vacío. Se puede usar una variedad de disolventes en este procedimiento de conversión y la forma polimórfica particular que resulta depende del disolvente utilizado. Los resultados se resumen en la Tabla 3 del Ejemplo de preparación 5. Una variedad de disolventes da la Forma polimórfica A pura. El calentamiento bajo agitación a 95-100°C durante 3 horas en agua o *n*-heptano da como resultado la Forma polimórfica A. El calentamiento bajo agitación a 60°C durante 3 horas en metanol también da como resultado la Forma polimórfica A. La mezcla polimórfica de partida se disolvió en algunos de los disolventes tras el calentamiento y, por consiguiente, esas soluciones del disolvente se enfriaron a o por debajo de la temperatura ambiente para estimular la cristalización. La conversión a la forma cristalina en estos disolventes dio como resultado una variedad de formas polimórficas. La acetona (también agua, metanol y *n*-heptano) dio como resultado la Forma polimórfica A, el diclorometano dio como resultado la Forma polimórfica B y tanto el acetonitrilo como el ácido acético dieron como resultado la Forma polimórfica D.

La estabilidad relativa de polimorfos puros y mezclas de polimorfos del Compuesto 1 se estudió en agua calentada a 95°C o metanol calentado a 55°C en el Ejemplo de caracterización 12. En todos los casos, el polimorfo de partida o las mezclas de polimorfos se convirtieron en la Forma A. Estos experimentos indican que la Forma A es la forma polimórfica más estable termodinámicamente en las condiciones estudiadas. Los datos en el ejemplo de caracterización 12 muestran que la Forma polimórfica B y la Forma polimórfica D pueden actuar como productos intermedios para preparar la Forma polimórfica A. También se demuestra que la Forma polimórfica TS es un intermedio para preparar la Forma polimórfica A en los Ejemplos de preparación 3 y 4.

Los cristales de siembra no se usaron en las conversiones de polimorfos descritas anteriormente, sin embargo, los cristales de siembra se pueden usar para promover la conversión y/o aumentar la velocidad de conversión de un polimorfo a otro. Las reacciones de conversión polimórfica a menudo se agitan mediante una variedad de métodos, incluso si no se establece explícitamente. La forma de agitación puede ser por agitación del recipiente de reacción o por agitación con un agitador magnético o mecánico. Las reacciones de conversión de polimorfos también se pueden agitar mediante la acción de ebullición del disolvente.

Sin una elaboración adicional, se cree que un experto en la técnica que utilice la descripción precedente puede utilizar la presente invención. Los siguientes ejemplos, por lo tanto, deben interpretarse como meramente ilustrativos, y no limitativos de la divulgación de ninguna manera. Las abreviaturas utilizadas en los ejemplos son las siguientes: rpm es revoluciones por minuto, pXRD es difracción de rayos X en polvo, % en peso es porcentaje en peso medido por HPLC (usando un estándar de calibración), % a es porcentaje por área medida por HPLC a longitud de onda de 230 nm, DSC es calorimetría de barrido diferencial, TGA es análisis gravimétrico térmico y KFT es titulación de Karl-Fischer.

Los métodos analíticos utilizados en los ejemplos de preparación se describen a continuación o en los Ejemplos de caracterización.

Difracción de rayos X en polvo (p-XRD)

La difracción de rayos X en polvo se usó para identificar las fases cristalinas de varias muestras del Compuesto 1. Los datos se obtuvieron con un difractómetro de polvo automatizado Philips X'PERT, Modelo 3040. La radiación producida por una fuente de rayos X de ánodo de cobre incluye Cu-K(alfa1), Cu-K(alfa2) y Cu-K(beta). El difractómetro estaba equipado con un filtro de níquel que elimina la radiación Cu-K(beta) dejando Cu-K(alfa1) y Cu-K(alfa2) en los datos sin procesar. Los picos que se originan con Cu-K(alfa2) se eliminan durante la rutina de búsqueda de picos en el software de Jade (software MDI/Jade versión 9.1), dejando los máximos listados de Cu-K(alfa1). La longitud de onda para la radiación Cu-K(alfa1) o Cu(K α 1) enumerada en las tablas internacionales para cristalografía de rayos X y es 0,154056 nm. Los máximos 2 θ de rayos X enumerados son para radiación Cu-K(alfa1) que es la radiación más potente producida por una fuente de rayos X de ánodo de cobre y a veces simplemente abreviado como Cu-K(alfa) o Cu-K α .

Análisis termo gravimétrico (TGA)

El análisis termogravimétrico se realizó en un equipo de análisis térmico Q5000 para determinar la pérdida de peso relativa de una muestra en función de la temperatura. Las muestras de prueba (2-6 mg) se pesaron con precisión en recipientes de muestra (platino, 100 µl). Las muestras se calentaron desde la temperatura de inicio (25°C) hasta la temperatura final (250 o 300°C) a una velocidad de calentamiento de 10°C/minuto bajo un flujo de nitrógeno de 25 ml/min. Los escaneos de TGA se analizaron y trazaron utilizando el software de análisis térmico Thermal Analysis Advantage.

Cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC)

HPLC se utilizó para determinar la pureza del Compuesto 1 y productos intermedios. Se utilizó un sistema de HPLC de la serie Agilent 1100/1200 con detector DAD/UV y columna de fase inversa (Agilent Zorbax® SB C18 (4,6 x 150) mm, 3,5 µm, N° de pieza 863953-902). La velocidad de flujo fue de 1 ml/minuto, el tiempo de funcionamiento de 25 minutos, el volumen de inyección de 3,0 µl, y la temperatura del horno de la columna fue de 40°C. Se usó un gradiente de fase móvil según la Tabla 1 en donde la fase móvil A era 0,075% en volumen de ácido ortofosfórico y la Fase móvil B era acetonitrilo (calidad HPLC). La fase móvil A se preparó mezclando concienzudamente 0,75 ml de ácido ortofosfórico (grado AR) con 1000 ml de agua desionizada (grado Milli-Q) y filtrando a través de un filtro de membrana (tamaño de poro de 0,45 µm). Los estándares se prepararon pesando 30,0 mg del estándar en un matraz volumétrico estándar de 100 ml, disolviéndolo y diluyéndolo con el diluyente. Las muestras se prepararon pesando 30,0 mg de la muestra en un matraz volumétrico estándar de 100 ml, disolviendo y diluyendo con el diluyente. Para el análisis, el sistema de HPLC y la columna se equilibraron con la fase móvil inicial. En secuencia, se analizó una muestra en blanco, una muestra estándar y la muestra de prueba. El tiempo de retención para el Compuesto 1 fue de aproximadamente 14,8 minutos. Los picos que aparecen en la muestra en blanco no se integraron, todos los demás picos se integraron y se informó de un % de pureza del cromatograma de muestra. Para la determinación del % en peso, la concentración de la muestra de ensayo se calibró frente a la muestra estándar.

Tabla 1

Tabla de gradiente de fase móvil		
Tiempo (minutos)	Fracción de volumen de fase móvil A (%)	Fracción de volumen de fase móvil B (%)
0	80	20
15	30	70
19	10	90
25	10	90

25 Resonancia magnética nuclear de protón (¹H-RMN)

El análisis de RMN de protón se realizó en un instrumento Bruker Advance 300/400. La frecuencia operacional fue de 400 MHz, intervalo de frecuencia del espectro 0-16 ppm, tiempo de retardo 2 segundos, ancho de pulso de 12 µs, número mínimo de escaneos 8. Se prepararon muestras pesando aproximadamente 0,01 g de muestras de estándares de referencia, y agregando 0,6 ml de DMSO-d₆ para disolver los contenidos y transferirlos a tubos de RMN. El DMSO deuterado (DMSO-d₆) fue de Cambridge Isotope Laboratory.

Contenido de agua

El análisis del contenido de agua se realizó por titulación Karl-Fischer (KFT).

Ejemplo de preparación 1

Síntesis de la forma de solvato de tolueno del Compuesto 1 (Forma TS)

35 Paso A: Preparación del cloruro de 8-cloro-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-carbonilo

En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 3.000 ml equipado con un agitador superior, un bolsillo térmico, un embudo de adición y un tubo de nitrógeno se cargaron tolueno (1000 ml), N-formilpiperidina (3,54 g, 0,031 moles) y cloruro de tionilo (67 g, 0,559 moles) a 23°C bajo atmósfera de nitrógeno. La masa de reacción resultante se calentó a 82°C y a esto se cargó el ácido 8-cloro-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (100 g, 0,373 moles) (preparado como en el documento de patente internacional WO 2010/129500) en forma de lotes (5 lotes) durante un período de 60 minutos. Las paredes del reactor se lavaron con 500 ml de tolueno. Después de la adición, la masa de reacción resultante se agitó a 90°C durante 75 minutos y el progreso de la reacción se controló por HPLC. Para esto, se diluyeron 0,5 ml de la masa de reacción con 3 ml de metanol y se analizó indirectamente la formación de cloruro de ácido detectando su éster metílico correspondiente por HPLC. Después de 2 horas, el análisis por HPLC indicó aproximadamente 0,35% en área de ácido 8-cloro-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico sin reaccionar

y aproximadamente 99,0% en área del éster metílico del ácido 8-cloro-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico. La masa de reacción resultante se calentó adicionalmente a 140°C (temperatura del baño de aceite) y se destiló a aproximadamente 109°C (temperatura de la masa) y 105-107°C (temperatura de vapor) a presión atmosférica durante un período de 2,5 horas para eliminar el tolueno (aproximadamente 600 ml) y exceso del cloruro de tionilo presente en la masa de reacción. Después de la destilación, la masa de reacción se enfrió gradualmente a 30°C durante un período de 60 minutos. La concentración del ácido 8-cloro-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico fue de aproximadamente 0,07% en área y la concentración del éster metílico del ácido 8-cloro-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico fue de aproximadamente 99,2% en área según se midió por HPLC a 230 nm.

10 Etapa B: Preparación de 8-cloro-N-[(2-cloro-5-metoxifenil)sulfonyl]-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida (Compuesto 1)

La solución de cloruro de ácido resultante de la Etapa A se enfrió a 0°C durante un período de 30 minutos y a esto, se cargó acetato de etilo (400 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0°C. La masa de reacción resultante se agitó a 0°C durante 5 minutos y se cargó a esto 2-cloro-5-metoxibencenosulfonamida (90 g, 0,391 moles) (preparado como en el documento de patente internacional WO 2010/129500). A la masa de reacción resultante se añadió tributilamina (242 g, 1,305 moles) gota a gota durante un período de 60 minutos usando un embudo de adición. Se observó un aumento de temperatura de 8°C durante la adición, la masa de reacción resultante se agitó a 10°C durante 30 minutos y la temperatura se elevó gradualmente a 25°C. El progreso de la reacción fue monitorizado. Para esto, se diluyeron 0,5 ml de la masa de reacción con 3 ml de metanol y se analizaron por análisis de HPLC a 230 nm. Después de aproximadamente 15 minutos a 25°C, la concentración de éster metílico del ácido 8-cloro-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico fue aproximadamente 4,30% en área, ácido 8-cloro-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico aproximadamente 1,81% en área, 2-cloro-5-metoxibencenosulfonamida sin reaccionar fue aproximadamente 2,86% en área y el Compuesto 1 fue aproximadamente 86,5% en área. La masa de reacción resultante se agitó durante la noche a 25°C y el progreso de la reacción se controló por HPLC a 230 nm. Después de 15 horas a 25°C, la concentración del éster metílico del ácido 8-cloro-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico fue de aproximadamente 0,84% en área, el ácido 8-cloro-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico aproximadamente 1,72% en área, 2-cloro-5-metoxibencenosulfonamida sin reaccionar aproximadamente 2,20% en área y el Compuesto 1 aproximadamente 91,9% en área.

La masa de reacción se agitó a 25°C y a esto, se cargó agua (360 ml) a 25°C durante un período de 60 minutos. A la mezcla de reacción resultante, se añadió una solución de HCl (32% en peso, 191 g) en 200 ml de agua durante un período de 45 minutos. Durante la adición de HCl, la masa de reacción se convirtió inicialmente en una solución transparente y luego se convirtió gradualmente en un líquido turbio durante el final de la adición. Se observó un aumento de la temperatura de 9°C durante esta adición. Después de la adición, la masa de reacción resultante se calentó a 55°C, se agitó durante 60 minutos, se enfrió gradualmente a 5°C, luego se agitó a 5°C durante 30 minutos y se filtró. La torta húmeda se lavó con agua (3 veces con 3100 ml) y se secó al vacío en un embudo Buchner. El material secado al vacío se analizó para determinar el contenido de cloruro que indicaba que no había una cantidad significativa de sales de cloruro presentes. La torta húmeda se lavó con tolueno (2 x 400 ml) y se secó al vacío en un embudo Buchner durante aproximadamente 12 horas. El producto bruto se obtuvo como 185 gramos de un sólido blanquecino. El contenido de tolueno y acetato de etilo en el producto fue de 17,3% en peso y 0,855% en peso, respectivamente. El contenido de agua fue de 0,84% en peso. La pureza por HPLC del producto bruto (muestra húmeda) fue del 99,8% y 80,0% en peso. El rendimiento basado en el análisis del % en peso por HPLC fue del 85%.

¹H-RMN fue coherente con el Compuesto 1 [(DMSO-d₆) δ 3,86 (s, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,34 (d, 1H)] que contenía tolueno. La relación molar de tolueno y el Compuesto 1 fue de aproximadamente 1,06 indicando un solvato de tolueno 1:1. El patrón de difracción de pXRD fue consistente con el solvato de tolueno (Forma TS) del Compuesto 1. El sólido húmedo bruto se usó para estudios de conversión de la forma.

Ejemplo de preparación 2 (de referencia)

Preparación de las Formas Mixtas A y B del Compuesto 1

El solvato de tolueno del Compuesto 1 se preparó como se describe en el Ejemplo de preparación 1 y se desolvató mediante secado en un horno de vacío (8-15 kPa de presión absoluta) a 90°C durante 4 días. El contenido de tolueno en el producto fue 0,11% en peso y el contenido de agua fue 0,09% en peso.

¹H-RMN fue consistente con el Compuesto 1 [(DMSO-d₆) δ 3,86 (s, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,34 (d, 1H)]. La pureza por HPLC fue 99,9% en área y 99,0% en peso. El termograma de DSC mostró dos endotermias con temperaturas máximas de 211,1°C y 219,1°C. El patrón pXRD confirma que el material era cristalino y correspondía a una mezcla de cristales de la Forma A y la Forma B.

Ejemplo de preparación 3

Conversión del solvato de tolueno del compuesto 1 en la forma A

En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml equipado con agitador superior, baño de aceite, un aparato Dean-Stark y sonda de temperatura se cargaron 25 g de torta húmeda del Compuesto 1 preparada según al Ejemplo de preparación 1 (contenido de tolueno = 17,3% en peso) y agua (75 ml) a 25°C. La masa de reacción resultante se calentó a 95°C (temperatura de la masa de reacción) y se mantuvo a 95-96°C durante un período de 5 horas mientras se agitaba a aproximadamente 850 rpm. El agua recogida del aparato Dean-Stark se recicló para mantener un volumen de reacción constante mientras se eliminaba tolueno de la masa de reacción. Después de aproximadamente 3 horas, no se observó destilación adicional de tolueno. Se tomó una muestra de suspensión de la masa de reacción bajo agitación. El contenido de tolueno y acetato de etilo de la suspensión se determinó por análisis de Cromatografía de gases como 56 ppm y 17 ppm, respectivamente. Se tomaron aproximadamente 10 ml de la muestra de la mezcla de reacción, se enfrió a 25°C, se filtró y se secó al vacío en un embudo Buchner durante 15 minutos. La torta húmeda mostró aproximadamente 429 ppm de tolueno y 36 ppm de acetato de etilo. La torta húmeda se secó en un horno de vacío a 55°C (8-15 kPa de presión absoluta) durante aproximadamente 1 hora y se analizó mediante DSC y pXRD. Tanto los datos de DSC como de pXRD fueron consistentes con la Forma A del Compuesto 1.

Como la porción de la muestra de la masa de reacción indicó la conversión a la Forma A, toda la masa de reacción se filtró, se secó en un horno de vacío (8-15 kPa de presión absoluta) a 55°C durante 1 hora. El producto seco se analizó mediante pXRD y DSC. Tanto los datos de DSC como de pXRD fueron consistentes con la Forma A del Compuesto 1.

Ejemplo de preparación 4

Estudios adicionales de conversión polimórfica del solvato de tolueno (forma TS) del Compuesto 1

Los experimentos de conversión de forma según el Ejemplo preparativo 3 se realizaron con agua, metanol y la mezcla de los mismos como medio de suspensión. Las condiciones experimentales y el aparato usado fueron como se describe en el Ejemplo preparativo 3 a menos que se indique lo contrario. En cada experimento, se usaron 25 g de la torta húmeda del Compuesto 1 preparado según el Ejemplo de preparación 1 (contenido de tolueno = 17,3% en peso) como material de partida. Las condiciones experimentales se resumen en la Tabla 2. Las condiciones del Ejemplo Preparativo 3 se incluyen como referencia. Las suspensiones se sometieron a destilación azeotrópica en condiciones de reflujo para eliminar el tolueno usando el aparato Dean-Stark. Después de 3 a 5 horas, no se retiró visiblemente más tolueno y las suspensiones resultantes se filtraron, se secaron en un horno de vacío (8-15 kPa de presión absoluta) a 55°C durante 1 hora y se analizaron mediante DSC y pXRD. Los datos de DSC y pXRD de todos los ejemplos enumerados en la Tabla 2 fueron consistentes con la Forma A del Compuesto 1.

Tabla 2

Condiciones experimentales de estudios de conversión del polimorfo y formas resultante						
Ejemplo	Cantidad del Compuesto 1 (g)	Forma del polimorfo de partida	Volumen de agua (ml)	Volumen de metanol (ml)	Temperatura de la suspensión (°C)	Forma del polimorfo obtenido
3	25	TS	75	-	95-96	A
4a	25	TS	125	-	95-96	A
4b	25	TS	175	-	95-96	A
4c	25	TS	125	-	95-96	A
4d	25	TS	100	25	95-96	A
4e	25	TS	-	100	63	A
4f	25	TS	125	-	85-87	A
4g	25	TS	125	-	85-87	A

Ejemplo de preparación 5

35 Selección del disolvente para preparar diversas formas cristalinas del Compuesto 1

Se evaluó un conjunto de disolventes para la preparación de diversas formas cristalinas que incluyen formas de solvato del Compuesto 1. El material de partida del Compuesto 1 se preparó según el Ejemplo de preparación 2. Se prepararon alícuotas del Compuesto 1 que se disolvieron o se suspendieron en la selección de disolventes

enumerados en la Tabla 3 y se trataron según las siguientes descripciones. Los materiales secos resultantes se analizaron mediante ¹H-RMN, pXRD, DSC y TGA. Los eventos DSC endotérmicos y las formas cristalinas resultantes también se informan en la Tabla 3.

5 En el Ejemplo 5a, se disolvió 1 g del Compuesto 1 en 6,5 ml de acetona a 56°C. La solución se enfrió lentamente a aproximadamente 5°C durante un período de 1 hora. Los cristales resultantes se filtraron, se secaron por succión durante 1 hora y se secaron en un horno de vacío a 65°C y 8 kPa de presión absoluta durante 12 horas. El análisis por pXRD, DSC, TGA y ¹H-RMN del material resultante indicó la Forma A.

10 En el Ejemplo 5b, se suspendió 1 g de Compuesto 1 en 10 ml de metanol, se calentó a reflujo durante 3 horas, se filtró, se enfrió a aproximadamente 25°C, se secó por succión durante 1 hora y se secó en un horno de vacío a 70°C y 8 kPa de presión absoluta durante 12 horas. El análisis por pXRD, DSC, TGA y ¹H-RMN del material resultante indicó la Forma A.

15 En el Ejemplo 5c, se suspendió 1 g de Compuesto 1 en 10 ml de agua desionizada, se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió a aproximadamente 25°C, se filtró, se secó por succión durante 1 hora y se secó en un horno de vacío a 70°C y 8 kPa de presión absoluta durante 12 horas. El análisis por pXRD, DSC, TGA y ¹H-RMN del material resultante indicó la Forma A.

En el Ejemplo 5d, se suspendió 1 g de Compuesto 1 en 10 ml de n-heptano, se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió a aproximadamente 25°C, se filtró, se secó por succión durante 1 hora y se secó en un horno de vacío a 70°C y 8 kPa de presión absoluta durante 12 horas. El análisis por pXRD, DSC, TGA y ¹H-RMN del material resultante indicó la Forma A.

20 En el Ejemplo 5e, (de referencia) se disolvió 1 g del Compuesto 1 en 14 ml de acetato de etilo a 65°C. La solución se enfrió a 5°C durante un período de 1 hora. Los cristales resultantes se filtraron, se secaron por succión durante 1 hora y se secaron en un horno de vacío a 65°C y 8 kPa de presión absoluta durante 12 horas. El análisis por pXRD, DSC, TGA y ¹H-RMN del material resultante indicó una forma de solvato que contenía acetato de etilo.

25 En el Ejemplo 5f, (de referencia) 1 g del Compuesto 1 se sometió a reflujo en 10 ml de *iso*-propanol durante 3 horas, se enfrió a aproximadamente 25°C, se filtró, se secó por succión durante 1 hora y se secó en un horno de vacío a 65°C y 8 kPa de presión absoluta durante 12 horas. El análisis por pXRD, DSC, TGA y ¹H-RMN del material resultante indicó una forma de solvato que contenía *iso*-propanol.

30 En el Ejemplo 5g (de referencia), 1 g del Compuesto 1 se calentó a reflujo en 10 ml de metil *terc*-butil éter durante 3 horas, se enfrió a aproximadamente 25°C, se filtró, se secó por succión durante 1 hora y se secó en un horno de vacío a 65°C y 8 kPa de presión absoluta durante 12 horas. El análisis por pXRD, DSC, TGA y ¹H-RMN del material resultante indicó una forma de solvato que contenía metil *terc*-butil éter.

35 En el Ejemplo 5h (de referencia), se disolvió 1 g del Compuesto 1 en 12 ml de acetonitrilo a 65°C. La solución se enfrió lentamente a 5°C durante un período de 4 horas. Los cristales resultantes se filtraron, se secaron por succión durante 1 hora y se secaron en un horno de vacío a 65°C y 8 kPa de presión absoluta durante 12 horas. El análisis por pXRD, DSC, TGA y ¹H-RMN del material resultante indicó la Forma D.

En el Ejemplo 5i (de referencia), se disolvió 1 g del Compuesto 1 en 12 ml en tetrahidrofurano a 65°C. La solución se enfrió lentamente a 25°C durante un período de 4 horas. Los cristales resultantes se filtraron, se secaron por succión durante 1 hora y se secaron en un horno de vacío a 65°C y 8 kPa de presión absoluta durante 12 horas. El análisis por pXRD, DSC, TGA y ¹H-RMN del material resultante indicó una forma de solvato que contenía tetrahidrofurano.

40 En el Ejemplo 5j (de referencia), se suspendió 1 g de Compuesto 1 en 12 ml de etanol, se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió a aproximadamente 25°C, se filtró, se secó por succión durante 1 hora y se secó en un horno de vacío a 70°C y 8 kPa de presión absoluta durante 12 horas. El análisis por pXRD, DSC, TGA y ¹H-RMN del material resultante indicó una forma de solvato que contenía etanol.

45 En el Ejemplo 5k (de referencia), se suspendió 1 g de Compuesto 1 en 10 ml de decalina, se calentó a 120°C durante 3 horas, se enfrió a aproximadamente 25°C, se filtró, se secó por succión durante 1 hora y se secó en un horno de vacío a 90°C y 8 kPa de presión absoluta durante 12 horas. El análisis por pXRD, DSC, TGA y ¹H-RMN del material resultante indicó una forma de solvato que contenía decalina.

50 En el Ejemplo 5l (de referencia), se disolvió 1 g de Compuesto 1 en 12,5 ml de metil *iso*-butil cetona a 65°C. La solución se enfrió a aproximadamente 25°C durante un período de 3 horas. Los cristales resultantes se filtraron, se secaron por succión durante 1 hora y se secaron en un horno de vacío a 90°C y presión absoluta de 8 kPa durante 12 horas. El análisis por pXRD, DSC, TGA y ¹H-RMN del material resultante indicó una forma de solvato que contenía metil *iso*-butil cetona.

