



Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-151121-00000-0000

Fecha: 2011-11-08 16:46:34
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 357

Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 358

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO FORMAS SOLIDAS DE UNA AMIDA AZOCICLICA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

DOMICILIO WILMINGTON, DELAWARE 19898, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

22. BOGOTÁ, D.C., Noviembre 08, 2011

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: E. I. du Pont de Nemours and Company

Dirección: 1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898,
Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 6341500

Fax: 3762211

E-Mail: office.bogota@bakermckenzie.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 Usaquén TP 20281

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: HANAGAN, Mary, Ann; OBERHOLZER, Matthew, Richard; PASTERIS, Robert, James; SHAPIRO, Rafael

Dirección: 108 Country Flower Road Newark, Delaware 19711 (US); 101 Stonecrop Road Wilmington, Delaware 19810 (US); 842 Colorado Drive Newark, Delaware 19713 (US); 1415 Fresno Road Wilmington, Delaware 19803 (US) Respectivamente

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

5

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/031546

Fecha 19-04-2010

Publicación Internacional No. WO2010/123791

Fecha 28-10-2010

6

Título (54) FORMAS SÓLIDAS DE UNA AMIDA AZOCÍCLICA

7

Clasificación Internacional (51) C07D 417/14; A01N 43/80

8

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

22-04-2009

08-03-2010

(31) Número de Solicitud

61/171,573

61/311,512

9

Comprobante de pago No.

11-104079 - 11-0079919 - 11-0098110 - 11-0098159

Fecha 24-10-11 - 18-08-11 - 05-10-11

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos

11

FIGURA CARATERISTICA

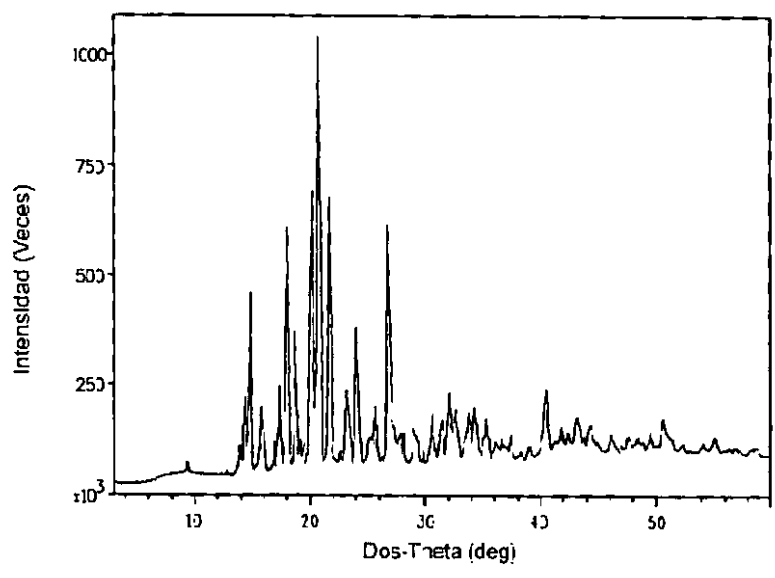


FIG. 2

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

FIRMA: 

C.C. 79.143.366 de Usaquén T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 104079

Bogotá D.C., Octubre 24 de 2011 - 16:26:54

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	410784006	24/10/2011	109.520.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: *QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja-Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-151121- -00000-0000

Fecha: 2011-11-08 16:46:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 357

Fecha: 2011-11-08 16:46:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 358

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 24 de 2011 - 16:27:12

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0079919
		Bogotá D.C., Agosto 18 de 2011 - 16:59:22

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	R. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411692035	17/08/2011	82.279.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LUNDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	2.000.00 2.000.00
			\$2.000.00
			=====

SON: **DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-151121- -00000-0000
Fecha: 2011-11-08 16:46:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 357
Fecha: 2011-11-08 16:46:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 358

2011/0165

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0098110

Bogotá D.C., Octubre 05 de 2011 - 17:08:26

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE

NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	412134424	04/10/2011	79.821.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-151121- -00000-0000

Fecha: 2011-11-08 16:46:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 357

Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 358

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Octubre 5 de 2011 - 17:08:48

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0098159

Bogotá D.C., Octubre 05 de 2011 - 17:08:26

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE

NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	412134424	04/10/2011	79.821.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SIGNOS DISTINTIVOS	160.000.00	160.000.00
				\$160.000.00

SON: CIENTO SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-151121- -00000-0000

Fecha: 2011-11-08 16:46:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 357

Fecha: 2011-11-08 16:46:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 357

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 5 de 2011 - 17:08:50

C

O

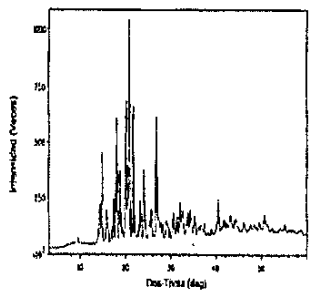
●

O

●

C

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS	
Industria y Comercio		SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional: C07D 417/14; A01N 43/80			
(71) Solicitante(s): E. I. du Pont de Nemours and Company			
(72) Inventor(es): HANAGAN, Mary, Ann; OBERHOLZER, Matthew, Richard; PASTERIS, Robert, James; SHAPIRO, Rafael			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais
	61/171,573	22-04-2009	US
	61/311,512	08-03-2010	US
(85) Fecha inicio fase nacional: 22-11-2011		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 28-10-2010	
Fecha de presentación de la solicitud: 19-04-2010		N° publicación: WO2010/123791	
No. de solicitud: PCT/US2010/031546			
(54) Titulo: FORMAS SÓLIDAS DE UNA AMIDA AZOCÍCLICA			

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION <u> </u> PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD <u> </u> DISEÑO INDUSTRIAL <u> </u>		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMATICO	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:		 FIG. 2	
(51) Clasificación Internacional: C07D 417/14; A01N 43/80			
(71) Solicitante(s) E. I. du Pont de Nemours and Company			
(72) Inventor(es): HANAGAN, Mary, Ann; OBERHOLZER, Matthew, Richard; PASTERIS, Robert, James; SHAPIRO, Rafael			
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/171,573	22-04-2009	US
	61/311,512	08-03-2010	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 22-11-2011		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 28-10-2010	
Fecha de presentación de la solicitud: 19-04-2010		No. Publicación: WO2010/123791	
No. de solicitud: PCT/US2010/031546			
(54) Título: FORMAS SÓLIDAS DE UNA AMIDA AZOCÍCLICA			
(57) Resumen: Se describen formas sólidas de 1-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolilo]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona (Compuesto 1). Se describen métodos para la preparación de las formas sólidas del Compuesto 1 y para la conversión de una forma sólida del Compuesto 1 en otra.			