55 En el Ejemplo 5m (de referencia), se disolvió 1 g del Compuesto 1 en 6 ml de mesitileno a 120°C. La solución resultante se enfrió lentamente a aproximadamente 25°C durante un período de 4 horas. Los cristales resultantes se filtraron, se secaron por succión durante 1 hora y se secaron en un horno de vacío a 90°C y presión absoluta de 8

kPa durante 12 horas. El análisis por pXRD, DSC, TGA y ¹H-RMN del material resultante indicó una mezcla de las Formas A y B.

5 En el Ejemplo 5n (de referencia), se disolvió 1 g del Compuesto 1 en 17 ml de tolueno a 90°C. La solución resultante se enfrió lentamente a aproximadamente 25°C durante un período de 4 horas. Los cristales resultantes se filtraron, se secaron por succión durante 1 hora y se secaron en un horno de vacío a 90°C y presión absoluta de 8 kPa durante 12 horas. El análisis por pXRD, DSC, TGA y ¹H-RMN del material resultante indicó una forma de solvato que contenía tolueno. El tolueno residual permaneció en el producto incluso después de 12 horas adicionales de secado en las condiciones de secado anteriores.

10 En el Ejemplo 5o, (de referencia), se disolvió 1 g del Compuesto 1 en 15 ml de diclorometano a 25°C. La solución resultante se enfrió lentamente a aproximadamente 5°C y se mantuvo a 5°C durante 30 minutos. Los cristales resultantes se filtraron, se secaron por succión durante 1 hora y se secaron en un horno de vacío a 65°C y 8 kPa de presión absoluta durante 12 horas. El análisis por pXRD, DSC, TGA y ¹H-RMN del material resultante indicó la Forma B.

15 En el Ejemplo 5p, (de referencia), se suspendió 1 g del Compuesto 1 en 10 ml de tetralina a 120°C durante 3 horas, se enfrió lentamente a aproximadamente 25°C, se filtró, se secó por succión durante 1 hora y se secó en un horno de vacío a 90°C y presión absoluta de 8 kPa durante 12 horas. El análisis por pXRD, DSC, TGA y ¹H-RMN del material resultante indicó una mezcla de las Formas A y B.

20 En el Ejemplo 5q, (de referencia), se disolvió 1 g de Compuesto 1 en 9 ml de 1,4-dioxano a 65°C. La solución resultante se enfrió lentamente a aproximadamente 25°C durante 4 horas y se mantuvo a 25°C durante 12 horas. Los cristales resultantes se filtraron, se secaron por succión durante 1 hora y se secaron en un horno de vacío a 70°C y 8 kPa de presión absoluta durante 12 horas. El análisis por pXRD, DSC, TGA y ¹H-RMN del material resultante indicó una forma de solvato que contenía 1,4-dioxano.

25 En el Ejemplo 5r, (de referencia), se disolvió 1 g del Compuesto 1 en 7 ml de ácido acético a 80°C. La solución resultante se enfrió lentamente a aproximadamente 25°C durante 4 horas y se mantuvo a 25°C durante 12 horas. Los cristales resultantes se filtraron, se secaron por succión durante 1 hora y se secaron en un horno de vacío a 70°C y 8 kPa de presión absoluta durante 12 horas. El análisis por pXRD, DSC, TGA y ¹H-RMN del material resultante indicó la Forma D.

30 En el Ejemplo 5s (de referencia), se disolvió 1 g de Compuesto 1 en 7 ml de acetato de *iso*-propilo a 70°C. La solución resultante se enfrió lentamente a aproximadamente 25°C durante 4 horas y se mantuvo a 25°C durante 12 horas. Los cristales resultantes se filtraron, se secaron por succión durante 1 hora y se secaron en un horno de vacío a 70°C y 8 kPa de presión absoluta durante 12 horas. El análisis por pXRD, DSC, TGA y ¹H-RMN del material resultante indicó una forma de solvato que contenía acetato de *iso*-propilo.

35 En el Ejemplo 5t, (de referencia), se suspendió 1 g de Compuesto 1 en 10 ml de *o*-xileno a 100°C, se enfrió a aproximadamente 25°C, se filtró, se secó por succión durante 1 hora y se secó en un horno de vacío a 90°C y 8 kPa de presión absoluta durante 12 horas. El análisis por pXRD, DSC, TGA y ¹H-RMN del material resultante indicó una mezcla de las Formas A y B.

Tabla 3

Estudios de conversión de las formas cristalinas usando varios disolventes				
Nº de ejemplo	Disolvente	Forma polimórfica obtenida	Endotermia 1 de DSC (°C)	Endotermia 2 de DSC (°C)
5a	acetona	A	210,9	218,9
5b	metanol	A	209,9	218,7
5c	agua	A	212,1	218,7
5d	<i>n</i> -heptano	A	212,8	219,1
5e*	acetato de etilo	Solvato	210,8	218,6
5f*	isopropanol	Solvato	211,4	218,3
5g*	metil <i>terc</i> -butil éter	Solvato	210,3	218,4
5h*	acetonitrilo	D	212,8	219,4
5i*	tetrahidrofurano	Solvato	210,5	218,6
5j*	etanol	Solvato	208,2	218,7

Estudios de conversión de las formas cristalinas usando varios disolventes				
Nº de ejemplo	Disolvente	Forma polimórfica obtenida	Endotermia 1 de DSC (°C)	Endotermia 2 de DSC (°C)
5k*	decalina	Solvato	211,1	218,3
5l*	metil <i>iso</i> -butil cetón	Solvato	211,6	218,9
5m*	mesitileno	A+B	211,8	218,4
5n*	tolueno	Solvato	210,6	218,8
5o*	diclorometano	B	210,5	218,5
5p*	tetralina	A+B	212,9	219,0
5q*	1,4 dioxano	Solvato	210,8	218,9
5r*	ácido acético	D	213,1	219,5
5s*	acetato de isopropilo	Solvato	211,6	218,9
5t*	o-xileno	A+B	212,0	218,6
*(referencia)				

Ejemplo de preparación 6 (de referencia)

Preparación de la Forma polimórfica D del compuesto 1

5 La Forma polimórfica D del Compuesto 1 se preparó calentando el Compuesto 1 preparado según el Ejemplo de preparación 2 con acetonitrilo a 65°C durante 5 minutos. La solución transparente obtenida se enfrió gradualmente a 5°C durante 4 horas y se mantuvo a esa temperatura durante 12 horas sin perturbación. Los cristales formados se filtraron y secaron a 65°C en un horno de vacío (8 kPa de presión absoluta) durante 12 horas. Se encontró que el sólido aislado tenía un patrón de difracción de pXRD único que indicaba una forma cristalina distinta (forma polimórfica D).

10 La Forma D también se preparó según el procedimiento anterior usando ácido acético como disolvente, como se evidenció mostrando el mismo patrón de pXRD. Tanto la muestra cristalizada en acetonitrilo como la cristalizada en ácido acético se analizaron también mediante XRD de monocristal como se describe en los Ejemplos de caracterización a continuación.

Ejemplo de preparación 7 (de referencia)

Estabilidad de una mezcla de Formas de cristal A y B en una formulación líquida

15 La mezcla de polimorfos de la Forma A y Forma B del Compuesto 1 se preparó como se describe en el Ejemplo de preparación 2. La presencia de ambas formas polimórficas se confirmó mediante pXRD.

20 Se preparó una formulación de concentrado de suspensión X que contenía el Compuesto 1 de Formas polimórficas mixtas A y B. La composición de la Formulación X se da en la tabla a continuación. Todos los ingredientes se combinaron en el orden de los ingredientes enumerados en la tabla para obtener una cantidad total de 6,5 gramos. La mezcla de ingredientes combinados se molió con un molino triturador en un matraz de 30 ml equipado con un impulsor superior de velocidad variable usando 14,3 gramos de perlas de vidrio de 0,8 a 1,0 mm de tamaño. El contenido del matraz se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos a 4000 rpm seguido de 13 minutos a 6000 rpm. La formulación resultante se evaluó bajo un microscopio óptico (Leica, modelo DM LS) con un aumento de 400 a 1000 veces para evaluar la homogeneidad, el tamaño y la forma de las partículas del Compuesto 1 en la formulación. Se encontró que las partículas eran de forma irregular y en el estrecho intervalo de aproximadamente 3 a 10 µm. La muestra se dejó en reposo durante aproximadamente 15 horas a temperatura ambiente y luego se reexaminó bajo el microscopio; se encontró que se habían formado cristales cúbicos más grandes en el intervalo, de tamaño entre aproximadamente 5 y 30 µm. Además, se habían formado grupos de cristales dentríticos de una longitud entre aproximadamente 50 a 200 µm. Tales cambios en el tamaño y la morfología del cristal constituyen una inestabilidad de formulación indeseable que puede dar como resultado efectos indeseados tales como la sedimentación del compuesto activo o cristales más grandes que no proporcionen la extensión completa de la bioeficacia debido a su área superficial específica reducida.

35 La muestra de formulación, después de permanecer en reposo durante un total de 18 horas a temperatura ambiente, se volvió a moler durante 45 minutos a 6000 rpm utilizando el mismo equipo y las mismas condiciones que las descritas anteriormente. La observación bajo el microscopio mostró que las partículas del Compuesto 1 estaban bien dispersadas en el intervalo de tamaño de aproximadamente 3 a 10 µm. La muestra se dividió y almacenó durante 14

5 días a temperatura ambiente y a 54°C, respectivamente. El reexamen de las dos muestras almacenadas bajo el microscopio no mostró signos de crecimiento del cristal o de cambios en la morfología para cualquiera de las temperaturas de almacenamiento, lo que indicó una buena estabilidad del tamaño de partícula en la formulación. La concentración del Compuesto 1 en las muestras almacenadas a temperatura ambiente y 54°C se determinó por HPLC como 49,7% en peso y 51,2% en peso, respectivamente, lo que indica una buena estabilidad química en la formulación.

10 Para determinar la forma cristalina del Compuesto 1 en la muestra de formulación que se había molido nuevamente después del crecimiento cristalino, el Compuesto 1 se separó de la formulación de la siguiente manera. Se centrifugó una alícuota de la formulación (0,72 gramos) en un tubo de centrifuga de 1,5 ml durante 6 ciclos de 30 minutos cada uno. Después de cada centrifugación, se retiró el sobrenadante, se reemplazó con agua desionizada y el contenido del tubo se mezcló a fondo. Después del ciclo de centrifugación final, el sobrenadante se descartó y los sólidos se secaron a 40°C durante aproximadamente 70 horas. El análisis por pXRD y DSC del material resultante indicó la forma polimórfica A pura.

Ejemplo de formulación X

Ingrediente	Concentración (% en peso)
agua	40,15
siliconas	0,3
goma de xantano	0,2
arcilla atapulgita	0,5
biocida	0,05
propilenglicol	1,5
glicerol	3,0
copolímero etoxilado de metilmetacrilato	3,0
copolímero de bloques de óxido de etileno/óxido de propileno y alcohol etoxilado	2,0
formas polimórficas A y B del compuesto 1	49,3

15 Ejemplo de preparación 8 (de referencia)

Preparación y aislamiento del cloruro de 8-cloro-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carbonilo

20 A un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 250 ml se le cargó tolueno (50 ml), N-formilpiperidina (0,177 g, 1,6 mmoles) y cloruro de tionilo (3,37 g, 27,8 mmoles) a 23-25°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La masa de reacción resultante se calentó a 82°C durante un período de 20 minutos y a esto se añadió ácido 8-cloro-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (5,0 g, 18,6 mmoles) en porciones en un período de 25 minutos. Se añadió también tolueno adicional (25 ml). Durante la adición del ácido, la masa de reacción cambió de una suspensión a una solución de color verde pálido que liberaba gas HCl. La masa resultante se calentó a 90°C y se agitó durante 90 minutos y el progreso de la reacción se controló por HPLC (0,5 ml de la masa de reacción se diluyeron con 3 ml de metanol y se analizó la formación de cloruro de ácido como su correspondiente éster metílico).

25 Después de 90 minutos, el análisis por HPLC (230 nm) indicó que el ácido sin reaccionar era 0,32% en área y el éster metílico 99,24% en área. La masa de reacción resultante se destiló a ~109°C (temperatura de la masa) a presión atmosférica durante un período de 30 minutos para eliminar la mezcla de cloruro de tionilo-tolueno (~50 ml). Durante la destilación, la masa de reacción se volvió marrón oscuro. La masa de reacción se enfrió gradualmente a 30°C durante un período de 30 minutos y se analizó una muestra por HPLC. El análisis por HPLC (a 230 nm) indicó

30 el ácido sin reaccionar ~0,33% y la formación de éster metílico ~99,12%. El cloruro de ácido del título se secó completamente a 50°C durante 30 minutos a vacío con una corriente de flujo de nitrógeno, para eliminar el tolueno residual y se analizó por HPLC y ¹H-RMN. El cloruro de ácido del título se aisló como un sólido gris (6,5 g). Pureza por HPLC (230 nm) de 95,60% AP (como éster metílico).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,57 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,56 (s, 1H).

35 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,90 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,30 (s, 1H).

Ejemplo de caracterización 1

Difracción de rayos X en polvo para el compuesto 1 Forma polimórfica A

La difracción de rayos X en polvo se usó para identificar las fases cristalinas de diversas muestras del Compuesto 1. Los datos se obtuvieron con un difractómetro de polvo automatizado Philips X'PERT, Modelo 3040. El difractómetro

estaba equipado con ranuras de divergencia y antidispersión variables automáticas, Detector X'celerator RTMS y filtro de Ni. La radiación fue Cu-K(alfa) (45 kV, 40 mA). Los datos se recogieron a temperatura ambiente de 3 a 50 grados 2-teta usando un escaneo continuo con un tamaño de paso equivalente de 0,02 grados y un tiempo de recuento de 320 segundos por paso en la geometría teta-teta. Las muestras se trituraron con un mortero y una mano de mortero de ágata según fue necesario y se prepararon sobre soportes de muestras de sílice amorfa con ruido de fondo bajo como una capa delgada de material en polvo. Se utilizó la versión 9.1 del software MDI/Jade con la base de datos PDF4 + 2008 del Comité Internacional de Difracción de Datos para la identificación de fase. Los máximos de difracción de rayos X de Cu-K(alfa1) para la Forma A del Compuesto 1 se calcularon usando la rutina "Find Peaks" de MDI/Jade y se enumeran en la Tabla 4.

10

Tabla 4

Max. de rayos X 2 θ (en grados) para la Forma polimórfica A del Compuesto 1						
2 θ	2 θ	2 θ	2 θ	2 θ	2 θ	2 θ
11,651	21,026	25,973	30,652	36,967	42,451	47,813
12,854	21,543	26,490	31,905	37,703	42,935	48,167
13,705	23,097	27,308	32,657	37,956	43,538	48,648
14,056	23,582	27,611	33,042	38,607	44,089	49,118
15,426	24,285	27,995	34,629	38,992	44,740	49,502
18,286	24,584	29,131	35,028	39,875,	45,926	
18,836	24,954	29,764	35,614	40,443	46,644	
19,789	25,604	30,367	35,982	41,632	47,279	

Ejemplo de caracterización 2 (de referencia)

Patrón simulado de difracción de rayos X en polvo para la Forma polimórfica B del Compuesto 1

15

Se calculó un patrón de polvo simulado a partir de las coordenadas atómicas y los parámetros de las células determinado a partir de la estructura monocristalina para la Forma polimórfica B del Compuesto 1. Esto se basa en los datos recogidos a -100°C. El patrón de rayos X se calculó usando el programa Cambridge Mercury con longitud de onda de Cu (0,154056 nm), 3 a 50 grados 2-teta y un tamaño de paso de 0,02 grados. Las posiciones de los picos se seleccionaron del patrón calculado usando la versión 9 del software MDI/Jade. Los máximos de difracción de rayos X Cu-K(alfa1) para la Forma B del Compuesto 1 se calcularon usando la rutina MDI/Jade "Find Peaks" y se enumeran en la Tabla 5.

20

Tabla 5

Máximo de rayos X 2 θ (en grados) para la Forma polimórfica B del Compuesto 1						
2 θ	2 θ	2 θ	2 θ	2 θ	2 θ	2 θ
7,998	15,259	20,999	27,283	32,382	37,442	43,139
8,362	15,778	21,880	27,581	32,758	37,903	43,478
9,460	16,038	22,718	28,242	32,961	38,340	44,259
10,417	16,341	23,082	28,642	33,342	38,537	45,199
10,938	16,603	23,341	29,139	33,943	39,340	45,438
11,997	17,219	23,979	29,657	34,400	39,742	46,102
12,339	18,120	24,583	30,177	34,683	39,942	46,399
12,738	18,683	24,822	30,520	35,161	40,241	47,100
13,083	18,981	25,060	30,921	35,358	41,001	48,120
14,020	19,502	25,978	31,479	36,040	42,559	49,097
14,443	20,320	26,519	31,958	36,463	42,782	

Ejemplo de caracterización 3 (de referencia)

Patrón simulado de difracción de rayos X en polvo para la Forma polimórfica C del Compuesto 1

5 Se calculó un patrón en polvo simulado a partir de las coordenadas atómicas y los parámetros de las células determinados a partir de la estructura monocristalina para la Forma polimórfica C del Compuesto 1. Esto se basa en los datos recogidos a -100°C . El patrón de rayos X se calculó usando el programa Cambridge Mercury con longitud de onda de Cu ($0,154056\text{ nm}$), 3 a 50 grados 2 -teta y un tamaño de paso de $0,02$ grados. Las posiciones máximas se seleccionaron a partir del patrón calculado utilizando la versión 9 del software MDI/Jade. Los valores máximos de difracción de rayos X Cu-K(alfa1) para la Forma C del Compuesto 1 se calcularon usando la rutina MDI/Jade "Find Peaks" y se enumeran en la Tabla 6.

10

Tabla 6

Máx. de rayos X 2Θ (en grados) para la Forma polimórfica C del Compuesto 1						
2Θ	2Θ	2Θ	2Θ	2Θ	2Θ	2Θ
6,181	15,442	20,760	25,837	31,279	36,920	42,080
7,222	15,777	21,161	26,300	31,878	37,480	42,662
7,603	16,423	21,585	26,557	32,499	37,719	43,141
8,363	16,859	22,120	27,160	33,061	38,239	44,44
8,657	17,360	22,420	27,520	33,479	38,457	44,899
9,377	17,697	22,996	28,180	33,737	38,956	45,141
11,860	18,340	23,542	28,661	34,418	39,378	46,300
12,421	18,583	23,880	29,281	34,662	39,601	47,319
13,041	19,098	24,379	29,579	35,541	40,360	47,639
13,583	19,420	24,701	30,001	35,961	41,059	48,239
14,479	19,899	25,181	30,502	36,239	41,640	48,825
15,041	20,360	25,622	30,761	36,618	41,861	

Ejemplo de caracterización 4 (de referencia)

Patrón simulado de difracción de rayos X en polvo para el compuesto 1 Forma polimórfica D

15 Se calculó el patrón de polvo simulado a partir de las coordenadas atómicas y los parámetros celulares determinados a partir de la estructura monocristalina para la forma polimórfica D del Compuesto 1. Esto se basa en datos recolectados a -100°C . El patrón de rayos X se calculó usando el programa Cambridge Mercury con longitud de onda de Cu ($0,154056\text{ nm}$), 3 a 50 grados 2 -teta y un tamaño de paso de $0,02$ grados. Las posiciones máximas se seleccionaron del patrón calculado usando la versión 9 del software MDI/Jade. Los valores máximos de difracción de rayos X de Cu-K (alfa1) para la Forma D del Compuesto 1 se calcularon usando la rutina MDI/Jade "Find Peaks" y se listan en la Tabla 7

20

Tabla 7

Máx. de rayos X 2Θ (en grados) para la Forma Polimórfica D del Compuesto 1						
2Θ	2Θ	2Θ	2Θ	2Θ	2Θ	2Θ
5,981	16,160	24,099	28,717	32,343	37,858	46,103
10,342	17,821	24,679	28,921	32,658	39,200	46,420
11,641	18,001	25,121	29,162	33,060	39,521	47,980
12,263	18,478	25,279	29,516	33,442	40,160	48,797
12,520	19,320	25,682	29,801	34,420	40,461	
14,598	20,778	26,120	29,943	35,421	41,160	
14,840	21,281	26,922	30,143	36,683	41,556	

Máx. de rayos X 2 Θ (en grados) para la Forma Polimórfica D del Compuesto 1						
2 Θ	2 Θ	2 Θ	2 Θ	2 Θ	2 Θ	2 Θ
15,378	22,583	27,497	31,219	37,023	42,641	
15,620	23,320	28,460	31,600	37,383	43,620	

Ejemplo de caracterización 5

Patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma polimórfica TS del Compuesto 1

Se usó difracción de rayos X en polvo para caracterizar la forma de polimorfo del solvato de tolueno (Forma polimórfica TS) del Compuesto 1. Los datos se obtuvieron con un difractómetro de polvo automático X'PERT de Philips, modelo 3040 El difractómetro estaba equipado con ranuras de divergencia y antidisipación variables automáticas, detector X'Celerator RTMS y filtro de Ni. La radiación fue Cu-K(alfa) (45 kV, 40 mA). Los datos se recogieron a temperatura ambiente de 3 a 50 grados 2-teta usando un escaneo continuo con un tamaño de paso equivalente de 0,02 grados y un tiempo de recuento de 320 segundos por paso en la geometría teta-teta. Las muestras se trituraron ligeramente con un mortero y mano de mortero de ágata, según fuera necesario, y se prepararon sobre soportes de muestras de silicio de ruido de fondo bajo como una capa delgada de material en polvo. La versión 9.1 del software MDI/Jade se utilizó con la base de datos PDF4 + 2008 del Comité Internacional de Datos de Difracción para la identificación de fases. Los máximos de difracción de rayos X de Cu-K(alfa1) para la Forma TS del Compuesto 1 se calcularon usando la rutina MDI/Jade "Find Peaks" y se enumeran en la Tabla 8.

Tabla 8

Máx. de rayos X 2 Θ (en grados) para la Forma polimórfica TS del Compuesto 1						
2 Θ	2 Θ	2 Θ	2 Θ	2 Θ	2 Θ	2 Θ
6,889	14,508	18,603	24,451	32,222	36,906	42,015
8,608	14,908	19,053	25,672	32,671	37,452	43,869
9,997	15,728	20,325	26,942	33,561	38,323	45,173
11,433	16,481	21,643	27,945	33,994	39,057	46,092
12,871	16,998	22,429	28,913	34,528	40,711	47,514
13,606	17,433	23,316	30,951	36,114	41,548	48,148

15 Ejemplo de caracterización 6

Difracción de rayos X de monocristal de la Forma polimórfica A del Compuesto 1

Se hicieron crecer monocristales adecuados para la Forma polimórfica A a partir de la evaporación lenta de metanol. Se eligió un bloque irregular incoloro con dimensiones aproximadas de 0,10 x 0,10 x 0,04 mm para la recolección de datos y se montó en un bucle de polímero. Los datos del monocristal se recogieron usando un goniómetro de plataforma Bruker con un detector Apex-II. El difractómetro estaba equipado con un monocromador de haz incidente usando radiación Mo-K α ($\lambda=0,71073$ Å) y un colimador monocap. Los cristales se enfriaron en un flujo de nitrógeno de -100°C durante la recolección de datos.

Los datos se indexaron e integraron utilizando el conjunto de programas Apex-II, que incluye Sainplus y SADABS. Se determinó que los parámetros de la célula triclinica eran: a = 8,483(3) Å, b=10,004(3) Å, c=11,638(4) Å, alfa=86,690(5)°, beta=87,984(5)°, gamma=65,114(4)°, volumen=894,4(5) Å³. El grupo espacial se determinó que era P-1. El peso molecular fue 468,23 g/mol dando una densidad calculada de 1,739 g/cm³, y $\mu(\text{Mo})=0,54$ mm⁻¹ para Z=2. La reducción de datos condujo a 3684 datos únicos de un intervalo de dos teta=3,50 a 53,12°. La solución de la estructura y los refinamientos se realizaron usando el conjunto de programas Shelxtl con refinamiento basado en F² con factores de dispersión de Int. Tab. Vol C Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4. Las estadísticas finales de refinamiento incluyen una relación de datos/parámetro=13,90, bondad de ajuste en F² =1,02, índices R[$I>4\sigma(I)$] R1 = 0,0506, wR2=0,0977, índices R (todos los datos) R1 = 0,0951, wR2 = 0,1141, diferencia máxima entre pico y hoyo = 0,310 y -0,379 e/Å³. Las coordenadas fraccionales atómicas ($\times 10^4$) y los parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes se enumeran en las Tablas 9 y 10. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor Uij ortogonalizado. Las desviaciones estándar estimadas se muestran entre paréntesis.