CONTINUA AL RESPALDO ...

Se describen las composiciones fungicidas que comprenden una cantidad con eficacia fungicida de una forma sólida del Compuesto 1 y por lo menos un componente adicional seleccionado del grupo formado por surfactantes, diluyentes sólidos y portadores líquidos. También se describen las composiciones que comprenden una mezcla de una forma sólida del Compuesto 1 y por lo menos otro fungicida o insecticida.

Además, se describen los métodos para controlar las enfermedades vegetales provocadas por los patógenos vegetales fungicidas, este método comprende aplicar a una planta o porción de éste, o a una semilla de la planta, una cantidad con eficacia fungicida de una forma sólida del Compuesto 1.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 417/14; A01N 43/80	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) E. I. du Pont de Nemours and Company	
(30) Prioridad	(31) No. 61/171,573 61/311,512	32) Fecha 22-04-2009 08-03-2010	(33) País US US
		(72) Inventor(es) HANAGAN, Mary, Ann; OBERHOLZER, Matthew, Richard; PASTERIS, Robert, James; SHAPIRO, Rafael	
		(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 22-11-2011		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 28-10-2010	
Fecha de presentación de la solicitud: 19-04-2010		N° publicación: WO2010/123791	
No. de solicitud PCT/US2010/031546			
(54) Título: FORMAS SÓLIDAS DE UNA AMIDA AZOCÍCLICA			

RESUMEN:

Se describen formas sólidas de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolilo]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona (Compuesto 1). Se describen métodos para la preparación de las formas sólidas del Compuesto 1 y para la conversión de una forma sólida del Compuesto 1 en otra.

Se describen las composiciones fungicidas que comprenden una cantidad con eficacia fungicida de una forma sólida del Compuesto 1 y por lo menos un componente adicional seleccionado del grupo formado por surfactantes, diluyentes sólidos y portadores líquidos. También se describen las composiciones que comprenden una mezcla de una forma sólida del Compuesto 1 y por lo menos otro fungicida o insecticida.

Además, se describen los métodos para controlar las enfermedades vegetales provocadas por los patógenos vegetales fungicidas, este método comprende aplicar a una planta o porción de éste, o a una semilla de la planta, una cantidad con eficacia fungicida de una forma sólida del Compuesto 1.

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

LETT, Renne, M.
E. I. du Pont de Nemours and Company
Legal Patent Records Center
4417 Lancaster Pike
Wilmington, Delaware 19805
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 24 June 2010 (24.06.2010)
Applicant's or agent's file reference BA9456PCT
International application No. PCT/US2010/031546

IMPORTANT NOTIFICATION
International filing date (day/month/year) 19 April 2010 (19.04.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☐ the applicant	☐ the inventor	☒ the agent
☐ the common representative		
Name and Address LETT, Renne, M. 4 Auspice Circle Newark, Delaware 19711 United States of America	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No. (302) 366-5900	
	Facsimile No. 302-355-4001	
	E-mail address pct-legal@usa.dupont.com	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☒ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address LETT, Renne, M. E. I. du Pont de Nemours and Company Legal Patent Records Center 4417 Lancaster Pike Wilmington, Delaware 19805 United States of America	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No. (302) 366-5900	
	Facsimile No. 302-355-4001	
	E-mail address pct-legal@usa.dupont.com	
	☒ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☒ the International Searching Authority	☐ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Vigne Frederic
Facsimile No. +41 22 338 89 95	e-mail pt04.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 04

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
28 October 2010 (28.10.2010)(10) International Publication Number
WO 2010/123791 A1(51) International Patent Classification:
C07D 417/14 (2006.01) A01N 43/80 (2006.01)

(74) Agent: LETT, Renne, M.; E. I. du Pont de Nemours and Company, Legal Patent Records Center, 4417 Lancaster Pike, Wilmington, Delaware 19805 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2010/031546

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date:
19 April 2010 (19.04.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/171,573 22 April 2009 (22.04.2009) US
61/311,512 8 March 2010 (08.03.2010) US

(71) Applicant (for all designated States except US): E. I. du Pont de Nemours and Company [US/US]; 1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HANAGAN, Mary, Ann [US/US]; 108 Country Flower Road, Newark, Delaware 19711 (US). OBERHOLZER, Matthew, Richard [US/US]; 101 Stonecrop Road, Wilmington, Delaware 19810 (US). PASTERIS, Robert, James [US/US]; 842 Colorado Drive, Newark, Delaware 19713 (US). SHAPIRO, Rafael [US/US]; 1415 Fresno Road, Wilmington, Delaware 19803 (US).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: SOLID FORMS OF AN AZOCYCLIC AMIDE

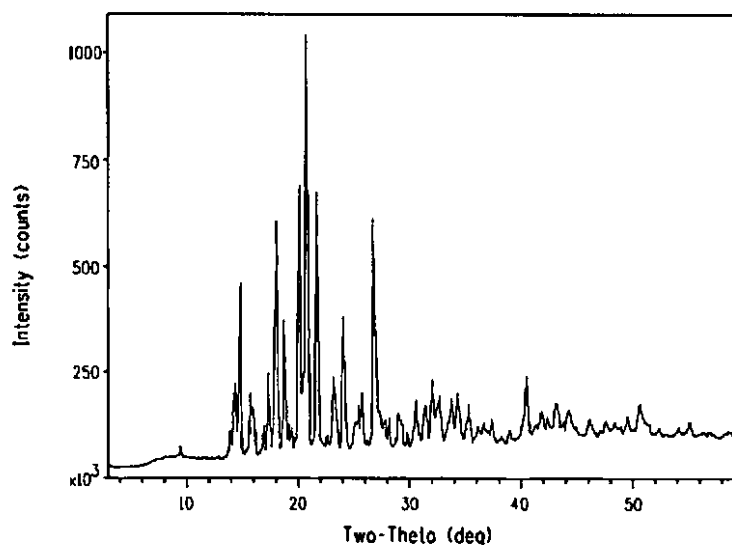


FIG. 2

(57) Abstract: Disclosed are solid forms of 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-3-isoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]ethanone (Compound 1). Methods for the preparation of solid forms of Compound 1 and for the conversion of one solid form of Compound 1 into another are disclosed. Disclosed are fungicidal compositions comprising a fungicidally effective amount of a solid form of Compound 1 and at least one additional component selected from the group consisting of surfactants, solid diluents and liquid carriers. Compositions comprising a mixture of a solid form of Compound 1 and at least one other fungicide or insecticide are also disclosed. Also disclosed are methods for controlling plant diseases caused by fungal plant pathogens comprising applying to a plant or portion thereof, or to a plant seed, a fungicidally effective amount of a solid form of Compound 1.