35

Tabla 9

ES 2 674 406 T3

Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para la Forma polimórfica A del Compuesto 1				
Átomo	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	-561(1)	-1094(1)	6924(1)	43(1)
Cl(2)	2856(2)	1915(1)	10437(1)	62(1)
S(1)	4552(1)	2760(1)	8088(1)	32(1)
F(1)	-6506(2)	2428(2)	4590(2)	44(1)
F(2)	-5576(3)	3508(2)	3277(2)	49(1)
F(3)	-4749(3)	1156(2)	3306(2)	54(1)
O(1)	1474(3)	4766(2)	6746(2)	37(1)
O(2)	5691(3)	1379(3)	8579(2)	49(1)
O(3)	5180(3)	3493(3)	7231(2)	45(1)
N(1)	2988(3)	2445(3)	7517(2)	30(1)
N(2)	403(3)	1635(3)	6768(2)	30(1)
N(4)	-1720(3)	2916(3)	5502(2)	26(1)
C(1)	1618(4)	3510(4)	6917(3)	29(1)
C(2)	373(4)	2995(3)	6476(3)	27(1)
C(3)	-911(4)	3799(4)	5719(3)	28(1)
C(5)	-891(4)	1609(3)	6177(3)	27(1)
C(6)	-1524(4)	513(3)	6103(3)	30(1)
C(7)	-2841(4)	743(4)	5388(3)	32(1)
C(8)	-3613(4)	2086(4)	4711(3)	29(1)
C(9)	-3054(4)	3157(4)	4776(3)	30(1)
C(10)	-5083(4)	2298(4)	3966(3)	36(1)
C(11)	3454(4)	4034(3)	9144(3)	26(1)
C(12)	2725(4)	3667(4)	10134(3)	36(1)
C(13)	1858(5)	4738(5)	10897(3)	51(1)
C(14)	1684(5)	6159(5)	10692(4)	56(1)
C(15)	2388(4)	6525(4)	9708(4)	44(1)
C(16)	3282(4)	5461(3)	8930(3)	33(1)
O(4)	2424(7)	7917(6)	9159(6)	46(2)
C(17)	1161(9)	9199(8)	9661(7)	50(2)
O(4')	2039(6)	7914(5)	9778(5)	39(2)
C(17')	2858(9)	8429(8)	8874(6)	40(2)

Tabla 10

Coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para la Forma polimórfica A del Compuesto 1				
Átomo	x	y	z	U(eq)
H(3A)	-1180	4749	5415	34
H(7A)	-3248	18	5337	38

Coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para la Forma polimórfica A del Compuesto 1				
Átomo	x	y	z	U(eq)
H(9A)	-3563	4037	4338	36
H(13A)	1379	4498	11565	61
H(14A)	1090	6873	11219	67
H(16A)	3765	5705	8266	39
H(1)	3010(40)	1620(40)	7630(30)	26(9)
H(17A)	1226	10061	9297	75
H(17B)	1380	9161	10469	75
H(17C)	23	9242	9556	75
H(17D)	2567	9456	8956	61
H(17E)	2461	8300	8144	61
H(17F)	4095	7877	8916	61

Ejemplo de caracterización 7 (de referencia)

Difracción de rayos X de monocristal de la Forma polimórfica B del Compuesto 1

5 Se hicieron crecer monocristales adecuados de la forma polimórfica B del Compuesto 1 a partir de la sublimación en gradiente térmico a 160°C . Se eligió un prisma incoloro con dimensiones aproximadas de $0,40 \times 0,26 \times 0,13$ mm para la recolección de datos y se montó en un bucle de polímero. Los datos del monocristal se recogieron usando un goniómetro de plataforma Bruker con un detector Apex-II. El difractor está equipado con un monocromador de haz incidente usando radiación Mo- $K\alpha$ ($\lambda = 0,71073$ Å) y un colimador monocap. Los cristales se enfriaron en un flujo de nitrógeno de -100°C durante la recolección de datos.

10 Los datos se indexaron e integraron utilizando el conjunto de programas Apex-II, que incluye Sainplus y SADABS. Los parámetros de la célula triclinica se determinó que eran: $a = 11,6429(17)$ Å, $b = 12,0937(17)$ Å, $c = 14,859(2)$ Å, $\alpha = 109,171(2)^\circ$, $\beta = 92,359(2)^\circ$, $\gamma = 106,342(2)^\circ$, volumen = $1875,6(5)$ Å³. El grupo espacial se determinó que era P-1. El peso molecular fue de $468,23$ g/mol dando una densidad calculada de $1,658$ g/cm³, y $\mu(\text{Mo}) = 0,52$ mm⁻¹ para $Z = 4$. La reducción de datos condujo a 8320 datos únicos de una gama de dos teta = $2,94$ a $54,50^\circ$. La solución de estructura y los refinamientos se realizaron usando el conjunto de programas Shelxtl con refinamiento basado en F^2 con factores de dispersión de Tab Int. Vol C Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4. Las estadísticas de refinamiento finales incluyeron una relación de datos/parámetros = 13,80, bondad de ajuste en $F^2 = 1,06$, índices $R[|I| > 4 \sigma(I)]$ $R1 = 0,0446$, $wR2 = 0,1012$, índices R (todos los datos) $R1 = 0,0732$, $wR2 = 0,1120$, máxima diferencia entre pico y hoyo = $0,354$ y $-0,453$ e/Å³. Las coordenadas fraccionales atómicas ($\times 10^4$) y los parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente se enumeran en las tablas 11 y 12. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor ortogonalizado Uij. Las desviaciones estándar estimadas se muestran entre paréntesis.

15

20

Tabla 11

Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para la Forma polimórfica B del Compuesto 1				
Átomo	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	9215(1)	2511(1)	5201(1)	40(1)
Cl(2)	12637(1)	398(1)	6790(1)	43(1)
Cl(21)	9857(1)	8175(1)	2427(1)	56(1)
Cl(22)	7769(1)	1721(1)	1632(1)	46(1)
S(1)	14843(1)	2991(1)	7570(1)	27(1)
S(21)	5885(1)	3011(1)	2823(1)	29(1)
F(1)	11222(2)	5634(2)	2620(1)	51(1)
F(2)	9386(2)	5058(2)	2883(1)	47(1)

ES 2 674 406 T3

Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para la Forma polimórfica B del Compuesto 1				
Átomo	x	y	z	U(eq)
F(3)	10074(2)	3794(2)	1859(1)	50(1)
F(21)	9708(2)	8703(2)	-1033(2)	50(1)
F(22)	8228(2)	9345(2)	-592(1)	51(1)
F(23)	7908(2)	7651(2)	-1780(1)	50(1)
O(1)	15222(2)	3594(2)	5823(1)	32(1)
O(2)	15978(2)	3936(2)	7792(1)	33(1)
O(3)	14209(2)	2833(2)	8341(1)	35(1)
O(4)	17604(2)	649(2)	6058(2)	40(1)
O(21)	4965(2)	3179(2)	983(1)	33(1)
O(22)	4817(2)	3289(2)	3094(2)	37(1)
O(23)	6841(2)	3215(2)	3546(1)	36(1)
O(24)	2664(2)	-1058(2)	1334(2)	41(1)
N(1)	13905(3)	3245(2)	6861(2)	28(1)
N(2)	12055(2)	3283(2)	5595(2)	27(1)
N(4)	12302(2)	4104(2)	4441(2)	26(1)
N(21)	6521(3)	3877(2)	2211(2)	30(1)
N(22)	7666(2)	5770(2)	1618(2)	29(1)
N(24)	7309(2)	5998(2)	203(2)	26(1)
C(1)	14219(3)	3510(2)	6049(2)	25(1)
C(2)	13250(3)	3662(2)	5486(2)	25(1)
C(3)	13421(3)	4156(3)	4779(2)	27(1)
C(5)	11482(3)	3544(2)	4942(2)	26(1)
C(6)	10240(3)	3303(3)	4650(2)	29(1)
C(7)	9881(3)	3673(3)	3946(2)	32(1)
C(8)	10766(3)	4306(3)	3503(2)	30(1)
C(9)	11950(3)	4518(3)	3741(2)	29(1)
C(10)	10365(3)	4704(3)	2724(2)	35(1)
C(11)	15046(3)	1589(2)	6871(2)	26(1)
C(12)	14097(3)	475(3)	6557(2)	32(1)
C(13)	14335(3)	-598(3)	6047(2)	34(1)
C(14)	15493(3)	-580(3)	5873(2)	34(1)
C(15)	16435(3)	522(3)	6182(2)	30(1)
C(16)	16193(3)	1609(3)	6679(2)	29(1)
C(17)	17922(4)	-453(3)	5647(3)	46(1)
C(21)	5955(3)	3886(2)	1383(2)	28(1)
C(22)	6678(3)	4840(2)	1042(2)	26(1)
C(23)	6447(3)	4944(3)	175(2)	28(1)
C(25)	8026(3)	6471(3)	1101(2)	28(1)

ES 2 674 406 T3

Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para la Forma polimórfica B del Compuesto 1				
Átomo	x	y	z	U(eq)
C(26)	8967(3)	7601(3)	1327(2)	34(1)
C(27)	9146(3)	8181(3)	676(2)	36(1)
C(28)	8374(3)	7646(3)	-225(2)	31(1)
C(29)	7485(3)	6573(3)	-461(2)	28(1)
C(30)	8560(3)	8321(3)	-914(2)	36(1)
C(31)	5448(3)	1474(2)	2009(2)	26(1)
C(32)	6258(3)	918(3)	1535(2)	30(1)
C(33)	5848(3)	-318(3)	975(2)	36(1)
C(34)	4655(3)	-1007(3)	883(2)	34(1)
C(35)	3848(3)	-459(3)	1359(2)	30(1)
C(36)	4245(3)	794(3)	1904(2)	29(1)
C(37)	2241(4)	-2352(3)	810(3)	52(1)

Tabla 12

Coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para la Forma polimórfica B del Compuesto 1				
Átomo	x	y	z	U(eq)
H(1)	13230(30)	3160(20)	6978(18)	10(7)
H(3)	14080(30)	4460(30)	4550(20)	24(8)
H(7)	9040(30)	3560(30)	3780(20)	44(10)
H(9)	12600(20)	4960(20)	3477(18)	16(7)
H(13)	13680(30)	-1300(30)	5870(20)	28(8)
H(14)	15620(30)	-1310(30)	5560(20)	50(10)
H(16)	16810(30)	2340(30)	6860(20)	29(8)
H(17)	18850(40)	-150(30)	5690(20)	47(10)
H(17A)	17470(30)	-980(30)	5000(30)	47(10)
H(17B)	17690(30)	-990(30)	6000(30)	49(10)
H(21)	7250(30)	4290(30)	2360(30)	50(11)
H(23)	5860(30)	4480(20)	-310(20)	21(7)
H(27)	9760(30)	8870(30)	810(20)	45(10)
H(29)	6950(30)	6140(30)	-1030(20)	36(9)
H(33)	6400(30)	-650(30)	670(20)	43(10)
H(34)	4340(30)	-1920(30)	500(20)	46(9)
H(36)	3700(30)	1180(30)	2210(20)	32(8)
H(37)	1360(40)	-2660(30)	890(30)	60(12)
H(37A)	2670(30)	-2750(30)	1070(30)	50(11)
H(37B)	2260(40)	-2520(40)	100(30)	75(13)

Ejemplo de caracterización 8 (de referencia)

Difracción de rayos X de monocristal de la Forma polimórfica C del Compuesto 1

Se hicieron crecer monocristales adecuados de la Forma polimórfica C del Compuesto 1 a partir de sublimación de gradiente térmico a 160°C. Se eligió una placa triangular incolora con dimensiones aproximadas de 0,13 x 0,13 x 0,06 mm para la recolección de datos y se montó en un bucle de polímero. Los datos del monocristal se recogieron usando un goniómetro de plataforma Bruker con un detector Apex-II. El difractómetro estaba equipado con un monocromador de haz incidente usando radiación Mo-K α ($\lambda = 0,71073\text{\AA}$) y un colimador monocap. Los cristales se enfriaron en un flujo de nitrógeno de -100°C durante la recolección de datos.

Los datos se indexaron e integraron utilizando el conjunto de programas Apex-II, que incluyen Sainplus y SADABS. Los parámetros de las células triclinicas se determinaron como: $a = 11,816(4)\text{\AA}$, $b = 15,036(5)\text{\AA}$, $c = 21,625(8)\text{\AA}$, $\alpha = 92,255(6)^\circ$, $\beta = 92,597(5)^\circ$, $\gamma = 107,947(5)^\circ$, volumen = $3646(2)\text{\AA}^3$. El grupo espacial se determinó que era P-1. El peso molecular fue de 468,23 g/mol dando una densidad calculada de $1,706\text{ g/cm}^3$, y $\mu(\text{Mo}) = 0,53\text{ mm}^{-1}$ para $Z = 8$. La reducción de datos condujo a 11680 datos únicos de un intervalo de dos theta = $3,62$ a $48,48^\circ$. La solución de la estructura y los refinamientos se realizaron usando el conjunto de programas Shelxtl con refinamiento basado en F^2 con factores de dispersión de las Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4 de Int. Tab. Vol C. Las estadísticas de refinamiento finales incluyen una relación de datos/parámetros = 11,13, bondad de ajuste en $F^2 = 0,97$, índices $R[>4\sigma(I)]$ $R1 = 0,0595$, $wR2 = 0,1201$, índices R (todos los datos) $R1 = 0,1454$, $wR2 = 0,1546$, máxima diferencia entre pico y hoyo = $0,890$ y $-0,357\text{ e/\AA}^3$. Las coordenadas fraccionales atómicas ($\times 10^4$) y los parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente se enumeran en las Tablas 13 y 14. $U(\text{eq})$ se define como un tercio de la traza del tensor U_{ij} ortogonalizado. Las desviaciones estándar estimadas se muestran entre paréntesis.

Tabla 13

Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para la Forma polimórfica C del Compuesto 1				
Átomo	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	6400(1)	6726(1)	286(1)	44(1)
Cl(2)	8884(2)	9826(1)	2927(1)	60(1)
Cl(21)	4766(2)	4474(1)	1777(1)	64(1)
Cl(22)	3672(1)	5663(1)	-310(1)	47(1)
Cl(41)	-1571(2)	8384(1)	4287(1)	51(1)
Cl(42)	-2104(1)	5101(1)	2310(1)	50(1)
Cl(61)	-2362(1)	7296(1)	2514(1)	44(1)
Cl(62)	1367(1)	9154(1)	5072(1)	44(1)
S(1)	6067(1)	9674(1)	2720(1)	36(1)
S(21)	2573(2)	7356(1)	33(1)	40(1)
S(41)	750(1)	5488(1)	2654(1)	35(1)
S(61)	2152(1)	7311(1)	4686(1)	36(1)
F(1)	6635(4)	9361(3)	-1935(2)	67(1)
F(2)	7359(4)	8227(4)	-1897(2)	94(2)
F(3)	5493(4)	7950(3)	-2006(2)	76(1)
F(21)	5541(3)	6625(3)	4390(2)	62(1)
F(22)	4429(4)	5213(3)	4307(2)	70(1)
F(23)	6251(3)	5541(3)	4114(2)	62(1)
F(41)	-2215(4)	7759(3)	6688(2)	74(1)
F(42)	-3901(4)	6885(3)	6346(2)	69(1)
F(43)	-2665(3)	6280(3)	6762(2)	59(1)
F(61)	-721(3)	8196(3)	192(2)	66(1)

ES 2 674 406 T3

Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para la Forma polimórfica C del Compuesto 1				
Átomo	x	y	z	U(eq)
F(62)	749(3)	9422(3)	416(2)	56(1)
F(63)	-1022(3)	9418(3)	586(2)	64(1)
O(1)	6083(4)	10736(3)	1590(2)	42(1)
O(2)	6210(3)	8915(3)	3055(2)	38(1)
O(3)	4969(4)	9858(3)	2708(2)	45(1)
O(4)	7499(5)	13124(3)	3513(2)	67(2)
O(21)	3416(4)	8404(3)	1265(2)	42(1)
O(22)	1805(4)	7893(3)	142(2)	48(1)
O(23)	3604(4)	7755(3)	-300(2)	50(1)
O(24)	-1363(4)	5143(3)	-928(2)	44(1)
O(41)	56(3)	4553(3)	3832(2)	35(1)
O(42)	780(4)	6183(3)	2224(2)	40(1)
O(43)	1826(3)	5342(3)	2871(2)	41(1)
O(44)	186(4)	2227(3)	1824(2)	57(1)
O(61)	3329(4)	8208(3)	3584(2)	36(1)
O(62)	2817(4)	6711(3)	4507(2)	42(1)
O(63)	1163(4)	6960(3)	5056(2)	43(1)
O(64)	6113(3)	8915(3)	5767(2)	39(1)
N(l)	6349(4)	9441(3)	2002(2)	34(1)
N(2)	6290(4)	8632(3)	838(2)	30(1)
N(4)	6322(4)	9259(3)	-80(2)	32(1)
N(21)	2965(5)	7016(4)	698(2)	44(1)
N(22)	4007(4)	6278(3)	1604(2)	32(1)
N(24)	4376(4)	6743(3)	2608(2)	31(1)
N(41)	77(4)	5774(3)	3242(2)	31(1)
N(42)	-936(4)	6537(3)	4124(2)	30(1)
N(44)	-1560(4)	6033(3)	5037(2)	30(1)
N(61)	1602(4)	7655(3)	4062(2)	31(1)
N(62)	310(4)	7796(3)	2988(2)	31(1)
N(64)	1005(4)	8472(3)	2118(2)	31(1)
C(1)	6214(5)	9972(4)	1521(3)	32(2)
C(2)	6259(5)	9528(4)	907(3)	32(2)
C(3)	6282(5)	9940(4)	356(3)	32(2)
C(5)	6318(5)	8484(4)	238(3)	27(1)
C(6)	6379(5)	7676(4)	-107(3)	33(2)
C(7)	6438(5)	7708(5)	-735(3)	39(2)
C(8)	6424(5)	8527(4)	-1034(3)	33(2)
C(9)	6356(5)	9295(5)	-712(3)	37(2)

ES 2 674 406 T3

Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para la Forma polimórfica C del Compuesto 1				
Átomo	x	y	z	U(eq)
C(10)	6495(6)	8534(6)	-1718(3)	49(2)
C(11)	7193(6)	10723(4)	2970(3)	37(2)
C(12)	8367(6)	10756(5)	3083(3)	43(2)
C(13)	9183(7)	11568(5)	3341(3)	57(2)
C(14)	8865(7)	12324(6)	3481(3)	57(2)
C(15)	7713(8)	12321(4)	3363(3)	50(2)
C(16)	6822(6)	11500(5)	3092(3)	43(2)
C(17)	6329(6)	13094(5)	3426(3)	53(2)
C(21)	3414(5)	7600(5)	1228(3)	36(2)
C(22)	3792(5)	7111(4)	1715(3)	29(1)
C(23)	4033(5)	7411(4)	2331(3)	32(2)
C(25)	4359(5)	6064(4)	2150(3)	31(2)
C(26)	4720(5)	5308(4)	2339(3)	37(2)
C(27)	5029(5)	5238(4)	2929(3)	41(2)
C(28)	5002(5)	5950(4)	3385(3)	36(2)
C(29)	4684(5)	6676(4)	3223(3)	33(2)
C(30)	5306(6)	5831(5)	4046(3)	47(2)
C(31)	1724(5)	6269(4)	-327(2)	31(2)
C(32)	2190(5)	5557(4)	-485(3)	32(2)
C(33)	1468(5)	4728(4)	-763(3)	35(2)
C(34)	287(6)	4623(5)	-906(3)	39(2)
C(35)	-183(5)	5331(4)	-768(3)	32(2)
C(36)	520(5)	6151(4)	-474(3)	35(2)
C(37)	-1866(5)	5879(5)	-836(3)	46(2)
C(41)	-203(5)	5260(5)	3757(3)	30(1)
C(42)	-807(5)	5681(4)	4205(3)	28(1)
C(43)	-1190(5)	5346(4)	4760(3)	29(1)
C(45)	-1403(5)	6733(4)	4634(3)	28(1)
C(46)	-1717(5)	7546(4)	4813(3)	34(2)
C(47)	-2170(5)	7599(4)	5372(3)	35(2)
C(48)	-2279(5)	6860(4)	5776(3)	33(2)
C(49)	-1989(5)	6085(5)	5617(3)	37(2)
C(50)	-2770(6)	6933(5)	6392(3)	46(2)
C(51)	-230(5)	4393(4)	2346(2)	30(2)
C(52)	-1440(5)	4251(4)	2185(3)	34(2)
C(53)	-2098(6)	3397(5)	1914(3)	41(2)
C(54)	-1611(6)	2699(5)	1789(3)	45(2)
C(55)	-419(6)	2850(4)	1936(3)	40(2)

Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para la Forma polimórfica C del Compuesto 1				
Átomo	x	y	z	U(eq)
C(56)	264(5)	3695(4)	2224(3)	35(2)
C(57)	-450(7)	1370(5)	1493(4)	73(2)
C(61)	2255(6)	8011(4)	3571(3)	28(1)
C(62)	1538(5)	8145(4)	3029(3)	31(2)
C(63)	1978(5)	8563(4)	2509(3)	31(2)
C(65)	10(5)	8010(4)	2430(3)	25(1)
C(66)	-1125(5)	7837(4)	2120(3)	28(1)
C(67)	-1205(5)	8116(4)	1546(3)	32(2)
C(68)	-167(5)	8584(4)	1243(3)	36(2)
C(69)	919(5)	8758(5)	1529(3)	37(2)
C(70)	-276(6)	8904(5)	615(3)	45(2)
C(71)	3137(5)	8336(4)	5069(2)	28(1)
C(72)	2789(5)	9102(4)	5244(3)	30(2)
C(73)	3582(5)	9836(4)	5586(2)	31(2)
C(74)	4710(5)	9801(4)	5765(2)	32(2)
C(75)	5043(5)	9037(4)	5603(3)	29(1)
C(76)	4259(5)	8300(4)	5236(2)	29(1)
C(77)	6895(5)	9597(4)	6204(3)	42(2)

Tabla 14

Coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para la forma polimorfa C del Compuesto1				
Átomo	x	y	z	U(eq)
H(1A)	6596	8954	1925	41
H(21A)	2885	6417	723	53
H(41A)	-119	6292	3227	38
H(61A)	840	7608	4042	37
H(3A)	6273	10558	288	38
H(7A)	6489	7179	-972	47
H(9A)	6332	9839	-915	44
H(13A)	9988	11587	3421	69
H(14A)	9441	12871	3665	68
H(16A)	6023	11489	3001	52
H(17A)	6235	13679	3596	80
H(17B)	5822	12566	3637	80
H(17C)	6096	13018	2981	80
H(23A)	3970	7974	2520	39
H(27A)	5268	4718	3049	49

Coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para la forma polimorfa C del Compuesto 1				
Átomo	x	y	z	U(eq)
H(29A)	4668	7148	3524	40
H(33A)	1782	4231	-856	42
H(34A)	-212	4052	-1102	47
H(36A)	192	6637	-370	42
H(37A)	-2714	5656	-970	69
H(37B)	-1455	6407	-1078	69
H(37C)	-1777	6081	-395	69
H(43A)	-1198	4764	4919	35
H(47A)	-2412	8124	5492	42
H(49A)	-2076	5595	5893	44
H(53A)	-2921	3286	1809	49
H(54A)	-2092	2115	1602	54
H(56A)	1081	3793	2337	42
H(57A)	87	996	1427	110
H(57B)	-764	1502	1091	110
H(57C)	-1112	1021	1732	110
H(63A)	2791	8857	2433	37
H(67A)	-1967	7999	1338	39
H(69A)	1615	9074	1327	45
H(73A)	3359	10372	5700	37
H(74A)	5253	10312	6002	38
H(76A)	4497	7778	5103	35
H(77A)	7548	9370	6350	64
H(77B)	6449	9698	6557	64
H(77C)	7222	10188	6004	64

Ejemplo de caracterización 9 (de referencia)

Difracción de rayos X de monocristal de la Forma polimórfica D del Compuesto 1

5 Se hicieron crecer monocristales adecuados de la Forma polimórfica D del Compuesto 1 por evaporación lenta de una solución saturada del Compuesto 1 en acetonitrilo. Se eligió un bloque irregular incoloro con dimensiones aproximadas de 0,50 x 0,50 x 0,33 mm para la recolección de datos y se montó en un bucle de polímero. Los datos del monocristal se recogieron usando un goniómetro de plataforma Bruker con un detector Apex-II. El difractómetro estaba equipado con un monocromador de haz incidente usando radiación Mo-K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) y un colimador monocap. Los cristales se enfriaron en un flujo de nitrógeno de -100°C durante la recolección de datos.