TITLE

SOLID FORMS OF AN AZOCYCLIC AMIDE

FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to solid forms of 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-3-isoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-ethanone and their compositions, and methods of their use as fungicides.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The solid state of chemical compounds can be amorphous (i.e. no long-range order in the positions of atoms) or crystalline (i.e. atoms arranged in an orderly repeating pattern). While only one crystal form is known for the solid state of many compounds, polymorphs have been discovered for some compounds. The term "polymorph" refers to a particular crystal form (i.e. structure of crystal lattice) of a chemical compound that can exist in more than one crystal form in the solid state. Polymorphs can differ in such chemical and physical (i.e. physiochemical) properties as crystal shape, density, hardness, color, chemical stability, melting point, hygroscopicity, suspensibility and dissolution rate, and such biological properties as biological availability.

Predicting physiochemical properties such as melting point for a crystal form or crystal forms in which the solid state of a chemical compound can exist remains impossible. Furthermore, even predicting whether the solid state of a compound may be present in more than one crystal form is not possible.

PCT Patent Publication WO 08/013925 discloses the fungicidal azocyclic amide 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-3-isoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanone and methods for its preparation, as well as the utility of this compound as a fungicide. New solid forms of this compound, their compositions and methods of their preparation and use have now been discovered.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention relates to solid forms of 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-3-isoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanone (Compound 1). More particularly, this invention is directed to a crystalline polymorph of Compound 1 designated Form B characterized by a powder X-ray diffraction pattern having at least the 2θ reflection positions 14.902, 18.123, 18.87, 20.204, 20.883, 21.79, 24.186 and 26.947.

This invention also relates to methods for the direct preparation of various solid forms of Compound 1 (i.e. not starting with other solid forms of Compound 1). More particularly, this invention is directed to a method for preparing a desired crystalline polymorph of Compound 1 comprising: forming a reaction mixture by contacting 2-bromo-1-[4,5-dihydro-5-(2,6-difluorophenyl)-3-isoxazolyl]ethanone and 1-[2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-

pyrazol-1-yl]acetyl]-4-piperidinecarbothioamide in the presence of an alkanol solvent; neutralizing the reaction mixture with base; and adding water and seed crystals of the desired crystalline polymorph to the reaction mixture. This invention also relates to methods for the conversion of one solid form of Compound 1 into another. More particularly, this invention is directed to a method for preparing a crystalline polymorph of Compound 1 designated Form B, the method comprising: mixing a crystalline polymorph of Compound 1 designated Form A characterized by a powder X-ray diffraction pattern having at least the 2 θ reflection positions 13.321, 17.353, 17.563, 19.329, 22.93, 24.326, 25.852 and 26.792 with a solvent comprising an alkanol to form a slurry; adding seed crystals of polymorph Form B to the slurry; and maintaining the slurry while the polymorph Form A converts to polymorph Form B.

This invention also relates to a fungicidal composition comprising (a) at least one solid form of Compound 1; and (b) at least one additional component selected from the group consisting of surfactants, solid diluents and liquid carriers.

This invention also relates to a fungicidal composition comprising (a) at least one solid form of Compound 1; and (b) at least one other fungicide (e.g., at least one other fungicide having a different site of action) and/or insecticide.

This invention further relates to a method for controlling plant diseases caused by fungal plant pathogens comprising applying to a plant or portion thereof, or to a plant seed, a fungicidally effective amount of at least one solid form of Compound 1 (e.g., as a composition described herein).

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

FIGURE 1 is a powder X-ray diffraction pattern of polymorph crystal Form A of Compound 1 showing absolute intensity count graphed against 2 θ reflection positions.

FIGURE 2 is a powder X-ray diffraction pattern of polymorph crystal Form B of Compound 1 showing absolute intensity count graphed against 2 θ reflection positions.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

As used herein, the terms "comprises," "comprising," "includes," "including," "has," "having," "contains" or "containing" or any other variation thereof, are intended to cover a non-exclusive inclusion. For example, a composition, process, method, article, or apparatus that comprises a list of elements is not necessarily limited to only those elements but may include other elements not expressly listed or inherent to such composition, process, method, article, or apparatus. Further, unless expressly stated to the contrary, "or" refers to an inclusive or and not to an exclusive or. For example, a condition A or B is satisfied by any one of the following: A is true (or present) and B is false (or not present), A is false (or not present) and B is true (or present), and both A and B are true (or present).

Also, the indefinite articles "a" and "an" preceding an element or component of the invention are intended to be nonrestrictive regarding the number of instances (i.e. occurrences) of the element or component. Therefore "a" or "an" should be read to include one or at least one, and the singular word form of the element or component also includes the plural unless the number is obviously meant to be singular.

As referred to in the present disclosure and claims, "plant" includes members of Kingdom Plantae, particularly seed plants (Spermatopsida), at all life stages, including young plants (e.g., germinating seeds developing into seedlings) and mature, reproductive stages (e.g., plants producing flowers and seeds). Portions of plants include geotropic members typically growing beneath the surface of the growing medium (e.g., soil), such as roots, tubers, bulbs and corms, and also members growing above the growing medium, such as foliage (including stems and leaves), flowers, fruits and seeds.

As referred to herein, the term "seedling", used either alone or in a combination of words means a young plant developing from the embryo of a seed.

The term "water-miscible" in the context of "water-miscible solvent" means a liquid solvent (including mixtures of solvent compounds) that is completely soluble in water (and water soluble in the solvent) in all proportions at the temperature of the (e.g., reaction) medium comprising the water-miscible solvent. Methanol, ethanol, acetone and acetonitrile are examples of water-miscible solvents.

Conversely, the term "water-immiscible" in the context of a substance that is a "water-immiscible organic compound", "water-immiscible liquid component" or "water-immiscible liquid carrier" denotes that the substance is not soluble in water (and water soluble in the substance) in all proportions at relevant temperatures (for formulated compositions around room temperature, e.g. about 20 °C). Typically water-immiscible substances used as liquid carriers or other liquid components in formulated compositions have little water solubility and water has little solubility in the water-immiscible substances. Often water-immiscible substances used in formulation are soluble in water in an extent of less than about 1%, or less than about 0.1%, or even less than about 0.01% by weight at about 20 °C.

The expression "continuous liquid phase" in the context of liquid formulated compositions refers to the liquid phase formed by the liquid carrier. The continuous liquid phase provides the bulk liquid medium in which other formulating components are dissolved, dispersed (as solid particulates) or emulsified (as liquid droplets). When the liquid carrier is aqueous (water optionally containing dissolved water-soluble compounds), a liquid emulsified in the aqueous liquid carrier is formed by a water-immiscible liquid component.

Embodiments of the present invention include:

Embodiment 1. The crystalline polymorph of 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-3-isoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-

4

(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanone (Compound 1) designated Form A in the Summary of the Invention and characterized by powder X-ray diffraction pattern having at least the 20 reflection positions

<u>2θ</u>
13.321
17.353
17.563
19.329
22.93
24.326
25.852
26.792

- 5 Embodiment 2. The crystalline polymorph of 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-3-isoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidiny]-2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanone (Compound 1) designated Form B in the Summary of the Invention and characterized by powder X-ray diffraction pattern having at least the 20 reflection positions

<u>2θ</u>
14.902
18.123
18.87
20.204
20.883
21.79
24.186
26.947

10

- Embodiment 3. The method described in Summary of the Invention for preparing a desired crystalline polymorph of Compound 1 comprising forming a reaction mixture prepared by contacting 2-bromo-1-[4,5-dihydro-5-(2,6-difluorophenyl)-3-isoxazolyl]ethanone and 1-[2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl]-4-piperidinecarbothioamide in the presence of an alkanol solvent; neutralizing the reaction mixture with base; and adding water and seed crystals of the desired crystalline polymorph to the reaction mixture.

15

- Embodiment 4. The method of Embodiment 3 wherein the reaction mixture is formed by contacting 2-bromo-1-[4,5-dihydro-5-(2,6-difluorophenyl)-

3-isoxazolyl]ethanone and 1-[2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl]-4-piperidinecarbothioamide in a molar ratio ranging from about 1.2:1 to about 1:1.2.

Embodiment 5. The method of Embodiment 4 where the molar ratio is about 1:1.

5 Embodiment 6. The method of any one of Embodiments 3 through 5 wherein the alkanol solvent is selected from lower alkanols (i.e. C₁-C₄ alkanols) (including mixtures thereof).

Embodiment 7. The method of Embodiment 6 wherein the alkanol solvent is selected from methanol and ethanol (including mixtures thereof).

10 Embodiment 8. The method of any one of Embodiments 3 through 7 wherein the 2-bromo-1-[4,5-dihydro-5-(2,6-difluorophenyl)-3-isoxazolyl]ethanone and 1-[2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl]-4-piperidinecarbothioamide are contacted in the presence of the alkanol solvent at a reaction temperature of at least about 20 °C.

15 Embodiment 9. The method of Embodiment 8 wherein the reaction temperature is at least about 45 °C.

Embodiment 10. The method of any one of Embodiments 3 through 9 wherein the 2-bromo-1-[4,5-dihydro-5-(2,6-difluorophenyl)-3-isoxazolyl]ethanone and 1-[2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl]-4-piperidinecarbothioamide are contacted in the presence of the alkanol solvent at a reaction temperature of no more than about 60 °C.

Embodiment 11. The method of Embodiment 10 wherein the reaction temperature is no more than about 55 °C.

Embodiment 12. The method of any one of Embodiments 3 through 11 wherein the base comprises an alkali metal salt of carbonic acid or a carboxylic acid.

25 Embodiment 13. The method of Embodiment 12 wherein the base comprises sodium acetate or sodium bicarbonate.

Embodiment 14. The method of Embodiment 13 wherein the base comprises sodium acetate.

30 Embodiment 15. The method of any one of Embodiments 3 through 14 wherein at least about 1 equivalent of the base (relative to the reactant selected from 2-bromo-1-[4,5-dihydro-5-(2,6-difluorophenyl)-3-isoxazolyl]ethanone and 1-[2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl]-4-piperidinecarbothioamide that is in lesser molar amount) is added to neutralize the reaction mixture.

35 Embodiment 16. The method of any one of Embodiments 3 through 15 wherein no more than about 1.5 equivalents of the base is added to neutralize the reaction mixture.

- Embodiment 17. The method of any one of Embodiments 3 through 16 comprising an additional step wherein a second alkanol solvent is added to the reaction mixture after the step of contacting 2-bromo-1-[4,5-dihydro-5-(2,6-difluorophenyl)-3-isoxazolyl]ethanone and 1-[2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl]-4-piperidinecarbothioamide in the presence of the (first) alkanol solvent and before the step of neutralizing the reaction mixture with base.
- Embodiment 18. The method of any one of Embodiments 3 through 17 wherein the water is added in an amount of at least about 5% of the volume of the alkanol solvent or solvents forming the reaction mixture.
- Embodiment 19. The method of Embodiment 18 wherein the water is added in an amount of at least about 10% of the volume of the alkanol solvent or solvents forming the reaction mixture.
- Embodiment 20. The method of any one of Embodiments 3 through 19 wherein the water is added in an amount up to about 50% of the volume of the alkanol solvent or solvents forming the reaction mixture.
- Embodiment 21. The method of Embodiment 20 wherein the water is added in an amount up to about 40% of the volume of the alkanol solvent or solvents forming the reaction mixture.
- Embodiment 22. The method of Embodiment 21 wherein the water is added in an amount up to about 30% of the volume of the alkanol solvent or solvents forming the reaction mixture.
- Embodiment 23. The method of Embodiment 22 wherein the water is added in an amount up to about 25% of the volume of the alkanol solvent or solvents forming the reaction mixture.
- Embodiment 24. The method of any one of Embodiments 3 through 23 comprising after adding the water and the seed crystals to the reaction mixture the additional step of cooling the reaction mixture to a temperature below about 40 °C.
- Embodiment 25. The method of Embodiment 24 wherein after adding the water and the seed crystals to the reaction mixture the reaction mixture is cooled to a temperature below about 30 °C.
- Embodiment 26. The method of any one of Embodiments 3 through 25 wherein the seed crystals are polymorph Form A of Embodiment 1.
- Embodiment 27. The method of any one of Embodiments 3 through 25 wherein the seed crystals are polymorph Form B of Embodiment 2.
- Embodiment 27a. The method of any one of Embodiments 3 through 27a wherein the reaction mixture is agitated after adding the seed crystals.
- Embodiment 27b. The method of Embodiment 27a wherein the reaction mixture is agitated by stirring after adding the seed crystals.