10 Los datos se indexaron e integraron utilizando el conjunto de programas Apex-II, incluidos Sainplus y SADABS. Se determinó que los parámetros de la celda triclinica eran: $a = 7,223(3) \text{ \AA}$, $b = 8,676(4) \text{ \AA}$, $c = 14,905(6) \text{ \AA}$, $\alpha = 92,207(6)^\circ$, $\beta = 97,182(7)^\circ$, $\gamma = 99,385(6)^\circ$, volumen = $912,6(7) \text{ \AA}^3$. El grupo espacial se determinó que era P-1. El peso molecular fue de 468,23 g/mol dando una densidad calculada de $1,704 \text{ g/cm}^3$, y $\mu(\text{Mo}) = 0,53 \text{ mm}^{-1}$ para $Z = 2$. La reducción de datos condujo a 4449 datos únicos de una gama de dos teta = $4,76$ a $56,88^\circ$. La solución de la estructura y los refinamientos se realizaron usando el conjunto de programas Shelxtl con refinamiento basado en F^2 con factores de dispersión de Int. Tab. Vol C Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4. Las estadísticas finales de refinamiento incluyen una relación de datos/parámetros = 16,66, bondad de ajuste en $F^2 = 1,00$, índices $R[\sigma(I)]$ $R1 = 0,0466$, $wR2 = 0,1221$, índices R (todos los datos) $R1 = 0,0718$, $wR2 = 0,1362$, diferencia máxima entre pico y hoyo

= 0,379 y -0,394 e/Å³. Las coordenadas fraccionales atómicas ($\times 10^4$) y los parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente se enumeran en las tablas 15 y 16. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor U_{ij} ortogonalizado. Las desviaciones estándar estimadas se muestran entre paréntesis.

Tabla 15

Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para la Forma polimórfica D del Compuesto 1				
Átomo	x	y	z	U(eq)
O(4)	1339(3)	-2648(2)	3615(1)	49(1)
S(1)	4949(1)	2693(1)	3312(1)	36(1)
Cl(1)	12928(1)	5241(1)	1308(1)	43(1)
F(1)	13968(2)	1644(2)	-1576(1)	48(1)
O(1)	4162(2)	1171(2)	1398(1)	41(1)
N(1)	6173(3)	2856(3)	2440(2)	36(1)
C(1)	5682(3)	2018(3)	1619(2)	32(1)
Cl(2)	8842(1)	1369(1)	4055(1)	48(1)
F(2)	12443(2)	3251(2)	-2282(1)	51(1)
O(2)	6042(3)	3790(2)	3997(1)	46(1)
C(2)	7200(3)	2233(3)	1034(2)	32(1)
N(2)	8877(3)	3242(2)	1299(1)	32(1)
F(3)	11181(2)	816(2)	-2290(1)	52(1)
O(3)	3039(3)	2824(2)	2997(1)	44(1)
C(3)	7183(4)	1454(3)	216(2)	39(1)
N(4)	8915(3)	1993(2)	-47(1)	33(1)
C(5)	9893(3)	3085(3)	634(2)	31(1)
C(6)	11726(3)	3857(3)	493(2)	32(1)
C(7)	12457(3)	3499(3)	-271(2)	34(1)
C(8)	11386(3)	2355(3)	-936(2)	33(1)
C(9)	9639(4)	1613(3)	-825(2)	37(1)
C(10)	12227(4)	2016(3)	-1778(2)	39(1)
C(11)	4973(3)	739(3)	3610(2)	32(1)
C(12)	6625(3)	176(3)	3922(2)	35(1)
C(13)	6522(4)	-1388(3)	4108(2)	39(1)
C(14)	4776(4)	-2387(3)	4004(2)	40(1)
C(15)	3129(4)	-1807(3)	3719(2)	36(1)
C(16)	3234(3)	-244(3)	3513(2)	34(1)
C(17)	1087(5)	-4247(3)	3840(2)	52(1)

5

Tabla 16

Coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para la Forma polimórfica D del Compuesto 1				
Átomo	x	y	z	U(eq)
H(1)	7050(40)	3210(30)	2544(18)	24(8)

Coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para la Forma polimórfica D del Compuesto 1				
Átomo	x	y	z	U(eq)
H(3A)	6187	704	-101	47
H(7A)	13680	4010	-364	41
H(9A)	8933	854	-1269	44
H(13A)	7646	-1781	4308	47
H(14A)	4714	-3459	4128	48
H(16A)	2113	148	3306	41
H(17A)	-266	-4648	3827	79
H(17B)	1746	-4324	4449	79
H(17C)	1608	-4866	3401	79

Ejemplo de caracterización 10

Difracción de rayos X de monocristal de la Forma polimórfica TS del Compuesto 1

- 5 Se hicieron crecer monocristales adecuados para el solvato de tolueno del Compuesto 1 (denominado forma polimórfica TS) por evaporación lenta de una solución saturada del Compuesto 1 en tolueno. Se eligió una aguja incolora con dimensiones aproximadas de 0,48 x 0,13 x 0,04 mm para la recolección de datos y se montó en un bucle de polímero. Los datos de monocristal se recogieron usando un goniómetro de plataforma Bruker con un detector Apex-II. El difractómetro está equipado con un haz incidente monocromático con radiación Mo-K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) y un colimador monocap. Los cristales se enfriaron en un flujo de nitrógeno de -100°C durante la recolección de datos.
- 10 Los datos se indexaron e integraron utilizando el conjunto de programas Apex-II, incluyendo Sainplus y SADABS. Se determinó que los parámetros de la célula triclinica eran: $a = 12,547(6) \text{ \AA}$, $b = 15,165(7) \text{ \AA}$, $c = 15,311(7) \text{ \AA}$, $\alpha = 100,594(9)^\circ$, $\beta = 109,609(8)^\circ$, $\gamma = 110,924(8)^\circ$, volumen = $2405,8(19) \text{ \AA}^3$. El grupo espacial se determinó que era P-1. El peso molecular fue de $560,36 \text{ g/mol}$ dando una densidad calculada de $1,547 \text{ g/cm}^3$, y $\mu(\text{Mo}) = 0,42 \text{ mm}^{-1}$ para $Z = 4$. La reducción de datos condujo a 10653 datos únicos de una gama de dos teta = $3,48$ a $54,44^\circ$.
- 15 La solución de estructura y los refinamientos se realizaron usando el conjunto de programas Shelxtl con refinamiento basado en F^2 con factores de dispersión de Int. Tab. Vol C Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4. Las estadísticas de refinamiento finales incluyen una relación de datos/parámetros = 16,31, bondad de ajuste en $F^2 = 1,02$, índices $R[|I| > 4\sigma(I)]$ $R1 = 0,0727$, $wR2 = 0,1676$, índices R (todos los datos) $R1 = 0,1546$, $wR2 = 0,2053$, diferencia máxima de pico y agujero = $0,641$ y $-0,637 \text{ e/\AA}^3$. Las coordenadas fraccionales atómicas ($\times 10^4$) y los parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente se enumeran en las tablas 17 y 18. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor Uij ortogonalizado Las desviaciones estándar estimadas se muestran entre paréntesis.
- 20

Tabla 17

Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para la Forma polimórfica TS del Compuesto 1				
Átomo	x	y	z	U(Eq)
Cl(1)	4975(1)	1411(1)	2566(1)	53(1)
Cl(2)	114(1)	2917(1)	505(1)	58(1)
Cl(21)	1524(1)	1282(1)	-13(1)	50(1)
Cl(22)	7874(1)	3395(1)	3083(1)	58(1)
S(1)	2877(1)	4894(1)	1388(1)	36(1)
S(21)	7216(1)	5258(1)	3748(1)	34(1)
F(1)	5308(3)	2050(2)	6851(2)	60(1)
F(2)	4357(3)	588(2)	5748(2)	63(1)
F(3)	6348(3)	1455(3)	6287(3)	76(1)

ES 2 674 406 T3

Coordenadas atómicas (x 10 ⁴) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente (A ² x 10 ³) para la Forma polimórfica TS del Compuesto 1				
Átomo	x	y	z	U(Eq)
F(21)	845(3)	1366(3)	-3764(2)	65(1)
F(22)	1629(3)	350(2)	-3557(2)	66(1)
F(23)	2696(3)	1749(2)	-3651(2)	62(1)
O(1)	3274(3)	5092(2)	3429(2)	40(1)
O(2)	2613(3)	4373(3)	407(2)	47(1)
O(3)	3920(3)	5885(2)	1903(3)	43(1)
O(4)	816(3)	7018(2)	2121(3)	48(1)
O(21)	7020(3)	5485(2)	1840(2)	39(1)
O(22)	6914(3)	4706(2)	4361(2)	44(1)
O(23)	7210(3)	6215(2)	3903(2)	44(1)
O(24)	11876(3)	7562(3)	4794(3)	55(1)
N(1)	3126(3)	4153(3)	2015(3)	32(1)
N(2)	4142(3)	3090(3)	3025(3)	29(1)
N(4)	4399(3)	3041(3)	4535(3)	29(1)
N(21)	6163(3)	4503(3)	2618(3)	31(1)
N(22)	4119(3)	3178(3)	791(3)	30(1)
N(24)	4031(3)	3083(3)	-711(3)	29(1)
C(1)	3403(4)	4405(3)	3013(3)	32(1)
C(2)	3831(4)	3765(3)	3480(3)	26(1)
C(3)	3987(4)	3756(3)	4406(3)	32(1)
C(5)	4478(4)	2654(3)	3673(3)	31(1)
C(6)	4878(4)	1896(3)	3625(4)	35(1)
C(7)	5145(4)	1551(3)	4389(4)	37(1)
C(8)	5029(4)	1963(3)	5241(4)	36(1)
C(9)	4669(4)	2709(3)	5319(3)	33(1)
C(10)	5267(5)	1535(4)	6039(4)	44(1)
C(11)	1509(4)	4968(3)	1392(3)	33(1)
C(12)	332(4)	4134(3)	990(4)	38(1)
C(13)	-702(4)	4273(4)	971(4)	43(1)
C(14)	-582(4)	5230(4)	1334(4)	42(1)
C(15)	579(4)	6052(4)	1731(4)	36(1)
C(16)	1633(4)	5922(3)	1773(4)	36(1)
C(17)	-250(5)	7204(4)	2029(4)	51(1)
C(21)	6202(4)	4726(3)	1797(3)	29(1)
C(22)	5168(4)	3956(3)	854(3)	29(1)
C(23)	5127(4)	3920(3)	-56(3)	31(1)
C(25)	3447(4)	2664(3)	-157(3)	28(1)
C(26)	2271(4)	1776(3)	-689(3)	33(1)

ES 2 674 406 T3

Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($A^2 \times 10^3$) para la Forma polimórfica TS del Compuesto 1				
Átomo	x	y	z	U(Eq)
C(27)	1791(4)	1348(3)	-1674(3)	34(1)
C(28)	2456(4)	1803(3)	-2195(3)	31(1)
C(29)	3547(4)	2656(3)	-1715(3)	32(1)
C(30)	1912(5)	1324(4)	-3276(4)	42(1)
C(31)	8710(4)	5430(3)	3815(3)	31(1)
C(32)	8999(4)	4644(4)	3571(4)	39(1)
C(33)	10224(5)	4854(4)	3700(4)	45(1)
C(34)	11158(5)	5834(4)	4098(4)	45(1)
C(35)	10883(4)	6621(4)	4372(4)	42(1)
C(36)	9649(4)	6417(4)	4213(3)	35(1)
C(37)	11653(5)	8372(4)	5147(6)	77(2)
C(40)	582(7)	2435(6)	3159(6)	104(3)
C(41)	1006(5)	1600(5)	3079(5)	72(2)
C(42)	1132(6)	1203(5)	2253(5)	66(2)
C(43)	1515(6)	476(6)	2168(6)	76(2)
C(44)	1832(6)	105(5)	2992(8)	104(3)
C(45)	1677(6)	548(6)	3814(6)	78(2)
C(46)	1282(6)	1266(6)	3819(5)	80(2)
C(50)	6001(8)	1857(6)	-648(9)	144(5)
C(51)	4910(12)	1078(9)	-849(11)	159(5)
C(52)	4059(10)	307(7)	-1675(6)	98(3)
C(53)	2955(10)	-523(8)	-1811(8)	124(3)
C(54)	2697(11)	-556(9)	-1003(8)	125(4)
C(55)	3450(17)	147(14)	-140(10)	181(7)
C(56)	4560(12)	994(9)	-24(8)	116(4)

Tabla 18

Coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($A^2 \times 10^3$) para la Forma polimórfica TS del Compuesto 1				
Átomo	x	y	z	U(eq)
H(1A)	3082	3582	1708	39
H(21A)	5550	3933	2537	37
H(3A)	3841	4158	4862	39
H(7A)	5409	1037	4353	45
H(9A)	4608	2992	5897	40
H(13A)	-1508	3706	706	52
H(14A)	-1306	5314	1308	50
H(16A)	2444	6489	2065	44

ES 2 674 406 T3

Coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($A^2 \times 10^3$) para la Forma polimórfica TS del Compuesto 1				
Átomo	x	y	z	U(eq)
H(17A)	37	7930	2289	76
H(17B)	-658	6875	2403	76
H(17C)	-858	6935	1331	76
H(23A)	5731	4379	-201	37
H(27A)	1015	747	-2022	41
H(29A)	3977	2960	-2066	38
H(33A)	10419	4320	3513	54
H(34A)	11995	5973	4185	54
H(36A)	9448	6954	4376	42
H(37A)	12456	8992	5482	115
H(37B)	11291	8243	5613	115
H(37C)	11059	8445	4591	115
H(40A)	39	2329	3502	156
H(40B)	106	2417	2495	156
H(40C)	1329	3091	3529	156
H(42A)	942	1450	1723	79
H(43A)	1577	210	1585	92
H(44A)	2119	-395	2977	125
H(45A)	1856	335	4370	94
H(46A)	1197	1545	4386	96
H(50A)	5833	2242	-1081	215
H(50B)	6582	1608	-760	215
H(50C)	6388	2292	43	215
H(52A)	4208	312	-2243	117
H(53A)	2410	-1040	-2438	149
H(54A)	1958	-1102	-1079	150
H(55A)	3271	104	410	217
H(56A)	5082	1514	603	140

Ejemplo de caracterización 11

Experimentos de calorimetría de barrido diferencial

5 Se observó que la curva de DSC para la Forma polimórfica A pura del Compuesto 1 exhibía una endotermia aguda con una temperatura de inicio de 212°C (señal máxima a 212,6°C) seguida inmediatamente o superpuesta por una exotermia con una señal máxima a 213°C. Estos eventos endotérmicos-exotérmicos fueron seguidos por una endotermia de fusión principal a una temperatura de inicio de 218°C (señal máxima a 219°C, punto final 225°C, calor de transición 63 J/g).

10 Se observó que la curva de DSC para la Forma polimórfica B del Compuesto 1 presentaba una endotermia menor con una temperatura de inicio de 205°C (señal máxima a 208°C, calor de transición 4 J/g) y una endotermia mayor aguda con una temperatura de inicio a 217,9°C (señal máxima a 218°C, calor de transición 56 J/g).

Se observó que la curva de DSC para la Forma polimórfica D del Compuesto 1 exhibía una endotermia menor a una temperatura de inicio de 211°C (máximo a 212°C, calor de transición 10 J/g) y una endotermia mayor aguda a una temperatura de inicio de 218°C (máximo a 219°C, calor de transición 62 J/g).

5 Se observó que la curva de DSC para la Forma polimórfica TS del Compuesto 1 (solvato de tolueno) exhibía cuatro endotermias. La endotermia 1 fue una endotermia amplia con una temperatura de inicio de 118°C (señal máxima a 137°C, calor de transición 74 J/g). La endotermia 2 tuvo una temperatura de inicio de 200°C (señal máxima a 202°C, calor de transición 6 J/g). La endotermia 3 tuvo una temperatura de inicio de 207°C (señal máxima a 208°C, calor de transición 3 J/g). La endotermia 4 tuvo una temperatura de inicio de 216°C (señal máxima a 217°C, calor de transición 42 J/g).

10 Se observó que la curva de DSC de mezclas de Formas polimórficas A y B del Compuesto 1 preparadas a partir de la Forma polimórfica TS según el ejemplo de preparación 2 exhibía una endotermia menor con una temperatura de inicio de 208°C (señal máxima a 211°C, calor de transición 4,6 J/g) y una endotermia principal aguda con una temperatura de inicio de 218°C (señal máxima a 219°C, calor de transición 58 J/g).

Ejemplo de caracterización 12

15 Experimentos de estabilidad relativa

La estabilidad relativa de varias formas cristalinas del Compuesto 1 se sometió a experimentos de interconversión competitiva y no competitiva. Para los experimentos no competitivos, solo se usó una única forma de cristal inicial para estudiar la conversión potencial a otra forma más estable. Para los experimentos competitivos, se mezclaron dos o más formas cristalinas y se estudiaron para la posible conversión a una forma más estable. Las condiciones experimentales se describen a continuación y se resumen en la Tabla 19.

20 En el Ejemplo 12a, la Forma A del Compuesto 1 (0,4 g) preparado según la preparación del Ejemplo 5c se calentó a reflujo en agua desionizada (4 ml) a aproximadamente 95°C durante 3 horas. La suspensión se enfrió a 25-30°C, se filtró, se secó por succión durante 1 hora y se secó en un horno de vacío a 70°C y 8 kPa de presión absoluta durante 12 horas. El análisis por pXRD, DSC, TGA y ¹H-RMN del material resultante indicó que la forma cristalina se mantuvo sin cambios, es decir, era la Forma A.

25 En el Ejemplo 12b, la Forma B del Compuesto 1 (0,4 g) preparada según el Ejemplo de preparación 5f se calentó a reflujo en agua desionizada (4 ml) a aproximadamente 95°C durante 3 horas. La suspensión se enfrió a 25-30°C, se filtró, se secó por succión durante 1 hora y se secó en un horno de vacío a 70°C y 8 kPa de presión absoluta durante 12 horas. El análisis por pXRD, DSC, TGA y ¹H-RMN del material resultante indicó la Forma A.

30 En el Ejemplo 12c, la Forma D del Compuesto 1 (0,4 g) preparada según el Ejemplo de preparación 5g se calentó a reflujo en agua desionizada (4 ml) a aproximadamente 95°C durante 3 horas. La suspensión se enfrió a 25-30°C, se filtró, se secó por succión durante 1 hora y se secó en un horno de vacío a 70°C y 8 kPa de presión absoluta durante 12 horas. El análisis por pXRD, DSC, TGA y ¹H-RMN del material resultante indicó la Forma A.

35 En el Ejemplo 12d, la Forma TS del Compuesto 1 (1 g) preparada según el Ejemplo de preparación 1 se sometió a reflujo en agua desionizada (10 ml) a aproximadamente 95°C durante 3 horas. La suspensión se enfrió a 25-30°C, se filtró, se secó por succión durante 1 hora y se secó en un horno de vacío a 65°C y 8 kPa de presión absoluta durante 12 horas. El análisis por pXRD, DSC, TGA y ¹H-RMN del material resultante indicó la Forma A.

40 En el Ejemplo 12e, la Forma A (0,6 g) y la Forma B (0,6 g) del Compuesto 1 preparadas según los Ejemplos de preparación 5c y 5f, respectivamente, se mezclaron como sólidos y se sometieron a reflujo en agua desionizada (12 ml) a aproximadamente 95°C durante 3 horas. La suspensión se enfrió a 25-30°C, se filtró, se secó por succión durante 1 hora y se secó en un horno de vacío a 65°C y 8 kPa de presión absoluta durante 12 horas. El análisis por pXRD, DSC, TGA y ¹H-RMN del material resultante indicó la Forma A.

45 En el Ejemplo 12f, la Forma B (0,6 g) y la Forma D (0,6 g) del Compuesto 1 preparadas según los Ejemplos de preparación 5f y 5g, respectivamente, se mezclaron como sólidos y se calentaron a reflujo en agua desionizada (12 ml) a aproximadamente 95°C durante 3 horas. La suspensión se enfrió a 25-30°C, se filtró, se secó por succión durante 1 hora y se secó en un horno de vacío a 65°C y 8 kPa de presión absoluta durante 12 horas. El análisis por pXRD, DSC y ¹H-RMN del material resultante indicó la Forma A.

50 En el Ejemplo 12g, la Forma A (0,6 g) y la Forma D (0,6 g) del Compuesto 1 preparadas según los Ejemplos de preparación 5c y 5g, respectivamente, se mezclaron como sólidos y se calentaron a reflujo en agua desionizada (12 ml) a aproximadamente 95°C durante 3 horas. La suspensión se enfrió a 25-30°C, se filtró, se secó por succión durante 1 hora y se secó en un horno de vacío a 65°C y 8 kPa de presión absoluta durante 12 horas. El análisis por pXRD, DSC y ¹H-RMN del material resultante indicó la Forma A.

55 En el Ejemplo 12h, la Forma A (0,25 g), la Forma B (0,25 g), la Forma D (0,25 g) y la Forma TS (0,25 g) del Compuesto 1 preparadas según los Ejemplos de preparación 5c, 5f, 5g y 1, respectivamente, se mezclaron como sólidos y se sometieron a reflujo en agua desionizada (10 ml) a aproximadamente 95°C durante 3 horas. La

suspensión se enfrió a 25-30°C, se filtró, se secó por succión durante 1 hora y se secó en un horno de vacío a 65°C y 8 kPa de presión absoluta durante 12 horas. El análisis por pXRD, DSC y ¹H-RMN del material resultante indicó la Forma A.