- Embodiment 28. The method described in Summary of the Invention for preparing the polymorph Form B of Embodiment 2 comprising mixing the polymorph Form A of Embodiment 1 with a solvent comprising an alkanol to form a slurry; adding seed crystals of the polymorph Form B to the slurry; and maintaining the slurry while the polymorph Form A converts to polymorph Form B.
- Embodiment 29. The method of Embodiment 28 wherein at least about 5% by volume (relative to the volume of components other than water in the solvent comprising an alkanol) of water is added to the solvent comprising an alkanol.
- Embodiment 30. The method of Embodiment 29 wherein at least about 10% by volume of water is added to the solvent comprising an alkanol.
- Embodiment 31. The method of Embodiment 30 wherein at least about 20% by volume of water is added to the solvent comprising an alkanol.
- Embodiment 32. The method of any one of Embodiments 28 through 31 wherein no more than about 50% by volume (relative to the volume of components other than water in the solvent comprising an alkanol) of water is added to the solvent comprising an alkanol.
- Embodiment 33. The method of Embodiment 32 wherein no more than about 40% by volume of water is added to the solvent comprising an alkanol.
- Embodiment 34. The method of Embodiment 33 wherein no more than about 30% by volume of water is added to the solvent comprising an alkanol.
- Embodiment 35. The method of any one of Embodiments 29 through 34 wherein the solvent comprising an alkanol contains no more than about 5% by volume of water before the water is added.
- Embodiment 36. The method of any one of Embodiments 29 through 35 wherein the solvent comprising an alkanol that is mixed with Polymorph Form A consists essentially of one or more alkanols and optionally water (and optionally containing dissolved Compound 1).
- Embodiment 36a. The method of Embodiments 28 through 36 wherein the slurry consists essentially of Compound 1 (in one or more solid forms or dissolved) and one or more alkanols, and optionally water.
- Embodiment 36b. The method of any one of Embodiments 28 through 36a wherein the alkanol is selected from lower alkanols (i.e. C₁–C₄ alkanols) (including mixtures thereof).
- Embodiment 36c. The method of Embodiment 36b wherein the alkanol is selected from methanol and ethanol (including mixtures thereof).
- Embodiment 36d. The method of Embodiment 36c wherein the alkanol is methanol.
- Embodiment 36e. The method of any one of Embodiments 28 through 36a wherein the slurry consists essentially of Compound 1 with methanol or with methanol and

water, or consists essentially of a mixture of Compound 1 with ethanol or with ethanol and water.

5 Embodiment 37. The method of any one of Embodiments 28 through 36e wherein the slurry is maintained at a temperature of at least about 20 °C before the step adding the seed crystals of the polymorph Form B and then continuing during the step of maintaining the slurry while the polymorph Form A converts to polymorph Form B.

10 Embodiment 38. The method of Embodiment 37 wherein the slurry is maintained at a temperature of at least about 30 °C before the step adding the seed crystals of the polymorph Form B and then continuing during the step of maintaining the slurry while the polymorph Form A converts to polymorph Form B.

15 Embodiment 39. The method of Embodiment 38 wherein the slurry is maintained at a temperature of at least about 40 °C before the step adding the seed crystals of the polymorph Form B and then continuing during the step of maintaining the slurry while the polymorph Form A converts to polymorph Form B.

20 Embodiment 40. The method of Embodiment 39 wherein the slurry is maintained at a temperature of at least about 50 °C before the step adding the seed crystals of the polymorph Form B and then continuing during the step of maintaining the slurry while the polymorph Form A converts to polymorph Form B.

25 Embodiment 41. The method of any one of Embodiments 28 through 40 wherein the slurry is maintained at a temperature of no more than about 100 °C before the step adding the seed crystals of the polymorph Form B and then continuing during the step of maintaining the slurry while the polymorph Form A converts to polymorph Form B.

Embodiment 42. The method of Embodiment 41 wherein the slurry is maintained at a temperature of no more than about 80 °C before the step adding the seed crystals of the polymorph Form B and then continuing during the step of maintaining the slurry while the polymorph Form A converts to polymorph Form B.

30 Embodiment 43. The method of Embodiment 42 wherein the slurry is maintained at a temperature of no more than about 60 °C before the step adding the seed crystals of the polymorph Form B and then continuing during the step of maintaining the slurry while the polymorph Form A converts to polymorph Form B.

35 Embodiment 44. The method of any one of Embodiments 28 through 43 wherein the slurry is agitated during the step of maintaining the slurry while the polymorph Form A converts to polymorph Form B.

Embodiment 45. The method of Embodiment 44 wherein the slurry is stirred to agitate the slurry.

Embodiment 46. The method of any one of Embodiments 28 through 45 further comprising the additional step of collecting the polymorph Form B (after maintaining the slurry while the polymorph Form A converts to the polymorph Form B).

5 Embodiment 47. A method of any one of Embodiments 28 through 46 wherein the polymorph Form A mixed with the alkanol solvent is in admixture with the polymorph Form B.

Embodiment 48. A fungicidal composition comprising (a) at least one solid form of 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-3-isoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidiny]-2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanone; and
10 (b) at least one additional component selected from the group consisting of surfactants, solid diluents, and liquid carriers.

Embodiment 49. The composition of Embodiment 48 wherein component (a) comprises polymorph Form A of Embodiment 1.

15 Embodiment 50. The composition of Embodiment 48 wherein component (a) comprises polymorph Form B of Embodiment 2.

Embodiment 51. The composition of Embodiment 50 comprising a liquid carrier forming a continuous liquid phase in which component (a) is dispersed.

Embodiment 52. The composition of Embodiment 51 wherein the liquid carrier forming
20 the continuous liquid phase comprises water (i.e. the liquid carrier is an aqueous liquid carrier).

Embodiment 53. The composition of Embodiment 52 wherein water is at least about 50% by weight of the liquid carrier forming the continuous liquid phase.

Embodiment 54. The composition of Embodiment 53 wherein water is at least about
25 60% by weight of the liquid carrier forming the continuous liquid phase.

Embodiment 55. The composition of Embodiment 54 wherein water is at least about 70% by weight of the liquid carrier forming the continuous liquid phase.

Embodiment 56. The composition of Embodiment 55 wherein water is at least about 80% by weight of the liquid carrier forming the continuous liquid phase.

30 Embodiment 57. The composition of Embodiment 56 wherein water is at least about 90% by weight of the liquid carrier forming the continuous liquid phase.

Embodiment 58. The composition of any one of Embodiments 50 through 57 comprising:

- 35 (a) from about 1 to about 25% of polymorph Form B of Embodiment 2;
(b1) from about 50 to about 70% of water;
(b2) from about 0.5 to about 10% of a surfactant component having a dispersant property; and
(c) from about 0.1 to about 5% of a suspending agent component;

by weight based on the total weight of the composition.

5 Embodiment 59. The composition of Embodiment 58 wherein component (b2) (i.e. the surfactant component having a dispersing property) comprises at least one dispersing agent selected from the group consisting of alkoxylated alcohols, methyl methacrylate graft copolymers, block copolymers based on poly-12-hydroxystearic acid and polyethylene glycol and polyethylene oxide-polypropylene oxide block copolymers.