- 5 En el Ejemplo 12i, la Forma A (0,25 g), Forma B (0,25 g), Forma D (0,25 g) y Formas A y B mezcladas (0,25 g) del Compuesto 1 preparadas según los Ejemplos de preparación 5c, 5f, 5g y 2, respectivamente, se mezclaron como sólidos y se sometieron a reflujo en agua desionizada (10 ml) a aproximadamente 95°C durante 3 horas. La suspensión se enfrió a 25-30°C, se filtró, se secó por succión durante 1 hora y se secó en un horno de vacío a 65°C y 8 kPa de presión absoluta durante 12 horas. El análisis por pXRD, DSC y ¹H-RMN del material resultante indicó la Forma A.
- 10 En el Ejemplo 12j, la Forma A (0,25 g), Forma B (0,25 g), Forma D (0,25 g) y Formas A y B mezcladas (0,25 g) del Compuesto 1 preparadas según los Ejemplos de preparación 5c, 5f, 5g y 2, respectivamente, se mezclaron como sólidos y se calentaron en metanol (10 ml) a aproximadamente 55°C durante 3 horas. La suspensión se enfrió a 25-30°C, se filtró, se secó por succión durante 1 hora y se secó en un horno de vacío a 55°C y a presión absoluta de 1,3 kPa durante 12 horas. El análisis por pXRD, DSC y ¹H-RMN del material resultante indicó la Forma A.
- 15 En el Ejemplo 12k, la Forma A (0,9 g), la Forma B (0,9 g), y la Forma D (0,9 g) del Compuesto 1 preparadas según los Ejemplos de preparación 5c, 5f y 5g, respectivamente, se mezclaron como sólidos y se calentaron en agua desionizada (27 ml) a aproximadamente 55°C durante 168 horas. La suspensión se enfrió a 25-30°C, se filtró, se secó por succión durante 1 hora y se secó en un horno de vacío a 65°C y 8 kPa de presión absoluta durante 12 horas. El análisis por pXRD, DSC y ¹H-RMN del material resultante indicó la Forma A.
- 20 En el Ejemplo 121, las Formas A y B mezcladas (2,0 g) del Compuesto 1 preparadas según el Ejemplo de preparación 2 se añadieron a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml equipado con agitador magnético y sonda de temperatura. Se añadió agua desionizada (40 ml) y la suspensión espesa resultante se agitó a 25°C durante aproximadamente 168 horas. La suspensión se filtró, se secó por succión durante 1 hora y se secó en un horno de vacío a 65°C y 8 kPa de presión absoluta durante 12 horas. El análisis por pXRD, DSC y ¹H-RMN del material resultante indicó la Forma A.
- 25

Tabla 19

Experimentos de estabilidad relativa para diversas formas cristalinas del compuesto 1				
Ejemplo	Forma cristalina de partida	Disolvente	Temperatura (°C); tiempo (h)	Forma cristalina obtenida
12a	A	agua	95; 3	A
12b	B	agua	95; 3	A
12c	D	agua	95; 3	A
12d	TS	agua	95; 3	A
12e	A, B	agua	95; 3	A
12f	B, D	agua	95; 3	A
12g	A, D	agua	95; 3	A
12h	A, B, D, TS	agua	95; 3	A
12i	A, B, D, A + B	agua	95; 3	A
12j	A, B, D, A + B	metanol	55; 3	A
12k	A, B, D	agua	55; 168	A
121	A + B	agua	25; 168	A

Ejemplo de caracterización 13

Experimento de estabilidad para la Forma polimórfica A del Compuesto 1

- 30 La estabilidad física de la Forma A del Compuesto 1 se determinó de la siguiente manera. El Compuesto 1 preparado según el Ejemplo de preparación 3 se analizó mediante pXRD, DSC, HPLC y ¹H-RMN y se encontró que era la Forma A cristalina pura de 99,9% de pureza (por área del pico HPLC a longitudes de onda de detección de 230 nm). Se colocó una alícuota de la muestra (3,0 g) en una bolsa de polietileno primaria, la bolsa primaria se lavó abundantemente con gas nitrógeno y se selló. La bolsa de polietileno primaria se colocó luego en una bolsa de polietileno secundaria que se lavó de nuevo con nitrógeno gaseoso y se colocó una bolsita de gel de sílice entre la bolsa interna y la bolsa externa. El material de doble bolsa se colocó luego en una bolsa de aluminio laminada triple
- 35

y se colocó en una cámara de estabilidad a 40°C durante 30 días. El análisis por HPLC y ¹H-RMN del material resultante indicó la Forma pura A del Compuesto 1 de 99,9% de pureza (por área del pico HPLC a 230 nm). El análisis por pXRD y DSC indicó la Forma polimórfica A pura. Los resultados confirman tanto la estabilidad química del Compuesto 1 como la estabilidad de la Forma polimórfica A en las condiciones estudiadas.

5 Ejemplo de caracterización 14 (de referencia)

Difracción de rayos X de monocristal para la Forma polimórfica C del Compuesto 1

Se hicieron crecer cristales simples adecuados para la Forma polimórfica C del Compuesto 1 a partir de la sublimación de gradiente térmico a 250°C. Se eligió una placa irregular incolora con dimensiones aproximadas de - 0,320 x 0,230 x 0,060 mm para la recolección de datos y se montó en un bucle de polímero. Los datos de monocristal se recogieron usando un goniómetro de plataforma Bruker con un detector Apex-II. El difractor está equipado con un monocromador de haz incidente usando radiación MoK α (λ = 0,71073 Å) y un colimador monocap. Los cristales se analizaron a temperatura ambiente (23°C).

Los datos se indexaron e integraron utilizando el conjunto de programas Apex-II que incluye Sainplus y SADABS. Los parámetros de la celda triclinica se determinaron como: a = 14,835(7) Å, b = 15,216(8) Å, c = 18,790(10) Å, alfa = 90,306(7)°, beta = 93,619(7)°, gamma = 113,045(7)°, volumen = 3893(3) Å³. El grupo espacial se determinó que era P-1. El peso molecular fue de 468,23 lo que dio una densidad calculada de 1,598 g/cm³, y μ (Mo) = 0,50 mm⁻¹ para Z = 8. La reducción de datos condujo a 12368 datos únicos de un intervalo de dos theta = 2,18 a 48,66°. La solución de estructura y los refinamientos se realizaron usando el conjunto de programas Shelxtl con el refinamiento basado en F² con los factores de dispersión de Int. Tab. Vol. C Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4. Las estadísticas finales de refinamiento incluyen una relación de datos/parámetros = 11,78, bondad de ajuste en F² = 1,29, índices R[>4sigma(I)] R1 = 0,1124, wR2 = 0,2544, índices R (todos los datos) R1 = 0,2440, wR2 = 0,2969, diferencia máxima de pico y hoyo = 0,656 y -0,435 e/Å³. La unidad asimétrica contiene cuatro moléculas. La forma sufrió un cambio de fase cristalográfica cuando los cristales se enfriaron. El mismo cristalita se enfrió a -100°C y los parámetros resultantes de la celda unitaria fueron triclinicos, P-1, a = 11,816(4) Å, b = 15,036(5) Å, c = 21,625(8) Å, alfa = 92,255(6)°, beta = 92,597(5)°, gamma = 107,947(5)°, Vol = 3646(2) Å³, Z = 8. Las coordenadas fraccionarias atómicas (x 10⁴) y los parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente se enumeran y U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor Uij ortogonalizado. Las desviaciones estándar estimadas se muestran entre paréntesis.

Tabla 20

Coordenadas atómicas (x 10 ⁴) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente (Å ² x 10 ³) para el Compuesto 1 Forma polimórfica C a temperatura ambiente				
Átomo	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	4670(3)	13564(3)	3673(3)	108(1)
S(1)	1417(2)	8900(2)	3990(2)	65(1)
F(1)	8439(7)	14244(9)	4765(8)	181(6)
O(1)	3384(5)	8914(6)	4286(4)	63(2)
N(1)	2497(6)	9779(6)	3957(5)	63(3)
C(1)	3379(8)	9633(10)	4162(6)	59(3)
Cl(2)	1838(3)	9382(3)	2330(2)	107(1)
F(2)	8467(7)	14127(8)	3653(8)	171(5)
O(2)	1334(6)	8480(6)	4678(5)	79(3)
N(2)	4144(6)	11407(7)	3965(5)	53(2)
C(2)	4247(7)	10565(8)	4112(5)	50(3)
F(3)	8678(5)	13101(7)	4328(6)	141(4)
O(3)	740(5)	9310(5)	3776(5)	81(3)
C(3)	5184(8)	10643(8)	4262(6)	56(3)
O(4)	690(7)	5473(7)	3345(6)	100(3)
N(4)	5739(6)	11615(7)	4166(5)	55(2)
C(5)	5081(8)	12039(8)	4010(6)	52(3)

ES 2 674 406 T3

Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para el Compuesto 1 Forma polimórfica C a temperatura ambiente				
Átomo	x	y	z	U(eq)
C(6)	5483(9)	13038(9)	3902(7)	68(3)
C(7)	6491(9)	13545(9)	3980(6)	68(3)
C(8)	7099(8)	13062(10)	4151(7)	66(3)
C(9)	6737(8)	12148(9)	4241(6)	66(3)
C(10)	8165(11)	13633(14)	4262(13)	116(6)
C(11)	1374(8)	8024(9)	3354(7)	60(3)
C(12)	1529(8)	8254(9)	2653(8)	71(4)
C(13)	1416(10)	7550(13)	2146(8)	87(4)
C(14)	1127(9)	6643(13)	2348(9)	94(5)
C(15)	987(8)	6381(10)	3064(8)	71(4)
C(16)	1098(7)	7116(9)	3557(7)	65(4)
C(17)	429(12)	4715(11)	2852(10)	142(7)
Cl(21)	-386(3)	768(3)	557(2)	113(1)
S(21)	3458(3)	4973(3)	1524(2)	84(1)
F(21)	-3470(7)	1165(10)	-889(6)	194(6)
O(21)	1767(6)	5507(7)	1015(5)	91(3)
N(21)	2265(7)	4326(8)	1364(6)	84(3)
C(21)	1586(9)	4665(12)	1078(7)	69(4)
Cl(22)	2787(3)	4447(3)	3157(2)	114(1)
F(22)	-3951(8)	871(11)	145(8)	209(7)
O(22)	3845(6)	4303(6)	1803(5)	98(3)
N(22)	514(8)	2977(8)	837(5)	68(3)
C(22)	634(9)	3935(9)	860(6)	63(3)
F(23)	-3741(8)	2247(9)	-295(7)	177(5)
O(23)	3798(7)	5471(6)	903(5)	109(4)
C(23)	-188(11)	4043(10)	647(7)	73(4)
O(24)	4400(8)	8393(8)	2211(6)	110(3)
N(24)	-892(8)	3151(8)	464(5)	72(3)
C(25)	-401(9)	2512(10)	583(6)	65(3)
C(26)	-967(11)	1527(10)	415(7)	73(4)
C(27)	-1900(11)	1273(11)	160(7)	91(5)
C(28)	-2371(11)	1913(12)	29(7)	79(4)
C(29)	-1858(10)	2823(12)	186(7)	76(4)
C(30)	-3393(14)	1514(19)	-229(11)	134(8)
C(31)	3518(9)	5823(10)	2194(8)	74(4)
C(32)	3231(9)	5579(9)	2877(8)	75(4)
C(33)	3283(9)	6314(12)	3353(8)	89(5)
C(34)	3658(9)	7281(12)	3122(9)	85(5)

ES 2 674 406 T3

Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para el Compuesto 1 Forma polimórfica C a temperatura ambiente				
Átomo	x	y	z	U(eq)
C(35)	3979(10)	7468(12)	2464(10)	86(4)
C(36)	3868(9)	6762(11)	1969(8)	84(4)
C(37)	4462(11)	9140(11)	2628(9)	117(6)
Cl(41)	12222(2)	12142(3)	2485(2)	92(1)
S(41)	13696(2)	11329(3)	5916(2)	72(1)
F(41)	8722(7)	12391(8)	2197(6)	141(4)
O(41)	11559(6)	10827(6)	5869(4)	69(2)
N(41)	12934(6)	11401(6)	5260(4)	61(3)
C(41)	11946(8)	11132(8)	5315(7)	54(3)
Cl(42)	14434(3)	13607(3)	5610(2)	105(1)
F(42)	8192(7)	10930(8)	2016(6)	160(4)
O(42)	13290(6)	10410(6)	6221(5)	83(3)
N(42)	11841(6)	11547(6)	4061(5)	56(3)
C(42)	11402(8)	11256(7)	4692(6)	44(3)
F(43)	7846(7)	11502(9)	2938(5)	149(4)
O(43)	14622(6)	11639(7)	5610(4)	94(3)
C(43)	10451(8)	11113(7)	4625(6)	55(3)
O(44)	13303(7)	12294(8)	8454(5)	92(3)
N(44)	10263(6)	11316(6)	3941(5)	58(3)
C(45)	11128(8)	11594(8)	3586(7)	53(3)
C(46)	11154(8)	11825(8)	2881(7)	57(3)
C(47)	10330(10)	11825(9)	2555(7)	84(4)
C(48)	9429(9)	11571(9)	2898(7)	70(4)
C(49)	9411(8)	11318(8)	3592(7)	64(3)
C(50)	8555(12)	11585(14)	2526(10)	99(5)
C(51)	13735(7)	12186(9)	6559(7)	56(3)
C(52)	14059(8)	13152(10)	6413(7)	70(4)
C(53)	14149(9)	13814(9)	6983(8)	84(4)
C(54)	13868(9)	13451(11)	7640(8)	86(5)
C(55)	13543(9)	12513(12)	7787(8)	77(4)
C(56)	13458(8)	11865(9)	7232(7)	69(4)
C(57)	12973(14)	11357(13)	8624(9)	135(7)
Cl(61)	2116(3)	798(3)	973(2)	107(1)
S(61)	1366(3)	4063(3)	-1109(2)	73(1)
F(61)	5652(9)	1888(11)	2485(6)	182(6)
O(61)	3563(6)	4694(6)	-937(5)	75(3)
N(61)	2059(7)	3768(7)	-523(5)	64(3)
C(61)	3074(10)	4077(10)	-558(7)	68(4)

ES 2 674 406 T3

Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para el Compuesto 1 Forma polimórfica C a temperatura ambiente				
Átomo	x	y	z	U(eq)
Cl(62)	619(3)	1748(3)	-1210(2)	102(1)
F(62)	6661(11)	2798(12)	1845(12)	288(11)
O(62)	1807(7)	5075(6)	-1209(4)	85(3)
N(62)	2901(7)	2719(8)	234(5)	62(3)
C(62)	3502(10)	3547(8)	-65(6)	55(3)
F(63)	6029(13)	1417(15)	1633(7)	249(10)
O(63)	414(6)	3643(7)	-838(5)	98(3)
C(63)	4436(9)	3767(9)	128(7)	59(3)
O(64)	1969(7)	4070(6)	-3699(5)	90(3)
N(64)	4456(7)	3084(8)	586(5)	66(3)
C(65)	3485(11)	2471(10)	625(7)	69(4)
C(66)	3312(10)	1619(9)	1020(7)	74(4)
C(67)	4065(12)	1504(11)	1415(7)	83(4)
C(68)	5007(12)	2198(13)	1416(8)	88(4)
C(69)	5229(10)	2981(11)	995(8)	81(4)
C(70)	5785(14)	2080(20)	1862(13)	127(7)
C(71)	1361(8)	3412(10)	-1888(7)	62(3)
C(72)	1026(8)	2440(9)	-1937(7)	66(3)
C(73)	977(9)	1965(10)	-2579(8)	77(4)
C(74)	1292(8)	2507(10)	-3180(8)	69(4)
C(75)	1620(9)	3487(10)	-3138(7)	67(4)
C(76)	1667(8)	3952(9)	-2495(8)	69(4)
C(77)	1778(12)	3604(11)	-4407(7)	116(6)

Tabla 21

Coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para la Forma polimórfica C del Compuesto 1 a temperatura ambiente				
Átomo	x	y	z	U(eq)
H(1A)	2536	10329	3817	75
H(3A)	5404	10169	4395	67
H(7A)	6759	14202	3919	82
H(9A)	7160	11845	4358	79
H(13A)	1538	7703	1673	105
H(14A)	1014	6166	2001	113
H(16A)	980	6973	4031	78
H(17A)	193	4123	3096	213
H(17B)	991	4765	2603	213
H(17C)	-79	4732	2517	213

Coordenadas de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para la Forma polimórfica C del Compuesto 1 a temperatura ambiente				
Átomo	x	y	z	U(eq)
H(21A)	2053	3732	1467	101
H(23A)	-272	4617	627	88
H(27A)	-2268	627	61	110
H(29A)	-2151	3258	109	91
H(33A)	3077	6176	3812	107
H(34A)	3678	7775	3425	102
H(36A)	4020	6904	1500	101
H(37A)	4909	9722	2440	175
H(37B)	4697	9070	3103	175
H(37C)	3825	9162	2638	175
H(41A)	13172	11620	4862	73
H(43A)	10006	10913	4977	66
H(47A)	10339	11997	2080	100
H(49A)	8838	11150	3829	76
H(53A)	14389	14468	6912	101
H(54A)	13903	13879	8007	103
H(56A)	13213	11214	7315	83
H(57A)	12855	11299	9122	203
H(57B)	13458	11109	8527	203
H(57C)	12373	11002	8344	203
H(61A)	1786	3408	-181	77
H(63A)	4972	4282	-18	70
H(67A)	3943	961	1682	100
H(69A)	5871	3427	982	98
H(73A)	741	1302	-2608	93
H(74A)	1280	2202	-3613	83
H(76A)	1899	4615	-2466	83
H(77A)	1957	4081	-4763	173
H(77B)	1093	3203	-4482	173
H(77C)	2159	3223	-4439	173

Ejemplo de caracterización 15 (de referencia)

Patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma polimórfica C del Compuesto 1

5 Se usó difracción de rayos X en polvo para caracterizar la Forma polimórfica C del Compuesto 1. Los datos se obtuvieron con un difractómetro de polvo automatizado Philips X'PERT, modelo 3040. El difractómetro estaba equipado con un sistema de ranuras variables automáticas de antidispersión y divergencia, detector X'Celerator RTMS y filtro de Ni. La radiación fue Cu-K(alfa) (45 kV, 40 mA). Los datos se recogieron a temperatura ambiente de 3 a 50 grados 2-teta usando un escaneo continuo con un tamaño de paso equivalente de 0,02 grados y un tiempo de recuento de 320 segundos por paso en la geometría teta-teta. Las muestras se trituraron ligeramente con un mortero y mano de mortero de ágata, según fue necesario, y se prepararon sobre soportes de muestras de silicio de fondo

10 bajo como una capa delgada de material en polvo. La versión 9.1 del software MDI/Jade se utilizó con la base de

datos PDF4+ 2008 del Comité Internacional de Datos de Difracción para la identificación de fases. Se calcularon los máximos de difracción de rayos X de Cu-K(alfa1) para la Forma C del Compuesto 1 usando la rutina MDI/Jade "Find Peaks" y se enumeran en la Tabla 22.

Tabla 22

Máximos de rayos X 2 θ (en grados) para la Forma polimórfica C del Compuesto 1						
2 θ	2 θ	2 θ	2 θ	2 θ	2 θ	2 θ
7,691	17,198	20,909	25,371	30,149	36,6	42,498
7,991	18,035	21,797	25,674	30,634	37,389	45,142
11,133	18,636	22,214	25,956	31,272	38,054	45,99
12,587	18,939	23,299	26,409	31,619	38,442	46,229
13,305	19,389	23,547	27,395	32,056	38,651	48,188
13,757	19,889	24,103	28,498	32,898	40,661	49,561
15,463	20,312	24,269	28,728	33,594	40,86	
16,683	20,476	24,438	29,808	33,813	41,721	

5 Formulación/utilidad

Una forma sólida del Compuesto 1 se usará generalmente como un ingrediente activo de control de nematodos parásitos en una composición, es decir, formulación, con al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos, diluyentes sólidos y vehículos líquidos (es decir, fluidos líquidos que llevan el ingrediente activo y posiblemente otros ingredientes, también llamados diluyentes líquidos). La formulación o los ingredientes de la composición se seleccionan para ser consistentes con las propiedades físicas del ingrediente activo, el modo de aplicación y los factores ambientales tales como el tipo de suelo, la humedad y la temperatura.

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

Las dispersiones y suspensiones pueden ser acuosas (es decir, que contienen principalmente agua como vehículo líquido) o no acuosas (es decir, que comprenden compuestos orgánicos inmiscibles en agua, comúnmente denominados "aceite", como el vehículo líquido) según la naturaleza del vehículo líquido que forma la fase líquida continua. Los tipos generales de composiciones líquidas acuosas incluyen los concentrados solubles, concentrados en suspensión, suspensiones de cápsulas, emulsiones concentradas, microemulsiones y suspoemulsiones. Así, en las suspoemulsiones, el vehículo líquido que forma la fase líquida continua es acuoso (es decir, contiene agua como su constituyente principal) y un componente líquido inmiscible en agua se emulsiona en el vehículo líquido acuoso. Los tipos generales de composiciones líquidas no acuosas incluyen concentrados emulsionables, concentrados microemulsionables, concentrados dispersables y dispersiones oleosas. Los concentrados en suspensión contienen partículas dispersas en una fase líquida continua y existen como dispersiones de partículas al agregar agua. Suspo-emulsiones y dispersiones de aceite forman tanto dispersiones de partículas como emulsiones que coexisten al agregar agua, donde una o más de estas fases pueden contener el ingrediente activo. (En las presentes composiciones, las dispersiones de partículas comprenden una forma sólida del Compuesto 1)

Los tipos generales de composiciones sólidas incluyen polvos muy finos, polvos, gránulos, gránulos, pelets, pastillas, comprimidos, películas cargadas (incluidos revestimientos de semillas), que pueden ser dispersables en agua ("humectables") o solubles en agua. Las películas y revestimientos formados a partir de líquidos formadores de película son particularmente útiles para el tratamiento de semillas, además de tener aplicaciones en los tipos de formulación tanto líquidos como sólidos en general. Los ingredientes activos pueden ser encapsulados (incluso microencapsulados) y además formados en una suspensión o dispersión líquida o en una formulación sólida, para proteger el ingrediente activo o retrasar la liberación del ingrediente activo en la aplicación al objetivo. Alternativamente, la formulación completa, incluido el ingrediente activo, puede encapsularse (o "recubrirse"). La

encapsulación también puede controlar o retrasar la liberación del ingrediente activo. Se pueden preparar composiciones de gran concentración y usarlas como productos intermedios para uso posterior en la preparación de formulaciones líquidas y sólidas de menor concentración.

5 Las formulaciones pulverizables se extienden típicamente en un medio adecuado antes de la pulverización. Dichas formulaciones líquidas y sólidas se formulan para ser diluidas fácilmente en el medio de pulverización, generalmente agua. Los volúmenes de pulverización pueden variar de aproximadamente uno a varios miles de litros por hectárea, pero más típicamente están en el intervalo de aproximadamente diez a varios cientos de litros por hectárea. Las formulaciones pulverizables pueden mezclarse en un tanque con agua u otro medio adecuado para el tratamiento foliar por aplicación aérea o terrestre, o para su aplicación al medio de crecimiento de la planta. Las formulaciones
10 líquidas y secas pueden dosificarse directamente en sistemas de riego por goteo o dosificarse en el surco durante la siembra. Las formulaciones líquidas y sólidas se pueden aplicar sobre semillas de cultivos y otra vegetación deseable como tratamientos de semillas antes de plantar para proteger las raíces en desarrollo y otras partes subterráneas de la planta y/o follaje a través de la absorción sistémica.

15 Aunque las formas sólidas del Compuesto 1 según la presente invención se pueden usar para preparar soluciones líquidas, concentrados emulsionables y emulsiones combinándolas con un disolvente que disuelva las formas sólidas, las formas sólidas solo pueden retener su identidad en composiciones formuladas que contienen el Compuesto 1 como un sólido (por ejemplo, partículas). Las composiciones nematocidas de la presente invención en las que la composición comprende al menos la Forma sólida polimórfica A del Compuesto 1 por lo tanto incluyen composiciones líquidas que contienen la Forma polimórfica A del Compuesto 1 como un sólido (por ejemplo, dispersiones, suspensiones, suspoemulsiones) y composiciones sólidas del Compuesto 1.
20

La Forma polimórfica A es particularmente útil para formar composiciones nematocidas, especialmente composiciones líquidas, que tienen una excelente estabilidad física así como química. Aunque todas las formas polimórficas y la forma sólida amorfa del Compuesto 1 son relativamente estables (metaestables) cuando se aíslan y mantienen cerca de la temperatura ambiente, son sin embargo termodinámicamente inestables con respecto a la
25 Forma polimórfica A. Por lo tanto, son intrínsecamente susceptibles de conversión a la Forma polimórfica A. El contacto con la humedad, el sometimiento a temperaturas más altas o periodos de tiempo prolongados puede promover la conversión a una forma cristalina más estable. El contacto con los disolventes generalmente también promueve la conversión de las formas cristalinas. Por lo tanto, las composiciones líquidas que comprenden otras formas polimórficas, las mezclas de formas polimórficas o la forma sólida amorfa del Compuesto 1 son particularmente vulnerables a la recristalización espontánea en la Forma polimórfica A (véase el Ejemplo de preparación 7). Debido a la mínima nucleación y crecimiento lento, los cristales polimórficos de la Forma A formados serán relativamente pocos y grandes. Esto puede dar como resultado tanto una menor eficacia biológica como una mayor sedimentación del ingrediente activo, debido a que la alta actividad biológica y la suspensibilidad dependen del pequeño tamaño de partícula del ingrediente activo sólido dispersado en composiciones líquidas. El uso de la
35 Forma polimórfica A para preparar composiciones nematocidas elimina el riesgo de recristalización posterior en las composiciones. Además, una formulación que contiene una forma cristalina menos estable que la Forma A puede cambiar su actividad biológica a lo largo de su vida útil a medida que cambia la relación de formas cristalinas. En general, esto es generalmente muy indeseable ya que las tasas de uso requeridas (cantidad de ingrediente activo por hectárea) cambiarían de manera impredecible. Por consiguiente, la composición nematocida de la invención comprende la Forma polimórfica A del Compuesto 1.
40

Ambas formulaciones líquidas y sólidas que comprenden al menos una forma sólida de Compuesto 1 típicamente contendrán cantidades eficaces de ingrediente activo, diluyente sólido o vehículo líquido, y tensioactivo dentro de los siguientes intervalos aproximados, que suman hasta 100 por ciento en peso. Los intervalos generales de cantidades de ingrediente activo (es decir, una forma sólida de la Forma polimórfica A del Compuesto 1 y opcionalmente otros ingredientes activos), diluyente y componentes tensioactivos en la presente composición que comprenden al menos
45 una forma sólida de la Forma polimórfica A del Compuesto 1 son los siguientes:

<u>Tipo de formulación</u>	<u>Composición en porcentaje en peso</u>		
	<u>Ingrediente activo</u>	<u>Diluyente</u>	<u>Tensioactivo</u>
Gránulos dispersables en agua, comprimidos y polvos	0,001-90	0-99,999	0-25
Dispersiones de aceite, suspensiones acuosas	1-60	40-99	0-50
Polvos finos	1-25	70-99	0-5
Gránulos y pelets	0,001-95	5-99,999	0-20
Composiciones de alta concentración	90-99	0-10	0-10

Los diluyentes sólidos incluyen, por ejemplo, arcillas tales como la bentonita, montmorillonita, atapulgita y caolín, yeso, celulosa, dióxido de titanio, óxido de zinc, almidón, dextrina, azúcares (por ejemplo, lactosa, sacarosa), sílice, talco, mica, tierra de diatomeas, urea, carbonato de calcio, carbonato de sodio y bicarbonato y sulfato de sodio. Los

diluyentes sólidos típicos se describen en Watkins et al., Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers, 2ª edición, Dorland Books, Caldwell, New Jersey.