10 Embodiment 60. The composition of any one of Embodiments 51 through 59 containing less than about 5% by weight of water-immiscible organic compounds in a liquid phase.

Embodiment 61. The composition of Embodiment 60 containing less than about 1% by weight of water-immiscible organic chemical compounds in a liquid phase.

15 Embodiment 62. The composition of any one of Embodiments 51 through 61 wherein the continuous liquid phase is the only liquid phase in the composition (i.e. the composition is a single-liquid phase composition).

Embodiment 63. The composition of any one of Embodiments 52 through 57 further comprising a water-immiscible liquid component.

Embodiment 64. The composition of Embodiment 63 wherein the water-immiscible liquid component is emulsified in the continuous liquid phase.

20 Embodiment 65. The composition of Embodiment 63 or 64 comprising:
(a) from about 10 to about 25% of polymorph Form B of Embodiment 2;
(b1) from about 30 to about 50% of water;
(b2) from about 5 to about 20% of a surfactant component having a dispersant property; and
25 (c) from about 0.1 to about 5% of a suspending agent component; and
(d) from about 5 to about 40% of the water-immiscible liquid component;
by weight based on the total weight of the composition.

30 Embodiment 66. The composition of Embodiment 65 wherein component (b2) (i.e. the surfactant component having a dispersant property) also has an emulsifier property.

Embodiment 67. The composition of any one of Embodiments 63 through 66 wherein the water-immiscible liquid component (i.e. component (d)) comprises at least one substance selected from glycerol esters of fatty acids, lower alkyl esters of fatty acids and mineral oils.

35 Embodiment 68. The composition of Embodiment 67 wherein component (d) comprises at least one substance selected from methyl esters of fatty acids and medium (C₇ to C₉) chain glycerol esters of fatty acids.

Embodiment 69. The composition of any one of Embodiments 65 through 68 wherein component (b2) comprises at least one substance selected from the group consisting of calcium dodecylbenzene sulfonates, ethoxylated tallowamine sulfates, ethoxylated non-ionic surfactants (e.g. ethoxylated castor oil and ethoxylated tristyrilphenols), fatty acid hexaesters of ethoxylated sorbitol, alkyl polyglycosides, block copolymers based on poly-12-hydroxystearic acid and polyethylene glycol, alkoxylated alcohols and polyethylene oxide-polypropylene oxide block copolymers

Embodiment 69a. The composition of any one of Embodiments 65 through 68 wherein component (b2) comprises at least one substance selected from the group consisting of calcium dodecylbenzene sulfonates, ethoxylated tallowamine sulfates, ethoxylated non-ionic surfactants (e.g. ethoxylated castor oil and ethoxylated tristyrilphenols), block copolymers based on poly-12-hydroxystearic acid and polyethylene glycol, alkoxylated alcohols and polyethylene oxide-polypropylene oxide block copolymers

Embodiment 70. The composition of any one of Embodiments 63 through 69 further comprising an antifoam component in an amount of from about 0.01% to about 5% by weight of the composition.

Embodiment 71. The composition of any one of Embodiments 63 through 70 further comprising a biocide component in an amount of from about 0.001% to about 1% by weight of the composition.

Embodiment 72. The composition of any one of Embodiments 63 through 71 further comprising an antifreeze component in an amount of from about 1% to about 10% by weight of the composition.

Embodiment 73. The composition of any one of Embodiments 63 through 72 further comprising a pH-buffer component in an amount of from about 0.1% to about 10% of the composition by weight.

Embodiment 74. The composition of Embodiment 51 wherein the liquid carrier forming the continuous liquid phase is water-immiscible.

Embodiment 75. The composition of Embodiment 74 wherein the composition contains not more than about 10% water by weight.

Embodiment 76. The composition of Embodiment 75 wherein the composition contains not more than about 5% water by weight.

Embodiment 77. The composition of any one of Embodiments 74 through 76 comprising:

- (a) from about 1 to about 20% of polymorph Form B of Embodiment 2;
- (b1) from about 10 to about 60% of the water-immiscible liquid component;

(b2) from about 2 to about 15% of a surfactant component having a dispersing property; and

(c) from about 0.1 to about 10% of a suspending agent component; by weight based on the total weight of the composition.

5 Embodiment 78. The composition of Embodiment 77 wherein component (b2) (i.e. the surfactant component having a dispersant property) also has an emulsifier property.

Embodiment 79. The composition of Embodiment 77 or 78 further comprising water in an amount of from about 0.1 to about 5% by weight.

10 Embodiment 80. The composition of any one of Embodiments 77 through 79 wherein component (b1) comprises at least one substance selected from the group consisting of medium (C₇ to C₉) chain glycerol esters of fatty acids, lower alkyl esters of fatty acids and mineral oils.

15 Embodiment 81. The composition of any one of Embodiments 77 through 80 wherein component (b2) comprises at least one substance selected from the group consisting of calcium dodecylbenzene sulfonates, ethoxylated tallowamine sulfates, ethoxylated non-ionic surfactants (e.g. ethoxylated castor oil and ethoxylated tristyrilphenols), alkyl polyglycosides, fatty acid hexaesters of ethoxylated sorbitol, fatty acid triesters of sorbitan and polyethylene glycol alkyl
20 resins.

Embodiment 81a. The composition of any one of Embodiments 77 through 80 wherein component (b2) comprises at least one substance selected from the group consisting of calcium dodecylbenzene sulfonates, ethoxylated tallowamine sulfates, ethoxylated non-ionic surfactants (e.g. ethoxylated castor oil and
25 ethoxylated tristyrilphenols) and polyethylene glycol alkyl resins.

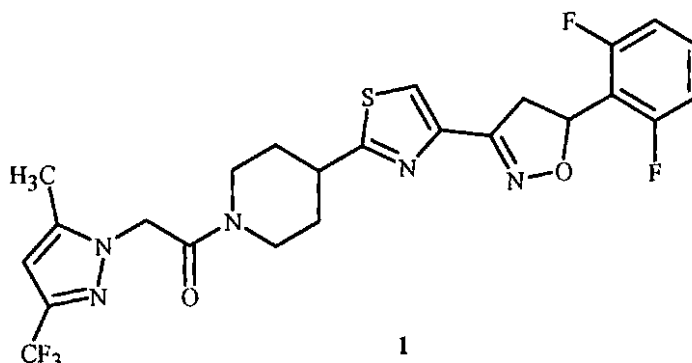
Embodiment 82. The composition of any one of Embodiments 77 through 81 wherein component (c) comprises at least one substance selected from the group consisting of fumed silica, organically modified silicas and organically modified bentonite clays.

30 Embodiment 83. The composition of any one of Embodiments 48 through 82 wherein the composition further comprises one or more additional active ingredients selected from fungicides and insecticides.

Embodiment 84. The composition of Embodiment 83 wherein the one or more additional active ingredients are in an amount of from 0.1 to about 40% by
35 weight of the composition.

Embodiments of this invention, including Embodiments 1–84 above as well as any other embodiments described herein, can be combined in any manner.

Compound 1 is 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-3-isoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanone and has the following molecular structure:



The molecular structure of Compound 1 can exist as two distinct stereoisomers (i.e. enantiomers). However, the present invention relates to a racemic mixture of Compound 1 comprising equal amounts of the two possible enantiomers.

The solid state of Compound 1 has now been discovered to be preparable in more than one solid form. These solid forms include an amorphous solid form, in which there is no long-range order in the positions of molecules (e.g., foams and glasses). These solid forms also include crystalline forms, in which constituent molecules are arranged in an orderly repeating pattern extending in all three spatial dimensions. The term "polymorph" refers to a particular crystalline form of a chemical compound that can exist in more than one crystal structure (e.g. lattice type) in the solid state. The term "packing polymorphs" refers to particular crystalline forms of a compound having different crystal packing. Crystalline forms of Compound 1 in this invention relate to embodiments which include a single polymorph (i.e. single crystalline form) and to embodiments which include a mixture of polymorphs (i.e. different crystalline forms). Polymorphs can differ in such chemical, physical and biological properties as crystal shape, density, hardness, color, chemical stability, melting point, hygroscopicity, suspensibility, dissolution rate and biological availability. One skilled in the art will appreciate that a polymorph of Compound 1 can exhibit beneficial effects (e.g., suitability for preparation of useful formulations, improved biological performance) relative to another polymorph or a mixture of polymorphs of Compound 1. Differences with respect to chemical stability, filterability, solubility, hygroscopicity, melting point, solid density and flowability can have a significant effect on the development of production methods and formulations, and the quality and efficacy of plant treatment agents. Preparation and isolation of particular polymorphs of Compound 1 has now been achieved.

One crystalline polymorph form of Compound 1 is designated as Form A. This solid form is unsolvated and racemic. Form A can be characterized by X-Ray powder diffraction

(XRPD), single crystal X-Ray structure analysis and Differential Scanning Calorimetry (DSC).

The powder X-ray diffraction pattern of polymorph Form A of Compound 1 is shown in Figure 1. The corresponding 2 θ values are tabulated in Table 1 of Characterization Example 1. Polymorph Form A of Compound 1 can be identified by a powder X-ray diffraction pattern having at least the 2 θ reflection positions

2 θ
13.321
17.353
17.563
19.329
22.93
24.326
25.852
26.792

Single crystal X-ray diffraction can also be used to characterize polymorph Form A. A full description of single crystal X-ray diffraction of polymorph Form A is provided in Characterization Example 2. Crystals of polymorph Form A have a triclinic unit cell and typically exhibit a needle-like morphology.

Polymorph Form A of Compound 1 can also be characterized by Differential Scanning Calorimetry. DSC indicates the melting point of polymorph Form A is about 127 °C. The details of a DSC experiment are provided in Characterization Example 3. Polymorph Form A is physically stable and non-hydrated in its pure solid form (shown in Characterization Example 4).

Polymorph Form A of Compound 1 can be prepared by dissolving the amorphous solid form of Compound 1 in a solvent at room temperature (illustrated in Preparation Example 1) or near the boiling point of the solvent and then cooling back to room temperature or lower. Methanol, ethanol or mixtures of methanol and water are particularly useful solvents for this method. Polymorph Form A can also be prepared directly during the preparation of Compound 1 (see Preparation Examples 1 and 2).

A second crystalline polymorph form of Compound 1, designated as Form B, was originally isolated from a solubility/MSZW (metastable zone width) determination experiment for crystal Form A (see Preparation Example 3). This solid form is unsolvated and racemic. Polymorph Form B can be characterized by X-Ray powder diffraction, single crystal X-Ray structure analysis and Differential Scanning Calorimetry.

The powder X-ray diffraction pattern of polymorph Form B of Compound 1 is shown in Figure 2. The corresponding 2 θ values are tabulated in Table 2 of Characterization

Example 1. Polymorph Form B of Compound 1 can be identified by a powder X-ray diffraction pattern having at least the 20 reflection positions

20
14.902
18.123
18.87
20.204
20.883
21.79
24.186
26.947

Single crystal X-ray diffraction can also be used to characterize polymorph Form B. A full description of single crystal X-ray diffraction of polymorph Form B is provided in Characterization Example 5. Crystals of polymorph Form B have an orthorhombic unit cell and typically exhibit a blade-like morphology.

Single crystal X-ray diffraction shows polymorph Forms A and B are packing polymorphs that contain primarily different molecular conformations of Compound 1. Form A typically contains one molecular conformation and Form B typically is composed of a mixture of about 71% of one conformation and about 29% of another conformation. The minor molecular conformation in Form B resembles the molecular conformation in Form A. The principal difference between the major molecular conformation in Form B and the molecular conformation in Form A involves rotation of the bond linking the piperidine ring to the thiazole ring.

Polymorph Form B of Compound 1 can also be characterized by Differential Scanning Calorimetry. DSC indicates the melting point of polymorph Form B is about 148 °C. The details of a DSC experiment are provided in Characterization Example 3. Polymorph Form B is physically stable and non-hydrated in its pure solid form (shown in Characterization Example 4).

Polymorph Form B can be prepared by heating the solid polymorph Form A in methanol/water and then cooling, adding seed crystals of polymorph Form B and filtering (Preparation Example 4). Polymorph Form B can also be prepared directly during the preparation of Compound 1 (Preparation Example 5).

The relative stability of polymorphic Forms A and B of Compound 1 was characterized with Differential Scanning Calorimetry and a competitive interconversion experiment (see Characterization Example 6). These experiments support the conclusion that polymorph Form B is more thermodynamically stable than polymorph Form A and thus the transformation of polymorph Form A into polymorph Form B is irreversible.

Compound 1 can also exist as an amorphous solid. The XRPD pattern for amorphous solid Compound 1 shows no significant signals and thus is readily distinguished from the patterns of polymorph Forms A and B.

5 The amorphous form of Compound 1 can also be characterized by Modulated Differential Scanning Calorimetry (MDSC). As described in Characterization Example 7 the glass transition temperature of an amorphous form of Compound 1 was determined to be about 68 °C. The amorphous form of Compound 1 is stable and non-hydrated in its pure solid form (shown in Characterization Example 4).