Los diluyentes líquidos incluyen, por ejemplo, agua, N,N-dimetilalcanamidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida), limoneno, dimetilsulfóxido, N-alquilpirrolidonas (por ejemplo, N-metilpirrolidinona), etilenglicol, trietilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol, carbonato de propileno, carbonato de butileno, parafinas (por ejemplo, aceites minerales blancos, parafinas normales, isoparafinas), alquilbencenos, alquilnaftalenos, glicerina, triacetato de glicerol, sorbitol, triacetin, hidrocarburos aromáticos, alifáticos desaromatizados, alquilbencenos, alquilnaftalenos, cetonas tales como ciclohexanona, 2-heptanona, isoforona y 4-hidroxi-4-metil-2-pentanona, acetatos tales como acetato de isoamilo, acetato de hexilo, acetato de heptilo, acetato de octilo, acetato de nonilo, acetato de tridecilo y acetato de isobornilo, otros ésteres tales como ésteres de lactato alquilados, ésteres dibásicos y γ -butirolactona y alcoholes, que pueden ser lineales, ramificados, saturados o insaturados, tales como metanol, etanol, *n*-propanol, alcohol isopropílico, *n*-butanol, alcohol isobutílico, *n*-hexanol, 2-etilhexanol, *n*-octanol, decanol, alcohol isodecílico, isooctadecanol, alcohol cetílico, alcohol laurílico, alcohol tridecílico, alcohol oleílico, ciclohexanol, alcohol tetrahidrofurfurílico, alcohol de diacetona y alcohol bencílico. Los diluyentes líquidos también incluyen ésteres de glicerol de ácidos grasos saturados e insaturados (típicamente C₆-C₂₂), tales como aceites de semillas de plantas y de frutas (por ejemplo, aceite de oliva, ricino, linaza, sésamo, maíz, cacahuate, girasol, semilla de uva, cártamo, semilla de algodón, soja, colza, coco y semilla de palma), grasas de origen animal (por ejemplo, de sebo de ternera, sebo de cerdo, manteca de cerdo, aceite de hígado de bacalao, aceite de pescado) y mezclas de los mismos. Diluyentes líquidos también incluyen ácidos grasos alquilados (por ejemplo, metilados, etilados, butilados) en donde los ácidos grasos pueden obtenerse por hidrólisis de ésteres de glicerol de fuentes vegetales y animales, y pueden purificarse por destilación. Diluyentes líquidos típicos se describen en Marsden, Solvents Guide, 2ª edición, Interscience, Nueva York, 1950.

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

Los tensioactivos se pueden clasificar como no iónicos, aniónicos o catiónicos. Tensioactivos no iónicos útiles para las presentes composiciones incluyen, pero no están limitados a: alcoxilatos de alcohol tales como alcoxilatos de alcohol basados en alcoholes naturales y sintéticos (que pueden ser ramificados o lineales) y preparados a partir de alcoholes y óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o mezclas de los mismos; etoxilatos de aminas, alcanolamidas y alcanolamidas etoxiladas; triglicéridos alcoxilados tales como aceites etoxilados de soja, ricino y colza; alcoxilatos de alquilfenol tales como etoxilatos de octilfenol, etoxilatos de nonilfenol, etoxilatos de dinonilfenol y etoxilatos de dodecilfenol (preparados a partir de los fenoles y óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o mezclas de los mismos); polímeros de bloque preparados a partir de óxido de etileno u óxido de propileno y polímeros de bloque inverso donde los bloques terminales se preparan a partir de óxido de propileno; ácidos grasos etoxilados; ésteres y aceites grasos etoxilados; ésteres metílicos etoxilados; triestirilfenol etoxilado (incluidos los preparados a partir de óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o mezclas de los mismos); ésteres de ácidos grasos, ésteres de glicerol, derivados basados en lanolina, ésteres de polietoxilato tales como ésteres de ácidos grasos de sorbitano polietoxilados, ésteres de ácidos grasos de sorbitol polietoxilados y ésteres de ácidos grasos de glicerol polietoxilados; otros derivados de sorbitano tales como ésteres de sorbitano; tensioactivos poliméricos tales como copolímeros aleatorios, copolímeros de bloque, resinas alquídicas peg (polietilenglicol), polímeros de injerto o peine y polímeros en estrella; polietilenglicoles (pegs); ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol; tensioactivos a base de silicona; y derivados de azúcares tales como ésteres de sacarosa, alquil poliglicósidos y alquil polisacáridos.

Tensioactivos aniónicos útiles incluyen: ácidos alquilarilsulfónicos y sus sales; alcohol carboxilado o etoxilato de alquilfenol; derivados de difenilsulfonato; lignina y derivados de lignina tales como lignosulfonatos; ácidos maleico o succínico o sus anhídridos; sulfonatos de olefina; ésteres de fosfato tales como ésteres de fosfato de alcoxilatos de alcohol, ésteres de fosfato de alcoxilatos de alquilfenol y ésteres de fosfato de etoxilatos de estiril fenol; tensioactivos basados en proteínas; derivados de sarcosina; sulfato de estiril fenol éter; sulfatos y sulfonatos de aceites y ácidos grasos; sulfatos y sulfonatos de alquilfenoles etoxilados; sulfatos de alcoholes; sulfatos de alcoholes etoxilados; sulfonatos de aminas y amidas tales como N,N-alquiltauratos; sulfonatos de benceno, cumeno, tolueno, xileno y dodecil y tridecibencenos; sulfonatos de naftaleno condensados; sulfonatos de naftaleno y alquilnaftaleno; sulfonatos de petróleo fraccionado; sulfosuccinatos; y sulfosuccinatos y sus derivados tales como sales de dialquilsulfosuccinato.

Tensioactivos catiónicos útiles incluyen, amidas y amidas etoxiladas; aminas tales como N-alquil propanodiaminas, tripropilentriaminas y dipropilentetraminas, y aminas etoxiladas, diaminas etoxiladas y aminas propoxiladas (preparadas a partir de aminas y óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o mezclas de los mismos); sales de amina tales como acetatos de amina y sales de diamina; sales de amonio cuaternario tales como sales cuaternarias simples, sales cuaternarias etoxiladas y sales dicuaternarias; y óxidos de amina tales como óxidos de alquildimetilamina y óxidos de bis-(2-hidroxi-etil)-alquilamina.

También son útiles para las presentes composiciones mezclas de tensioactivos no iónicos y aniónicos o mezclas de tensioactivos no iónicos y catiónicos. Los tensioactivos no iónicos, aniónicos y catiónicos y sus usos recomendados se describen en una variedad de referencias publicadas que incluyen McCutcheon's Emulsifiers and Detergents, ediciones anuales estadounidenses e internacionales publicadas por McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; Sisely y Wood, Encyclopedia of Surface Active Agents, Chemical Publ. Co., Inc., Nueva York, 1964; y A. S. Davidson y B. Milwidsky, Synthetic Detergents, Séptima edición, John Wiley and Sons, Nueva York, 1987.

Las composiciones de esta invención también pueden contener adyuvantes y aditivos de formulación, conocidos por los expertos en la técnica como adyuvantes de formulación (algunos de los cuales pueden considerarse que también funcionan como diluyentes sólidos, diluyentes líquidos o tensioactivos). Dichos adyuvantes y aditivos de formulación pueden controlar: el pH (tampones), formación de espuma durante el procesamiento (antiespumantes tales como poliorganosiloxanos), sedimentación de ingredientes activos (agentes de suspensión), viscosidad (espesantes tixotrópicos o pseudoplásticos), crecimiento microbiano en el recipiente (antimicrobianos), congelación del producto (anticongelantes), color (colorantes/dispersiones de pigmentos), lavado (formadores de película o agentes adherentes), evaporación (retardantes de la evaporación) y otros atributos de la formulación. Los formadores de película incluyen, por ejemplo, acetatos de polivinilo, copolímeros de acetato de polivinilo, copolímeros de acetato de vinilo de polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, copolímeros de alcohol polivinílico y ceras. Ejemplos de auxiliares y aditivos de formulación incluyen los enumerados en el Volumen 2 de McCutcheon: Functional Materials, ediciones anuales internacionales y norteamericanas publicadas por la División de McCutcheon, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; el documento de patente internacional PCT WO 03/024222.

Las formas sólidas del Compuesto 1 y cualquier otro ingrediente activo se incorporan típicamente en las presentes composiciones disolviendo el ingrediente activo en un disolvente o moliéndolo en un diluyente líquido o seco. Las soluciones, incluidos los concentrados emulsionables, se pueden preparar simplemente mezclando los ingredientes. Si el disolvente de una composición líquida destinada a usarse como un concentrado emulsionable es inmisible en agua, típicamente se añade un emulsionante para emulsionar el disolvente que contiene el activo tras la dilución con agua. Las suspensiones espesas de ingredientes activos, con diámetros de partículas de hasta 2000 μm se pueden moler en húmedo utilizando molinos de medio para obtener partículas con diámetros promedio por debajo de 3 μm . Las suspensiones espesas acuosas pueden convertirse en concentrados de suspensión finalizados (véase, por ejemplo, el documento de patente de Estados Unidos N° 3.060.084) o procesarse adicionalmente mediante secado por pulverización para formar gránulos dispersables en agua. Las formulaciones secas generalmente requieren procesos de molienda en seco, que producen diámetros medios de partícula en el rango de 2 a 10 μm . Los polvos finos se pueden preparar mezclando y moliendo (tal como con un molino de martillos o un molino de energía de fluidos). Los gránulos y pelets se pueden preparar pulverizando el material activo sobre vehículos granulares preformados o mediante técnicas de aglomeración. Véase Browning, "Agglomeration", Chemical Engineering, 4 de diciembre de 1967, páginas 147-48; Perry's Chemical Engineer's Handbook, 4ª edición, McGraw-Hill, Nueva York, 1963, páginas 8-57 y siguientes, y el documento de patente internacional WO 91/13546. Las pelets se pueden preparar como se describe en el documento de patente de Estados Unidos N° 4.172.714. Los gránulos dispersables en agua y solubles en agua se pueden preparar como se describe en los documentos de patente de Estados Unidos N° 4.144.050, 3.920.442 y el documento de patente alemán DE 3.246.493. Los comprimidos pueden prepararse como se divulga en los documentos de patente de Estados Unidos N° 5.180.587, 5.232.701 y 5.208.030. Las películas se pueden preparar como se divulga en el documento de patente de Cran Bretaña 2.095.558 y el documento de patente de Estados Unidos N° 3.299.566.

Para obtener más información sobre la técnica de la formulación, véase T. S. Woods, "The Formulator's Toolbox - Products Forms for Modern Agriculture" en Pesticide Chemistry and Bioscience, The Food-Environment Challenge, T. Brooks y T. R. Roberts, editores, Proceedings of the 9th International Congress on Pesticide Chemistry, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999, páginas 120-133. Véase también el documento de patente de Estados Unidos N° 3.235.361, columna 6, línea 16 a columna 7, línea 19 y ejemplos 10-41; el documento de patente de Estados Unidos N° 3.309.192, columna 5, línea 43 a columna 7, línea 62 y los ejemplos 8, 12, 15, 39, 41, 52, 53, 58, 132, 138-140, 162-164, 166, 167 y 169-182; el documento de patente de Estados Unidos N° 2.891.855, columna 3, línea 66 a columna 5, línea 17 y los ejemplos 1-4; Klingman, Weed Control as a Science, John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, 1961, páginas 81-96; Hance et al., Weed Control Handbook, 8ª edición, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989; y Developments in formulation technology, PJB Publications, Richmond, UK, 2000.

Los siguientes ejemplos de formulación se presentan para ilustrar adicionalmente la divulgación. Todos los porcentajes se dan en peso y todas las formulaciones se preparan usando técnicas convencionales. Sin más elaboración, se cree que un experto en la técnica que utilice las descripciones y referencias anteriores puede utilizar la presente invención en su máxima extensión.

ES 2 674 406 T3

Ejemplo de formulación A

Concentrado de alta concentración

Forma polimórfica A del compuesto 1	98,5%
aerogel de sílice	0,5%
sílice fina amorfa sintética	1,0%

Ejemplo de formulación B

Polvo humectable

Formas polimórficas A y B del Compuesto 1	65,0%
dodecilfenol polietilenglicol éter	2,0%
ligninsulfonato sódico	4,0%
silicoaluminato sódico	6,0%
montmorillonita (calcinada)	23,0%

Ejemplo de formulación C

Gránulos

Forma polimórfica A del compuesto 1	10,0%
gránulos de atapulgita (baja materia volátil, 0,71/0,30 mm; tamices USS N° 25-50)	90,0%

Ejemplo de formulación D

Pelet extruída

Forma A polimórfica del Compuesto 1	25,0%
sulfato de sodio anhidro	10,0%
ligninsulfonato de calcio bruto	5%
alquilnaftalensulfonato de sodio	1,0%
bentonita de calcio/magnesio	59,0%

5 Ejemplo de formulación E

Concentrado emulsionable

Formas polimórficas A y B del compuesto 1	10,0%
hexoleato de polioxietileno sorbitol	20,0%
éster metílico de ácidos grasos C ₆ -C ₁₀	70,0%

Ejemplo de formulación F

Microemulsión

Forma polimórfica A del Compuesto 1	5,0%
copolímero de acetato de vinilo de polivinilpirrolidona	30,0%
alquilpoliglicósido	30,0%
monooleato de glicerilo	15,0%
agua	20,0%

Ejemplo de formulación G

Tratamiento de semillas	
Forma polimórfica A del Compuesto 1	20,00%
copolímero de acetato de vinilo de polivinilpirrolidona	5,00%
cera de ácido montán	5,00%
ligninsulfonato de calcio	1,00%
copolímeros de bloques de polioxietileno/polioxipropileno	1,00%
alcohol estearílico (POE 20)	2,00%
poliorganosilano	0,20%
tinte rojo colorante	0,05%
agua	65,75%

Ejemplo de formulación H

Bastoncillo fertilizante	
Forma polimórfica A del Compuesto 1	2,50%
copolímero de pirrolidona-estireno	4,80%
triestirilfenilo 16-etoxilado	2,30%
talco	0,80%
almidón de maíz	5,00%
Fertilizante Nitrophoska® Permanente 15-9-15 de liberación lenta(BASF)	36,00%
Caolín	38,00%
agua	10,60%

La Forma polimórfica A del Compuesto 1 y las composiciones que comprenden dicho polimorfo son por lo tanto útiles agrónomicamente para proteger cultivos de campo de nematodos parásitos, y también de forma no agrónomica para proteger otros cultivos hortícolas y plantas de nematodos parásitos fitófagos. Esta utilidad incluye la protección de cultivos y otras plantas (es decir, tanto agrónomicas como no agrónomicas) que contienen material genético introducido por ingeniería genética (es decir, transgénicas) o modificado por mutagénesis para proporcionar características ventajosas. Ejemplos de tales rasgos incluyen la tolerancia a los herbicidas, resistencia a plagas fitófagas (por ejemplo, a insectos, ácaros, áfidos, arañas, nematodos, caracoles, hongos patógenos de plantas, bacterias y virus), mejora del crecimiento de las plantas, mayor tolerancia a condiciones de crecimiento adversas como temperaturas altas o bajas, humedad del suelo baja o alta y alta salinidad, mayor floración o fructificación, mayores rendimientos de cosecha, maduración más rápida, mayor calidad y/o valor nutritivo del producto cosechado, o mejores propiedades de almacenamiento o procesado de los productos cosechados. Las plantas transgénicas se pueden modificar para expresar rasgos múltiples. Ejemplos de plantas que contienen rasgos proporcionados por ingeniería genética o mutagénesis incluyen variedades de maíz, algodón, soja y patata que expresan una toxina de *Bacillus thuringiensis* insecticida tal como YIELD GARD®, KnockOut®, StarLink®, Bollgard®, Nucotn® y NewLeaf®, y variedades tolerantes a herbicidas de maíz, algodón, soja y colza, como ROUNDUP READY®, LIBERTY LINK®, IMI, STS y CLEARFIELD, así como cultivos que expresan N-acetiltransferasa (GAT) para proporcionar resistencia al herbicida de glifosato, o cultivos que contienen el gen HRA que proporciona resistencia a los herbicidas que inhiben la acetolactato sintasa (ALS). La Forma polimórfica A del Compuesto 1 y las composiciones que comprenden dicho polimorfo pueden interactuar sinérgicamente con los rasgos introducidos por ingeniería genética o modificados por mutagénesis, mejorando así la expresión fenotípica o la eficacia de los rasgos o aumentando la eficacia del control de nematodos parásitos de los presentes compuestos y composiciones. En particular, las formas sólidas del Compuesto 1 y las composiciones que comprenden dicho polimorfo pueden interactuar sinérgicamente con la expresión fenotípica de proteínas u otros productos naturales tóxicos para nematodos parásitos para proporcionar un control mayor que el aditivo de estas plagas.

Las composiciones de esta invención también pueden comprender opcionalmente nutrientes vegetales, por ejemplo, una composición fertilizante que comprende al menos un nutriente vegetal seleccionado entre nitrógeno, fósforo,

potasio, azufre, calcio, magnesio, hierro, cobre, boro, manganeso, zinc y molibdeno. Son de destacar las composiciones que comprenden al menos una composición de fertilizante que comprende al menos un nutriente vegetal seleccionado entre nitrógeno, fósforo, potasio, azufre, calcio y magnesio. Las composiciones de la presente invención que comprenden además al menos un nutriente vegetal pueden estar en forma de líquidos o sólidos. Es de destacar las formulaciones sólidas en forma de gránulos, bastoncillos o comprimidos. Las formulaciones sólidas que comprenden una composición de fertilizante se pueden preparar mezclando el compuesto o composición de la presente invención con la composición de fertilizante junto con los ingredientes de la formulación y luego preparando la formulación por métodos tales como la granulación o la extrusión. Alternativamente, las formulaciones sólidas pueden prepararse pulverizando una solución o suspensión de un compuesto o composición de la presente invención en un disolvente volátil sobre una composición fertilizante preparada previamente en forma de mezclas dimensionalmente estables, por ejemplo, gránulos, bastoncillos pequeños o comprimidos, y luego evaporando el disolvente.

La Forma polimórfica A del Compuesto 1 puede exhibir actividad contra un amplio espectro de nematodos parásitos que viven o crecen en el interior o se alimentan de plantas (por ejemplo, follaje, frutos, tallos, raíces o semillas) o animales y humanos (por ejemplo, sistemas vascular o digestivo u otros tejidos) y, por lo tanto, dañan los cultivos agronómicos en crecimiento y almacenamiento, la silvicultura, los cultivos de invernadero, las plantas ornamentales y los cultivos de vivero, o afectan la salud de los animales y los humanos. Cultivos de particular interés son los vegetales de fructificación como solanáceas y cucurbitáceas, los cultivos de plantación como el plátano y el café, los tubérculos como las patatas, las cebollas y las zanahorias y los cultivos de campo como el tabaco, el cacahuete, el algodón, la caña de azúcar y la soja.

La Forma polimórfica A del Compuesto 1 puede tener actividad en miembros de ambas clases Adenophorea y Secernentea del Phylum Nematoda, incluidos los miembros económicamente importantes de los órdenes Enoplida, Dorylaimida, Rhabditida, Strongylida, Ascarida, Oxyurida, Spirurida, Tylenchida y Aphelenchida, tales como las plagas agrícolas económicamente importantes tales como de nematodos agalladores del género *Meloidogyne*, nematodos quísticos de los géneros *Heterodera* y *Globodera*, nematodos de lesión del género *Pratylenchus*, nematodos reniformes del género *Rotylenchulus*, nematodos barrenadores del género *Radopholus*, nematodos de la picadura del género *Belonolaimus*, nematodos espirales de los géneros *Helicotylenchus* y *Scutellonema*, nematodos cítricos del género *Tylenchulus*, nematodos de raíz gruesa de los géneros *Trichodorus* y *Paratrichodorus*, nematodos de puñal del género *Xiphinema*, nematodos de acrobacias del género *Tylenchorhynchus*, nematodos aguja de los géneros *Longidorus* y *Paralongidorus*, nematodos de lanza del género *Hoplolaimus*, nematodos de anillo de la familia *Criconeematidae*, nematodos de tallo de los géneros *Ditylenchus* y *Anguina*, y nematodos foliares/de tallo de los géneros *Aphelenchoides* y *Rhadinaphelenchus*; y parásitos de salud animal y humana (es decir, lombrices de importancia económica tales como *Strongylus vulgaris* en caballos, *Toxocara canis* en perros, *Haemonchus contortus* en ovejas, *Dirofilaria immitis* en perros, etc.).

Es de destacar el uso de la Forma polimórfica A del Compuesto 1 para controlar el nematodo agallador del sur (*Meloidogyne incognita*). Los expertos en la materia apreciarán que la Forma polimórfica A del Compuesto 1 no es igualmente efectiva contra todas las etapas de crecimiento de todos los nematodos.

La Forma polimórfica A del Compuesto 1 también pueden tener actividad en los miembros del Phylum Platyhelminthes, clases Cestoda (tenias) y Trematoda (trematodos), incluyendo parásitos (es decir, trematodos y tenias económicamente importantes) que afectan la salud animal y humana (por ejemplo, *Anoplocephala perfoliata* en caballos, *Fasciola hepatica* en rumiantes, etc.).

La Forma polimórfica A del Compuesto 1 también se pueden mezclar con uno o más de otros compuestos o agentes biológicamente activos que incluyen insecticidas, fungicidas, nematicidas, bactericidas, acaricidas, herbicidas, herbicidas protectores, reguladores del crecimiento tales como inhibidores de la muda de insectos y estimulantes de enraizamiento, quimioesterilizantes, semioquímicos, repelentes, atrayentes, feromonas, estimulantes de alimentación, otros compuestos biológicamente activos o bacterias entomopatógenas, virus u hongos para formar un pesticida multicomponente que proporciona un espectro incluso más amplio de utilidad agronómica y no agronómica. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a una composición que comprende la Forma polimórfica A del Compuesto 1 y una cantidad eficaz de al menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional y puede comprender además al menos uno de los tensioactivos, diluyentes sólidos o diluyentes líquidos. Para las mezclas de la presente invención, los otros compuestos o agentes biológicamente activos se pueden formular junto con la Forma polimórfica A del Compuesto 1, para formar una premezcla, o los otros compuestos o agentes biológicamente activos se pueden formular separadamente de la Forma polimórfica A del Compuesto 1 y las dos formulaciones se combinan juntas antes de la aplicación (por ejemplo, en un tanque de pulverización) o, alternativamente, se aplican en sucesión.

Ejemplos de tales compuestos o agentes biológicamente activos con los que se pueden formular la Forma polimórfica A del Compuesto 1 son insecticidas tales como la abamectina, acefato, acequinocilo, acetamiprid, acrinatrina, amidoflomet, amitraz, avermectina, azadiractina, azinfos-metilo, bifentrina, bifenazato, bistriflurón, borato, buprofezina, cadusafos, carbaril, carbofuran, cartap, carzol, clorantraniliprol, clorfenapir, clorfluazurón, clorpirifos, clorpirifos-metilo, cromafenoazida, clofentezina, clotianidina, ciantraniliprol, ciflometofeno, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrin, gamma-cihalotrin, landa-cihalotrin, cipermetrina, alfa-cipermetrina, zeta-cipermetrina, ciromazina,

deltametrina, diafentiuon, diazinon, dieldrina, diflubenzuron, dimeflutrín, dimehipo, dimetoato, dinotefuran, diofenolan, emamectina, endosulfan, esfenvalerato, etiprol, etofenprox, etoxazol, óxido de fenbutatina, fenotiocarb, fenoxicarb, fenpropatrin, fenvalerato, fipronil, flonicamida, flubendiamida, flucitrinato, flufenerim, flufenoxuron, fluvalinato, tau-fluvalinato, fonofos, formetanato, fostiazato, halofenozida, hexaflumuron, hexitiazox, hidrametilnona, imidacloprid, indoxacarb, jabones insecticidas, isofenfos, lufenuron, malation, metaflumizona, metaldehído, metamidofos, metidation, metiodicarb, metomilo, metopreno, metoxicloro, metoflutrina, monocrotofos, metoxifenoza, nitenpyram, nitiazina, novalurón, noviflumurón, oxamil, paratión, paratión-metilo, permetrina, forato, fosalona, fosmet, fosamidón, pirimicarb, profenofos, proflutrin, propargita, protrifenbuto, pimetozina, pirafluprol, piretrina, piridaben, piridalil, pirifluquinazon, piriprol, piriproxifen, rotenona, rianodina, spinetoram, spinosad, spirodiclofen, spiromesifen, spirotetramat, sulprofos, tebufenozida, tebufenpirad, teflubenzuron, teflutrina, terbufos, tetraclorvinfos, tetramethrin, tiacloprid, tiametoxam, tiodicarb, tiosultap-sodio, tolfenpirad, tralometrina, triazamato, triclorfon, triflumuron, delta-endotoxinas de *Bacillus thuringiensis*, bacterias entomopatógenas, virus entomopatógenos y hongos entomopatógenos.

Es de destacar los insecticidas como abamectina, acetamiprid, acrinatrina, amitraz, avermectina, azadiractina, bifentrina, buprofezina, cadusafos, carbaril, cartap, clorantraniliprol, clorfenapir, clorpirifos, clotianidina, ciantraniliprol, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, gamma-cihalotrina, landa-cihalotrina, cipermetrina, alfa-cipermetrina, zeta-cipermetrina, ciromazina, deltametrina, dieldrina, dinotefuran, diofenolan, emamectina, endosulfan, esfen-valerato, etiprol, etofenprox, etoxazol, fenotiocarb, fenoxicarb, fenvalerato, fipronil, flonicamida, flubendiamida, flufenoxuron, fluvalinato, formetanato, fostiazato, hexaflumurón, hidrametilnona, imidacloprid, indoxacarb, lufenurón, metaflumizona, metiodicarb, metomilo, metopreno, metoxifenoza, nitempyram, nitiazina, novalurón, oxamil, pimetozina, piretrina, piridabén, piridalil, piriproxifen, rianodina, spinetoram, spinosad, spirodiclofen, spiromesifen, spirotetramat, tebufenozida, tetramethrin, tiacloprid, tiametoxam, tiodicarb, tiosultap-sodio, tralometrina, triazamato, triflumurón, delta-endotoxinas de *Bacillus thuringiensis*, todas las cepas de *Bacillus thuringiensis* y todas las cepas de los virus de la Polihedrosis nuclear.

Una forma de realización de agentes biológicos para mezclar con la forma polimórfica del Compuesto 1 incluye bacterias entomopatógenas tales como *Bacillus thuringiensis*, y las delta-endotoxinas encapsuladas de *Bacillus thuringiensis* tales como los bioinsecticidas MVP® y MVPII® preparados por el proceso CellCap® (CellCap®, MVP® y MVPII® son marcas comerciales de Mycogen Corporation, Indianapolis, Indiana, Estados Unidos); hongos entomopatógenos tales como el hongo verde muscardina; y virus entomopatógenos (tanto naturales como genéticamente modificados) que incluyen baculovirus, nucleopolihedrovirus (NPV) tales como el nucleopolihedrovirus *Helicoverpa zea* (HzNPV), nucleopolihedrovirus *Anagrapha falcifera* (AfNPV); y virus de granulosis (GV) tales como el virus de granulosis *Cydia pomonella* (CpGV).

De particular interés es tal combinación donde el otro ingrediente activo de control de plagas de invertebrados pertenece a una clase química diferente o tiene un sitio de acción diferente que la Forma polimórfica A del Compuesto 1. En ciertos casos, una combinación con al menos otro ingrediente activo de control de plagas de invertebrados que tiene un espectro de control similar, pero un sitio de acción diferente será particularmente ventajoso para el manejo de la resistencia. Por lo tanto, una composición de la presente invención puede comprender además al menos un ingrediente activo adicional para el control de plagas de invertebrados que tiene un espectro de control similar pero que pertenece a una clase química diferente o que tiene un sitio de acción diferente. Estos compuestos o agentes biológicamente activos adicionales incluyen los moduladores de los canales de sodio tales como bifentrina, cipermetrina, cihalotrina, landa-cihalotrina, ciflutrina, beta-ciflutrina, deltametrina, dimeflutrina, esfenvalerato, fenvalerato, indoxacarb, metoflutrina, proflutrina, piretrina y tralometrina; inhibidores de colinesterasa tales como clorpirifos, metomilo, oxamilo, tiodicarb y triazamato; neonicotinoides tales como acetamiprid, clotianidina, dinotefuran, imidacloprid, nitempiram, nitiazina, tiacloprid y tiametoxam; lactonas macrocíclicas insecticidas tales como spinetoram, spinosad, abamectina, avermectina y emamectina; antagonistas del canal de cloruro cerrado por GABA (ácido γ -aminobutírico) tales como avermectina o bloqueadores tales como etiprol y fipronil; inhibidores de la síntesis de la quitina tales como buprofezina, ciromazina, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, noviflumuron y triflumuron; imitadores de hormonas juveniles tales como diofenolan, fenoxicarb, metopreno y piriproxifen; ligandos del receptor de octopamina tales como amitraz; inhibidores de la muda y agonistas de ecdisona tales como azadiractina, metoxifenoza y tebufenozida; ligandos del receptor de rianodina tales como la rianodina, diamidas antranílicas tales como clorantraniliprol, ciantraniliprol y flubendiamida; análogos de nereistoxina tales como cartap; inhibidores del transporte de electrones mitocondriales tales como clorfenapir, hidrametilnona y piridaben; inhibidores de la biosíntesis de lípidos tales como spirodiclofen y spiromesifen; insecticidas de ciclodieno tales como dieldrina o endosulfan; piretroides; carbamatos; ureas insecticidas; y agentes biológicos que incluyen el virus nucleopolihedrovirus (NPV), miembros de *Bacillus thuringiensis*, delta-endotoxinas encapsuladas de *Bacillus thuringiensis* y otros virus insecticidas naturales o genéticamente modificados.

Otros ejemplos de compuestos biológicamente activos o agentes con los que se pueden formular la Forma polimórfica A del Compuesto 1 son: fungicidas tales como acibenzolar, aldimorfo, amisulbrom, azaconazol, azoxistrobin, benalaxil, benomil, bentiavalicarb, bentiavalicarb-isopropilo, binomial, bifenil, biteranol, blasticidin-S, mezcla de Bordeaux (sulfato de cobre tribásico), boscalid/nicobifen, bromuconazol, bupirimato, butiobio, carboxina, carpropamid, captafol, captan, carbendazim, cloroneb, clorotalonil, clozolinato, clotrimazol, oxiclورو de cobre, sales

de cobre como sulfato de cobre e hidróxido de cobre, ciazofamid, ciflunamida, cimoxanilo, ciproconazol, ciprodinil, diclofluanid, diclocimet, diclomezina, dicloran, dietofencarb, difenoconazol, dimetomorf, dimoxistrobina, diniconazol, diniconazol-M, dinocap, discostrobina, ditianon, dodemorf, dodina, econazol, etaconazol, edifenfos, epoxiconazol, etaboxam, etirimol, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fenarimol, fenbuconazol, fencaramid, fenfuram, fenhexamida, fenoxanil, fenciclonil, fenpropidina, fenpropimorf, acetato de fentina, hidróxido de fentina, ferbam, ferfurazoato, ferimon, fluazinam, fludioxonil, flumetover, fluopicolida, fluoxastrobina, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamida, flutolanil, flutriafol, folpet, foseetil-aluminio, fuberidazol, furalaxyl, furametapir, hexaconazol, himexazol, guazatina, imazalil, imibenconazol, iminoctadine, iodicarb, ipconazol, iprobenfos, iprodiona, iprovalicarb, isoconazol, isoprothiolano, kasugamicina, kresoxim-metilo, mancozeb, mandipropamid, maneb, mapanipirina, mefenoxam, mepronil, metalaxyl, metconazol, metasulfocarb, metiram, metominostrobin/fenominostrobin, mepanipirim, metrafenona, miconazol, miclobutanil, neo-asozin (metanoarsonato férrico), nuarimol, octilina, ofurace, orisastrobina, oxadixil, ácido oxolínico, oxpoconazol, oxicarboxina, paclobutrazol, penconazol, pencicuron, pentiopirad, perfurazoato, ácido fosfónico, ftalida, picobenzamid, picoxistrobina, polioxina, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, hidrocloreuro de propamocarb, propiconazol, propineb, proquinazid, proticonazol, piraclostrobina, pirazofos, pirifenox, pirimetanil, pirifenox, piroclor, piroquinol, quinconazol, quinoxifen, quinozox, siltiofam, simeconazol, espiroxamina, estreptomina, azufre, tebuconazol, tecrazeno, teclotalam, tecnazeno, tetraconazol, tiabendazol, tifulzamida, tiofanato, tiofanato-metilo, tiram, tiadinil, tolclofos-metilo, tolifluanida, triadimefon, triadimenol, triarimol, triazóxido, tridemorf, trimopramida, triciclazol, trifloxistrobina, triforina, triticonazol, uniconazol, validamicina, vinclozolina, zineb, ziram y zoxamida; nematocidas tales como aldicarb, imicafos, oxamil y fenamifos; bactericidas tales como estreptomina; acaricidas tales como amitraz, cinometionat, clorobencilato, cibexatin, dicofol, dienoclor, etoxazol, fenazaquin, óxido de fenbutatin, fenpropathrin, fenpiroximato, hexitiazox, propargita, piridaben y tebufenpirad.

En ciertos casos, las combinaciones de la Forma polimórfica A del Compuesto 1 con otros compuestos o agentes biológicamente activos (particularmente de control de plagas de invertebrados) (es decir, ingredientes activos) pueden dar como resultado un efecto mayor que el aditivo (es decir, sinérgico). Siempre es deseable reducir la cantidad de ingredientes activos liberados en el medio ambiente mientras se asegura un control efectivo de plagas. Cuando la sinergia con los ingredientes activos para el control de plagas de invertebrados ocurre a tasas de aplicación que dan niveles agrónomicamente satisfactorios de control de plagas de invertebrados, tales combinaciones pueden ser ventajosas para reducir el costo de producción del cultivo y disminuir la carga ambiental.

La Forma polimórfica A del Compuesto 1 y sus composiciones se pueden aplicar a plantas genéticamente transformadas para expresar proteínas tóxicas para plagas de invertebrados (tales como las delta-endotoxinas del *Bacillus thuringiensis*). Tal aplicación puede proporcionar un espectro más amplio de protección de plantas y ser ventajosa para la gestión de la resistencia. El efecto de los compuestos de esta invención aplicados exógenamente puede ser sinérgico con las proteínas toxinas expresadas.

Las referencias generales para estos protectores agrícolas (es decir, insecticidas, fungicidas, nematocidas, acaricidas, herbicidas y agentes biológicos) incluyen The Pesticide Manual, 13ª edición, C. D. S. Tomlin, editor, British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, Reino Unido, 2003 y The BioPesticide. Manual, 2ª edición, L. G. Copping, editor, British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, Reino Unido, 2001.

Para las formas de realización donde se usan uno o más de estos diversos compañeros de mezcla, la relación en peso de estos diversos compañeros de mezcla (en total) a una forma sólida del Compuesto 1 está típicamente entre aproximadamente 1:3000 y aproximadamente 3000:1. De importancia son las relaciones de peso entre aproximadamente 1:300 y aproximadamente 300:1 (por ejemplo, relaciones entre aproximadamente 1:30 y aproximadamente 30:1). Un experto en la técnica puede determinar fácilmente mediante experimentación sencilla las cantidades biológicamente eficaces de ingredientes activos necesarias para el espectro deseado de actividad biológica. Será evidente que la inclusión de estos componentes adicionales puede expandir el espectro de nematodos parásitos controlados más allá del espectro controlado por una forma sólida del Compuesto 1 solo.

La Tabla A enumera combinaciones específicas de la Forma polimórfica A del Compuesto 1 con otros agentes de control de plagas de invertebrados ilustrativos de las mezclas, composiciones y métodos de la presente invención e incluye formas de realización adicionales de intervalos de relación de peso para tasas de aplicación. La primera columna de la Tabla A enumera los agentes de control de invertebrados específicos (por ejemplo, "Abamectina" en la primera línea). La segunda columna de la Tabla A enumera el modo de acción (si se conoce) o la clase química de los agentes de control de plagas de invertebrados. La tercera columna de la Tabla A enumera la(s) forma(s) de intervalos de relaciones en peso para tasas a las que el agente de control de plagas de invertebrados puede aplicarse en relación con una forma sólida del Compuesto 1 (por ejemplo, "50:1 a 1:50" de abamectina con relación a una forma sólida del Compuesto 1 en peso). Así, por ejemplo, la primera línea de la Tabla A describe específicamente la combinación de la forma polimórfica del Compuesto 1 con abamectina que se puede aplicar en una relación en peso entre 50:1 a 1:50. Las líneas restantes de la Tabla A deben interpretarse de manera similar.

Tabla A

Agente de control de plagas de invertebrados	Modo de acción de la clase química	Relación de peso típica
Abamectina	lactonas macrocíclicas	50: 1 a 1: 50
Acetamiprid	neonicotinoides	150: 1 a 1: 200
Amitraz	ligandos del receptor de octopamina	200: 1 a 1: 100
Avermectina	lactonas macrocíclicas	50: 1 a 1:50
Azadiractina	agonistas de ecdisona	100: 1 a 1: 120
Beta-ciflutrina	moduladores del canal de sodio	150:1 a 1: 200
Bifentrina	moduladores del canal de sodio	100: 1 a 1:10
Buprofezina	inhibidores de la síntesis de quitina	500: 1 a 1:50
Cartap	análogos de nereistoxina	100: 1 a 1: 200
Clorantraniliprol	ligandos del receptor de rianodina	100: 1 a 1: 120
Clorfenapir	inhibidores del transporte de electrones mitocondriales	300: 1 a 1: 200
Clorpirifos	inhibidores de la colinesterasa	500: 1 a 1: 200
Clotianidin	neonicotinoides	100: 1 a 1: 400
Ciantraniliprol	ligandos del receptor de rianodina	100: 1 a 1: 120
Ciflutrina	moduladores del canal de sodio	150: 1 a 1: 200
Cihalotrina	moduladores del canal de sodio	150: 1 a 1: 200
Cipermetrina	moduladores del canal de sodio	150: 1 a 1: 200
Ciromazina	inhibidores de la síntesis de quitina	400: 1 a 1:50
Deltametrina	moduladores del canal de sodio	50: 1 a 1: 400
Dieldrina	insecticidas de ciclodieno	200: 1 a 1: 100
Dinotefuran	neonicotinoides	150: 1 a 1: 200
Diofenolan	inhibidor de la muda	150: 1 a 1: 200
Emamectina	lactonas macrocíclicas	50: 1 a 1:10
Endosulfán	insecticidas de ciclodieno	200: 1 a 1: 100
Esfenvalerato	moduladores del canal de sodio	100: 1 a 1: 400
Etiprol	bloqueadores de canales de cloruro regulados por GABA	200: 1 a 1: 100
Fenotiocarb		150: 1 a 1: 200
Fenoxicarb	imitador de la hormona juvenil	500: 1 a 1: 100
Fenvalerato	moduladores del canal de sodio	150: 1 a 1: 200
Fipronil	bloqueadores de canales de cloruro regulados por GABA	150: 1 a 1: 100
Flonicamida		200: 1 a 1: 100
Flubendiamida	ligandos de receptor de rianodina	100: 1 a 1: 120
Flufenoxuron	inhibidores de la síntesis de quitina	200: 1 a 1: 100
Hexaflumuron	inhibidores de la síntesis de quitina	300: 1 a 1:50
Hidrametilnona	inhibidores del transporte de electrones mitocondriales	150: 1 a 1: 250

Agente de control de plagas de invertebrados	Modo de acción de la clase química	Relación de peso típica
Imidacloprid	neonicotinoides	1000: 1 a 1: 1000
Indoxacarb	moduladores del canal de sodio	200: 1 a 1:50
Landa-cihalotrín	moduladores del canal de sodio	50: 1 a 1: 250
Lufenuron	inhibidores de la síntesis de quitina	500: 1 a 1: 250
Metaflumizona		200: 1 a 1: 200
Metomilo	inhibidores de colinesterasa	500: 1 a 1: 100
Metopreno	imitador de la hormona juvenil	500: 1 a 1: 100
Metoxifenoziata	agonistas de ecdisona	50: 1 a 1:50
Nitenpyram	Neonicotinoides	150: 1 a 1: 200
Nitiazina	Neonicotinoides	150: 1 a 1: 200
Novaluron	inhibidores de la síntesis de quitina	500: 1 a 1: 150
Oxamil	inhibidores de la colinesterasa	200: 1 a 1: 200
Pimetrozina		200: 1 a 1: 100
Piretrina	moduladores del canal de sodio	100: 1 a 1:10
Piridaben	inhibidores del transporte de electrones mitocondriales	200: 1 a 1: 100
Piridalil		200: 1 a 1: 100
Piriproxifen	imitador de la hormona juvenil	500: 1 a 1: 100
Rianodina	ligandos del receptor de rianodina	100: 1 a 1: 120
Spinetoram	lactonas macrocíclicas	150: 1 a 1: 100
Spinosad	lactonas macrocíclicas	500: 1 a 1:10
Spirodiclofen	inhibidores de la biosíntesis de lípidos	200: 1 a 1: 200
Spiromesifen	inhibidores de la biosíntesis de lípidos	200: 1 a 1: 200
Tebufenozida	agonistas de ecdisona	500: 1 a 1: 250
Tiacloprid	neonicotinoides	100: 1 a 1: 200
Tiametoxam	neonicotinoides	1250: 1 a 1: 1000
Tiodicarb	Inhibidores de la colinesterasa	500: 1 a 1: 400
Tiosultap-sódico		150: 1 a 1: 100
Tralometrína	moduladores del canal de sodio	150: 1 a 1: 200
Triazamato	inhibidores de la colinesterasa	250: 1 a 1: 100
Triflumuron	inhibidores de la síntesis de quitina	200: 1 a 1: 100
<i>Bacillus thuringiensis</i>	agentes biológicos	50: 1 a 1:10
Delta endotoxina de <i>Bacillus thuringiensis</i>	agentes biológicos	50: 1 a 1:10
NPV (p. ej., Gemstar)	agentes biológicos	50: 1 a 1:10

Es de destacar la composición de la presente invención en donde el al menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional se selecciona de los agentes de control de plagas de invertebrados enumerados en la Tabla A anterior.

5 Las relaciones en peso de la Forma polimórfica A del Compuesto 1 al agente adicional para el control de plagas de invertebrados están típicamente entre 1000:1 y 1:1000, con una forma de realización entre 500:1 y 1:500, estando otra forma de realización entre 250:1 y 1:200 y otra forma de realización estando entre 100:1 y 1:50.

ES 2 674 406 T3

A continuación se enumeran en la Tabla B, las formas de realización de composiciones específicas que comprenden una forma sólida del Compuesto 1 (Forma polimórfica A) y un agente adicional para el control de plagas de invertebrados.

Tabla B

Nº de mezcla	Forma Comp. 1	y	Agente de control de plagas de invertebrados	Relaciones de mezcla típicas (en peso)								
				100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-1	A	y	Abamectina	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-2	A	y	Acetamiprid	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-3	A	y	Amitraz	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-4	A	y	Avermectina	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-5	A	y	Azadiractina	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-5a	A	y	Bensultap	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-6	A	y	Beta-ciflutrina	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-7	A	y	Bifentrina	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-8	A	y	Buprofezina	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-9	A	y	Cartap	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-10	A	y	Clorantraniliprol	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-11	A	y	Clorfenapir	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-12	A	y	Clorpirifos	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-13	A	y	Clotianidin	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-14	A	y	Ciantraniliprol	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-15	A	y	Ciflutrina	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-16	A	y	Cialotrina	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-17	A	y	Cipermetrina	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1:100
B-18	A	y	Ciromazina	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-19	A	y	Deltametrina	100:1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1: 10	1:100
B-20	A	y	Dieldrina	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1: 10	1: 100
B-21	A	y	Dinotefuran	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-22	A	y	Diofenolan	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-23	A	y	Emamectina	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-24	A	y	Endosulfan	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-25	A	y	Esfenvalerato	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-26	A	y	Etiprol	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-27	A	y	Fenotiocarb	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-28	A	y	Fenoxicarb	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-29	A	y	Fenvalerato	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-30	A	y	Fipronil	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-31	A	y	Flonicamida	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-32	A	y	Flubendiamida	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-33	A	y	Flufenoxuron	100:1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1: 10	1:100

ES 2 674 406 T3

Nº de mezcla	Forma Comp. 1	y	Agente de control de plagas de invertebrados	Relaciones de mezcla típicas (en peso)								
				100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-34	A	y	Hexaflumuron	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-35	A	e	Hidrametilnona	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-36	A	e	Imidacloprid	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-37	A	e	Indoxacarb	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-38	A	y	Landa-cihalotrín	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1:5	1: 10	1: 100
B-39	A	y	Lufenuron	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-40	A	y	Metaflumizona	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-41	A	y	Metomilo	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-42	A	y	Metopreno	100: 1	10:1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-43	A	y	Metoxifenzida	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-44	A	y	Nitenpyram	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-45	A	y	Nitiazina	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-46	A	y	Novaluron	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-47	A	y	Oxamil	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-48	A	y	Fosmet	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-49	A	y	Pimetrozina	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-50	A	y	Piretrina	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-51	A	y	Piridaben	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-52	A	y	Piridail	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-53	A	y	Piriproxifen	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-54	A	y	Rianodina	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-55	A	y	Spinetoram	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-56	A	y	Spinosad	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-57	A	y	Spirodiclofen	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-58	A	y	Spiromesifen	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-59	A	y	Spirotetramat	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-59a	A	y	Sulfoxaflor	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-60	A	y	Tebufenozida	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-60a	A	y	Teflutrina	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-61	A	y	Tiacloprid	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-62	A	y	Tiametoxam	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-63	A	y	Tiodicarb	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-64	A	y	Tiosultap-sodio	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-65	A	y	Tolfenpirad	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-66	A	y	Tralometrina	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-67	A	y	Triazamato	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-68	A	y	Triflumuron	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
B-69	A	y	<i>Bacillus thuringiensis</i>	100:1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1: 10	1:100

ES 2 674 406 T3

Nº de mezcla	Forma Comp. 1	y	Agente de control de plagas de invertebrados	Relaciones de mezcla típicas (en peso)								
				100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1: 10	1: 100
B-70	A	y	delta-endotoxina de <i>Bacillus thuringiensis</i>	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1: 10	1: 100
B-71	A	y	NPV (por ejemplo Gemstar)	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1: 10	1: 100

A continuación se enumeran en la Tabla C las formas de realización de composiciones específicas que comprenden una forma sólida del Compuesto 1 (Forma A polimórfica) y un fungicida adicional.

Tabla C

Nº de mezcla	Forma Comp. 1	y	Fungicida	Relaciones de mezcla típicas (en peso)								
				100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1: 10	1: 100
C-1	A	y	Probenazol	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
C-2	A	y	Tiadinil	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
C-3	A	e	Isotianil	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
C-4	A	y	Piroquilon	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
C-5	A	y	Metominostrobin	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1:100
C-6	A	y	Flutolanil	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1:100
C-7	A	y	Validamicina	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
C-8	A	y	Furametapir	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
C-9	A	y	Pencicuron	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1:100
C-10	A	y	Simeconazol	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
C-11	A	y	Orisastrobina	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
C-12	A	y	Trifloxistrobina	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1:100
C-13	A	e	Isoprotiolano	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
C-14	A	y	Azoxistrobina	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1:100
C-15	A	y	Triciclazol	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
C-16	A	y	Hexaconazol	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1:100
C-17	A	y	difenoconazol	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
C-18	A	y	Ciproconazol	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
C-19	A	y	Propiconazol	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
C-20	A	y	Fenoxanil	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1:100
C-21	A	y	Ferimzona	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
C-22	A	y	Ftalida	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
C-23	A	y	Asugamicina	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
C-24	A	y	Picoxistrobina	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
C-25	A	y	Pentiopirad	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
C-26	A	y	Famoxadona	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
C-27	A	y	Cimoxanilo	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
C-28	A	y	Proquinazid	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100
C-29	A	y	Flusilazol	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1:100

Nº de mezcla	Forma y Comp. 1	Fungicida	Relaciones de mezcla típicas (en peso)									
			100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100	
C-30	A y	Mancozeb	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100	
C-31	A y	Hidróxido de cobre	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100	
C-32	A y	Fluopiram	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100	
C-33	A y	(a)	100: 1	10: 1	5: 1	2: 1	1: 1	1: 2	1: 5	1:10	1: 100	

(a) 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona

Los nematodos parásitos se controlan en aplicaciones agronómicas y no agronómicas mediante la aplicación de la Forma polimórfica A del Compuesto 1, típicamente en forma de una composición, en una cantidad biológicamente eficaz, al ambiente de las plagas, incluido el locus de infestación agronómico y/o no agronómico, al área a proteger, o directamente a las plagas a controlar.

5 Por lo tanto, la presente invención comprende un método para controlar un nematodo parásito en aplicaciones agronómicas y/o no agronómicas, que comprende poner en contacto el nematodo parásito o su entorno con una cantidad biológicamente eficaz de la Forma polimórfica A del Compuesto 1 o con una composición que comprende al menos uno de dichos compuestos o una composición que comprende al menos uno de tales compuestos y al menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional. Ejemplos de composiciones adecuadas que comprenden la Forma polimórfica A del Compuesto 1 y al menos un compuesto o agente biológicamente activo adicional incluyen composiciones granulares en donde el compuesto activo adicional está presente en el mismo gránulo que el compuesto de la invención o en gránulos separados de los del compuesto de la invención.

15 Para lograr el contacto con la Forma polimórfica A del Compuesto 1 o composición de la invención para proteger un cultivo de campo de nematodos parásitos, la Forma polimórfica A del Compuesto 1 o composición se aplica típicamente a la semilla del cultivo antes de la siembra, al follaje (por ejemplo, hojas, tallos, flores, frutos) de las plantas de cultivo, o al suelo u otro medio de crecimiento antes o después de plantar el cultivo.

20 Una forma de realización de un método de contacto es mediante pulverización. Alternativamente, una composición granular que comprende un compuesto de la invención se puede aplicar al follaje de la planta o al suelo. La Forma polimórfica A del Compuesto 1 también puede administrarse eficazmente a través de la absorción de las plantas poniendo en contacto la planta con una composición que comprende un compuesto de esta invención aplicado como un empapado de una formulación líquida, una formulación granular en el suelo, un tratamiento de caja de vivero o un baño de trasplantes. Es de destacar una composición de la presente invención en forma de una formulación líquida para empapar el suelo. También es de destacar un método para controlar un nematodo parásito que comprende poner en contacto el nematodo parásito o su entorno con una cantidad biológicamente eficaz de la Forma polimórfica A del Compuesto 1 o con una composición que comprende una cantidad biológicamente eficaz de la Forma polimórfica A del Compuesto 1. Es de destacar además el método en donde el medio ambiente es el suelo y la composición se aplica al suelo como una formulación de empapado del suelo. Es de destacar además que la Forma polimórfica A del Compuesto 1 también es eficaz como una aplicación localizada al lugar de infestación. Otros métodos de contacto incluyen la aplicación de la Forma polimórfica A del Compuesto 1 o una composición de la invención mediante pulverizaciones directas y residuales, aerosoles, geles, recubrimientos de semillas, microencapsulaciones, absorción sistémica, cebos, etiquetas de oreja, bolos, nebulizadores, fumigantes, aerosoles, polvos finos y muchos otros. Una forma de realización de un método de contacto implica un gránulo, bastoncillo o comprimido de fertilizante dimensionalmente estable que comprende la Forma polimórfica A del Compuesto 1 o composición de la invención. La Forma polimórfica A del Compuesto 1 también se puede impregnar en materiales para fabricar dispositivos de control de invertebrados (por ejemplo, redes para insectos).

35 La Forma polimórfica A del Compuesto 1 también es útil en el tratamiento de semillas para proteger las semillas de los nematodos parásitos. En el contexto de la presente divulgación y reivindicaciones, tratar una semilla significa poner en contacto la semilla con una cantidad biológicamente eficaz de la Forma polimórfica A del Compuesto 1 que se formula típicamente como una composición de la invención. Este tratamiento de la semilla protege la semilla de las plagas de invertebrados del suelo y, en general, también puede proteger las raíces y otras partes de la planta en contacto con el suelo de las plántulas que se desarrollan a partir de la semilla en germinación. El tratamiento de semillas también puede proporcionar protección del follaje mediante la translocación del Compuesto 1 o un segundo ingrediente activo dentro de la planta en desarrollo. Los tratamientos de semillas pueden aplicarse a todo tipo de semillas, incluidas aquellas a partir de las cuales germinarán plantas genéticamente transformadas para expresar rasgos especializados. Ejemplos representativos de plantas genéticamente transformadas incluyen aquellas que expresan proteínas tóxicas para nematodos parásitos, tales como la toxina del *Bacillus thuringiensis* o aquellas que expresan resistencia a herbicidas tales como la glifosato acetiltransferasa, que proporciona resistencia al glifosato. Los tratamientos de semillas con la Forma polimórfica A del Compuesto 1 también pueden aumentar el vigor de las plantas que crezcan a partir de la semilla.

Un método de tratamiento de las semillas es rociar o espolvorear la semilla con la Forma polimórfica A del Compuesto 1 (es decir, como una composición formulada) antes de sembrar las semillas. Las composiciones formuladas para el tratamiento de semillas generalmente comprenden un agente formador de película o agente adhesivo. Por lo tanto, típicamente, una composición de revestimiento de semillas de la presente invención comprende una cantidad biológicamente eficaz de la Forma polimórfica A del Compuesto 1 y un agente formador de película o agente adhesivo. Las semillas pueden ser recubiertas por pulverización de un concentrado de suspensión fluida directamente en un lecho de semillas volteadoras y después secado de las semillas. Alternativamente, se pueden pulverizar sobre la semilla otros tipos de formulaciones tales como polvos humedecidos, soluciones, suspoemulsiones, concentrados emulsionables y emulsiones en agua. Este proceso es particularmente útil para aplicar recubrimientos de película a las semillas. Diversas máquinas y procesos de recubrimiento están disponibles para un experto en la técnica. Los procesos adecuados incluyen los enumerados en P. Kusters et al., *Seed Treatment: Progress and Prospects*, 1994 BCPC Monograph N.º. 57, y las referencias enumeradas en este documento.

La Forma polimórfica A del Compuesto 1 y sus composiciones, tanto solas como en combinación con otros insecticidas, nematocidas y fungicidas, son particularmente útiles en el tratamiento de semillas para cultivos que incluyen, pero no se limitan al, maíz, soja, algodón, cereales (por ejemplo, trigo, avena, cebada, centeno y arroz), patatas, verduras y colza.

Otros insecticidas o nematocidas con los que se pueden formular la Forma A polimórfica del Compuesto 1 para proporcionar mezclas útiles en el tratamiento de semillas incluyen, la abamectina, acetamiprid, acrinatrina, amitraz, avermectina, azadiractina, bensultap, bifentrina, buprofezina, cadusafos, carbaril, carbofuran, cartap, clorantraniliprol, clorfenapir, clorpirifos, clotianidina, ciantraniliprol, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrin, gamma-cihalotrin, landa-cihalotrin, cipermetrina, alfa-cipermetrina, zeta-cipermetrina, ciromazina, deltametrina, dieldrina, dinotefuran, diofenolan, emamectina, endosulfan, esfenvalerato, etiprol, etofenprox, etoxazol, fenotiocarb, fenoxicarb, fenvalerato, fipronil, flonicamida, flubendiamida, flufenoxuron, fluvalinato, formetanato, fostiazato, hexaflumuron, hidrametilnona, imidacloprid, indoxacarb, lufenuron, metaflumizona, metiocarb, metomilo, metopreno, metoxifenoza, nitenpyram, nitiazina, novaluron, oxamil, pimetrozina, piretrina, piridaben, piridalil, piriproxifen, rianodina, spinetoram, spinosad, spirotetramat, sulfoxaflor, tebufenoza, tetramethrin, tiacloprid, tiametoxam, tiodicarb, tiosultap-sodio, tralometrina, triazamato, triflumuron, delta-endotoxinas del *Bacillus thuringiensis*, todas las cepas del *Bacillus thuringiensis* y todas las cepas de los virus de polihedrosis nuclear.

Los fungicidas con los que se pueden formular la Forma polimórfica A del Compuesto 1 para proporcionar mezclas útiles en el tratamiento de semillas incluyen, amisulbrom, azoxistrobin, boscalid, carbendazim, carboxin, cimoxanilo, ciproconazol, difenoconazol, dimetomorf, fluazinam, fludioxonil, fluquinconazol, fluopicolida, fluoxastrobina, flutriafol, fluxapiroxad, ipconazol, iprodiona, metalaxil, mephenoxam, metconazol, miclobutanil, paclobutrazol, penflufeno, picoxistrobina, prothioconazol, piraclostrobina, sedaxano, siltiofam, tebuconazol, tiabendazol, tiofanato-metilo, tiram, trifloxistrobina y triticonazol.

Las composiciones que comprenden la Forma polimórfica A del Compuesto 1 útiles para el tratamiento de semillas pueden comprender además bacterias y hongos que tienen la capacidad de proporcionar protección contra los efectos nocivos de hongos o bacterias patógenas de plantas y/o animales nacidos en el suelo tales como los nematodos. Las bacterias que exhiben propiedades nematocidas pueden incluir, el *Bacillus firmus*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis* y *Pasteuria penetrans*. Una cepa de *Bacillus firmus* adecuada es la cepa CNCM I-1582 (GB-126) que está comercialmente disponible como BioNem™. Una cepa de *Bacillus cereus* adecuada es la cepa NCMM I-1592. Ambas cepas de *Bacillus* se describen en el documento de patente de Estados Unidos 6.406.690. Otras bacterias adecuadas que exhiben actividad nematocida son *B. amyloliquefaciens* IN937a y *B. subtilis* cepa GB03. Las bacterias que exhiben propiedades fungicidas pueden incluir, la cepa GB34 de *B. pumilus*. Las especies fúngicas que exhiben propiedades nematocidas pueden incluir, pero no se limitan a, *Myrothecium verrucaria*, *Paecilomyces lilacinus* y *Purpureocillium lilacinum*.

Los tratamientos con semillas también pueden incluir uno o más agentes nematocidas de origen natural, como la proteína elicitora llamada harpin que se aísla de ciertos patógenos de bacterias de plantas, tales como la *Erwinia amylovora*. Un ejemplo es la tecnología de tratamiento de semillas Harpin-N-Tek disponible como N-Hibit™ Gold CST.

Los tratamientos de semillas también pueden incluir una o más especies de bacterias noduladoras de raíz de legumbre, tales como la bacteria microbiana fijadora de nitrógeno *Bradyrhizobium japonicum*. Estos inoculantes pueden incluir opcionalmente uno o más lipo-citooligosacáridos (LCOs), que son factores de nodulación (Nod) producidos por bacterias rhizobia durante el inicio de la formación de nódulos en las raíces de las leguminosas. Por ejemplo, la tecnología de tratamiento de semillas de la marca Optimize® incorpora LCO Promoter Technology™ en combinación con un inoculante.

Los tratamientos de semillas también pueden incluir una o más isoflavonas que pueden aumentar el nivel de colonización de la raíz por hongos micorrízicos. Los hongos micorrízicos mejoran el crecimiento de las plantas mejorando la absorción de nutrientes por la raíz, tales como agua, sulfatos, nitratos, fosfatos y metales. Ejemplos de isoflavonas incluyen, entre otros, genisteína, biocanina A, formononetina, daidzeína, gliciteína, hesperetina,

naringenina y pratenseína. Formononetina está disponible como ingrediente activo en productos inoculantes de micorrizas como PHC Colonize® AG.

5 Los tratamientos de semillas también pueden incluir uno o más activadores de plantas que inducen resistencia sistémica adquirida en las plantas después del contacto con un patógeno. Un ejemplo de un activador de planta que induce tales mecanismos de protección es el acibenzolar-S-metilo.

10 La semilla tratada comprende típicamente la forma polimórfica A del Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente 0,1 g a 1 kg por 100 kg de semilla (es decir, de aproximadamente 0,0001 a 1% en peso de la semilla antes del tratamiento). Una suspensión que fluye formulada para el tratamiento de semillas típicamente comprende de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 70% del ingrediente activo, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 30% de un adhesivo formador de película, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20% de un agente dispersante, de 0 a aproximadamente 5% de un espesante, de 0 a aproximadamente 5% de un pigmento y/o colorante, de 0 a aproximadamente 2% de un agente antiespumante, de 0 a aproximadamente 1% de un conservante, y de 0 a aproximadamente 75% de un diluyente líquido volátil.

15 La Forma polimórfica A del Compuesto 1 también es adecuada para el tratamiento del material de propagación de plantas que no sea semillas, tales como frutas, tubérculos o plántulas de plantas. El material de propagación se puede tratar con los compuestos antes de plantarlo, o los compuestos se pueden aplicar al sitio de plantación cuando se planta el material de propagación.

20 Para aplicaciones agronómicas, la tasa de aplicación requerida para un control efectivo (es decir, la "cantidad biológicamente efectiva") dependerá de factores tales como las especies de nematodos a controlar, el ciclo de vida del nematodo, la etapa de vida, su tamaño, ubicación, época del año, cultivo o animal anfitrión, comportamiento de alimentación, comportamiento de apareamiento, humedad ambiental, y temperatura. En circunstancias normales, tasas de aplicación de aproximadamente 0,01 a 2 kg de ingredientes activos por hectárea son suficientes para controlar los nematodos en los ecosistemas agronómicos, pero tan poco como 0,0001 kg/hectárea puede ser suficiente o puede requerirse tanto como 8 kg/hectárea. Para aplicaciones no agronómicas, las tasas de uso efectivas variarán de aproximadamente 1,0 a 50 mg/metro cuadrado, pero tan solo 0,1 mg/metro cuadrado pueden ser suficientes o pueden requerirse hasta 150 mg/metro cuadrado. Un experto en la materia puede determinar fácilmente la cantidad biológicamente efectiva necesaria para el nivel deseado de control de nematodos parásitos.

REIVINDICACIONES

1. Un polimorfo de 8-cloro-*N*-[(2-cloro-5-metoxifenil)sulfonil]-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida designado como Forma A caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de Cu(K α) en polvo a temperatura ambiente que tiene al menos las posiciones de reflexión 2 Θ

2 Θ	2 Θ
30,367	25,973
29,131	25,604
27,995	24,285
27,611	23,582
26,49	19,789

5 2. Un polimorfo de 8-cloro-*N*-[(2-cloro-5-metoxifenil)sulfonil]-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida como un solvato de 1 a 1 con tolueno designado Forma TS caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de Cu(K α) en polvo a temperatura ambiente que tiene al menos las posiciones de reflexión 2 Θ

2 Θ	2 Θ
28,913	22,429
26,942	20,325
25,672	19,053
24,451	18,603
23,316	12,871

10 3. Un método para preparar la Forma polimórfica A de la reivindicación 1, que comprende formar una suspensión con un disolvente de una o más formas sólidas de 8-cloro-*N*-[(2-cloro-5-metoxifenil)sulfonil]-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida seleccionadas del grupo de Formas B, C, D, solvatos, formas amorfas y mezclas de cualquiera de los anteriores con la Forma A y manteniendo la suspensión mientras que las formas sólidas de 8-cloro-*N*-[(2-cloro-5-metoxifenil)sulfonil]-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida se convierten en la Forma polimórfica A; en donde el disolvente comprende agua, un alcano C₅-C₈, un alcohol C₁-C₄ o una cetona C₃-C₄.

15 4. El método de la reivindicación 3, en donde las formas sólidas de 8-cloro-*N*-[(2-cloro-5-metoxifenil)sulfonil]-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida comprenden una mezcla de Formas polimórficas A y B.

5. El método de la reivindicación 3 o 4, en donde la suspensión se calienta a una temperatura entre 30°C y el punto de ebullición del disolvente y se agita.

6. El método de la reivindicación 3 o 4, en donde la suspensión se agita.

20 7. El método de la reivindicación 3, en donde el disolvente comprende agua o metanol.

8. Un método para preparar la Forma polimórfica A de la reivindicación 1 que comprende,

25 (A) poner en contacto el cloruro de 8-cloro-6-trifluorometil-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carbonilo o una sal del mismo y 2-cloro-5-metoxibencenosulfonamida en presencia de un primer disolvente para formar una mezcla de reacción que contiene una forma sólida intermedia de 8-cloro-*N*-[(2-cloro-5-metoxifenil)sulfonil]-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida,

(B) separar la forma sólida intermedia de 8-cloro-*N*-[(2-cloro-5-metoxifenil)sulfonil]-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida, y

30 (C) poner en contacto la forma sólida intermedia de 8-cloro-*N*-[(2-cloro-5-metoxifenil)sulfonil]-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida con un segundo disolvente, opcionalmente calentado a una temperatura entre 30°C y el punto de ebullición del segundo disolvente, para convertir la forma sólida intermedia en la Forma polimórfica A de la reivindicación 1;

en donde

el primer disolvente comprende una mezcla de tolueno con acetato de etilo y

el segundo disolvente comprende agua, metanol, acetone o *n*-heptano.

9. El método de la reivindicación 8, en donde la forma sólida intermedia de 8-cloro-*N*-[(2-cloro-5-metoxifenil)sulfonil]-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida es un solvato.

5 10. El método de la reivindicación 9, en donde la forma sólida intermedia de 8-cloro-*N*-[(2-cloro-5-metoxifenil)sulfonil]-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida es un solvato con tolueno.

11. El método de la reivindicación 8, en donde la forma sólida intermedia de 8-cloro-*N*-[(2-cloro-5-metoxifenil)sulfonil]-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida es un polimorfo no solvatado o una mezcla de polimorfos no solvatados.

10 12. Una composición nematocida que comprende (a) la Forma polimórfica A de la reivindicación 1 y (b) al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos, diluyentes sólidos y vehículos líquidos.

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

15 14. La composición nematocida de la reivindicación 13, en donde el componente (b) se selecciona de: abamectina, acetamiprid, acrinatrina, amitraz, avermectina, azadiractina, bifentrina, buprofezina, carbaril, cartap, clorantraniliprol, clorfenapir, clorpirifos, clotianidina, ciantraniliprol, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrin, gamma-cihalotrin, landa-cihalotrin, cipermetrina, alfa-cipermetrina, zeta-cipermetrina, ciomazina, deltametrina, dieldrina, dinotefuran, diofenolan, emamectina, endosulfan, esfenvalerato, etiprol, etofenprox, etoxazol, fenotiocarb, fenoxicarb, fenvalerato, fipronil, flonicamida, flubendiamida, flufenoxuron, fluvalinato, formetanato, hexaflumuron, hidrametilnona, imidacloprid, indoxacarb, lufenuron, metaflumizona, metiodicarb, metomilo, metopreno, metoxifenoazida, nitenpyram, nitiazina, novaluron, oxamil, pimetozina, piretrina, piridaben, piridalil, piriproxifen, rianodina, spinetoram, spinosad, spiroadiclofen, spiromesifen, spirotetramat, tebufenozida, tetramethrin, tiacloprid, tiametoxam, tiodicarb, tiosultap-sodio, tralometrina, triazamato, triflumezopirin, triflumuron, todas las cepas del *Bacillus thuringiensis* y todas las cepas de los virus de polihedrosis nuclear.

25 15. Un método para proteger una planta de nematodos que comprende aplicar a la planta, o porción, o semilla de la misma, o al medio de crecimiento de la planta, una cantidad eficaz nematocídica de 8-cloro-*N*-[(2-cloro-5-metoxifenil)sulfonil]-6-(trifluorometil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-carboxamida que comprende la Forma polimórfica A de la reivindicación 1.

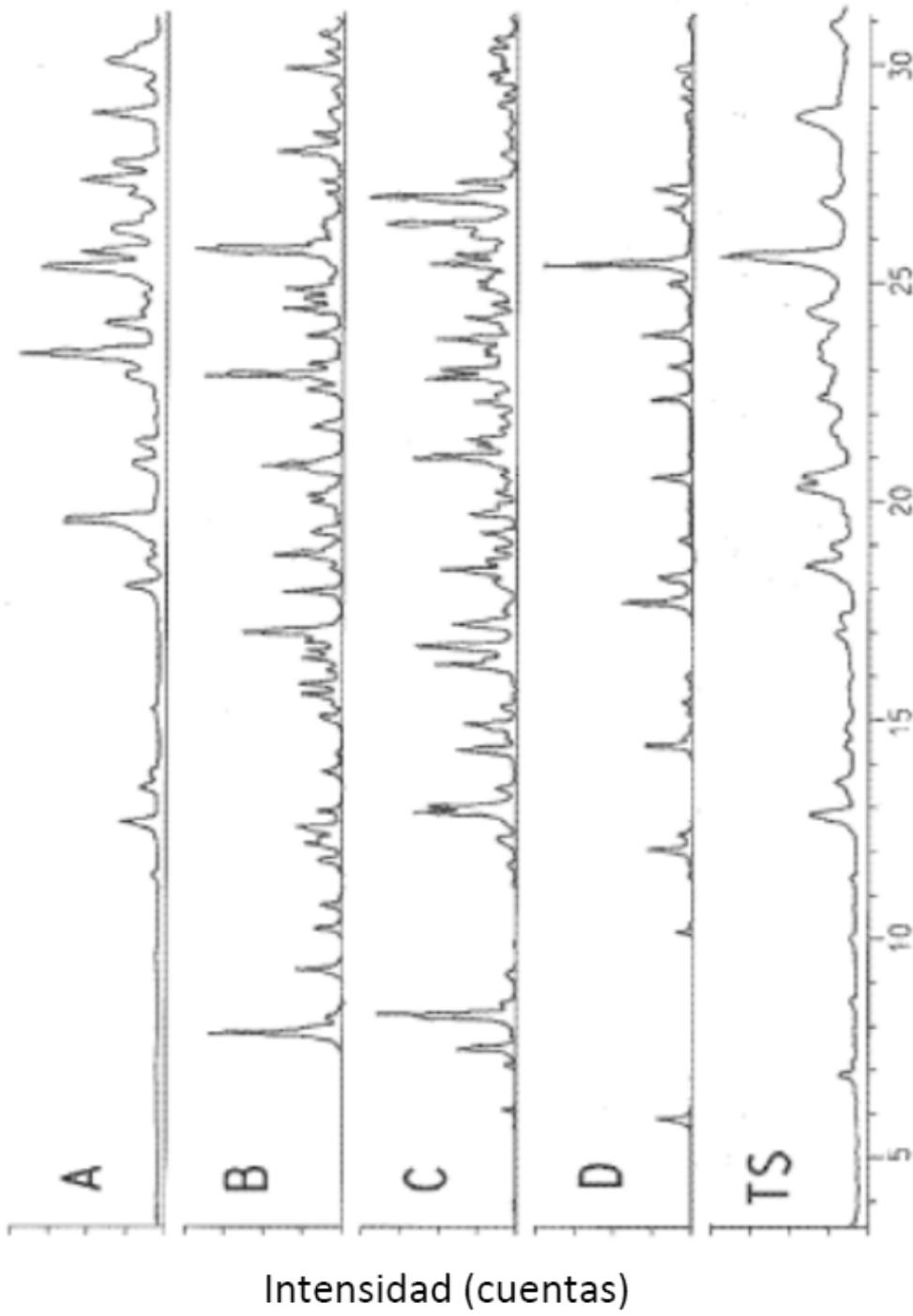


FIG. 1 2θ Dos-teta (grados)