10 The amorphous solid form can be prepared by evaporation to dryness of solutions containing Compound 1 in a solvent (e.g., foam obtained from concentration of chromatography solvent in Preparation Example 1), by cooling melted Compound 1 (obtained by heating any solid form above the melting point), or by spray drying a solution of Compound 1.

15 As already mentioned, polymorph Form A and B can be prepared directly during the preparation of Compound 1. A method for preparing polymorph Form A or Form B directly from precursor starting materials is shown in Scheme 1. The method involves mixing a compound of Formula 2 and a compound of Formula 3 in the presence of an alkanol solvent. When the reaction is complete the mixture is treated with base to neutralize the one equivalent of generated acid. The reaction mixture is then diluted with water to dissolve
20 salts and encourage the product to crystallize out of solution. Also, seed crystals of the desired crystalline polymorph are added to cause the product to crystallize in the particular polymorphic form.

The reaction of Scheme 1 can be run using a slight excess of either one of the starting compounds of Formula 2 or 3. Typically the molar ratio of the compound of Formula 2 to
25 the compound of Formula 3 is in the range of about 1.2:1 to about 1:1.2. Of note is a molar ratio of about 1:1 (e.g., 1.05:1). Although water-miscible solvents (e.g., acetone, acetonitrile or alcohols) generally work well for the reaction to prepare Compound 1, alkanol solvents work particularly well for both the reaction forming Compound 1 and the crystallization of polymorph Form A or B. Of note are lower (i.e. C₁-C₄) alkanols. Methanol and ethanol are
30 particularly useful for solubilizing starting materials and promoting clean crystallization of product. The leaving group X in the compound of Formula 3 can be, for example, chloride, bromide, iodide, methanesulfonate or trifluoromethanesulfonate. Chloride, iodide and especially bromide are particularly useful leaving groups for this method. When X is Cl (i.e. chloride), it can be converted in situ to Br (i.e. bromide) by adding one equivalent of a
35 bromide salt (e.g., sodium bromide, lithium bromide or tetrabutylammonium bromide) to the reaction mixture. The compounds of Formula 2 and 3 react to form Compound 1 at ambient temperature; however, the reaction mixture can also be heated to the reflux temperature of the solvent. Heating at or near the boiling point of the solvent is particularly useful for

providing a faster rate of reaction. Reactions run at or near the boiling point of the solvent are complete in about 0.5 hour to about 1.5 hours.

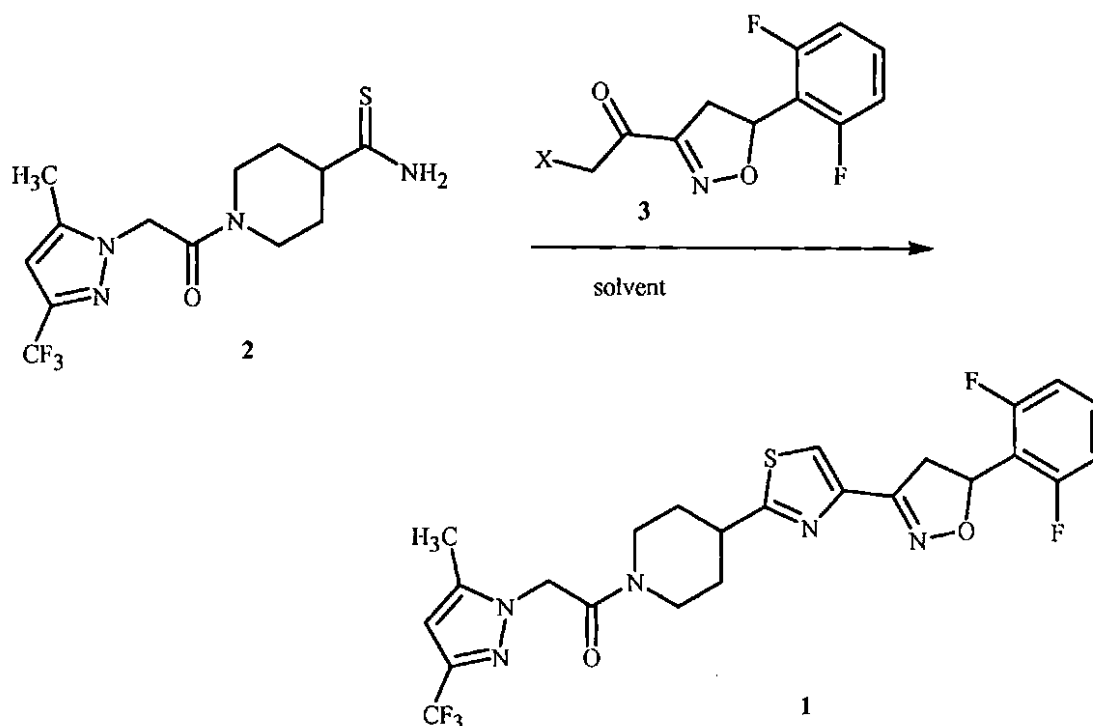
Upon completion of the reaction, the reaction mixture is usually diluted with more alkanol solvent (e.g. 0.5 to 1.5 times the original volume of solvent) to promote stirring, and then base and water are added. The alkanol solvent subsequently added to promote stirring can be a different alkanol solvent from that used to conduct the reaction, but the alkanol solvent is typically the same. The reaction forms 1 equivalent (relative to the limiting reagent – i.e. the compound of Formula 2 or 3 that was in lesser molar amount) of acid, which in the absence of base would protonate the product of Formula 1. Therefore typically at least about 1 equivalent of a base is added to neutralize the acid formed. More than 1 equivalent of base can be added, although to minimize cost and waste disposal, typically not more than about 1.5 equivalent of base is added. A wide variety of bases can be used to neutralize the acid formed, and even comparatively weak bases are suitable. Water-soluble bases are preferable, because both the excess base and conjugate acid formed from neutralizing the acid are soluble in the water-containing reaction medium and thus do not contaminate the crystallizing product. Examples of suitable water-soluble bases include alkali metal salts of carbonic acid and carboxylic acids. Sodium bicarbonate and sodium acetate are particularly useful for this method, because they are water-soluble bases available at low cost.

Water is added to the reaction mixture to enhance solubility of byproducts and reduce the solubility of the product, thus promoting clean crystallization of the desired polymorph. The amount of water added typically ranges from about 5% to about 30% by volume relative to the liquid phase. Besides the base and water, an oxidizing agent is optionally added to remove foul-smelling sulfur-containing impurities derived from the thioamide of Formula 2. An aqueous solution of hydrogen peroxide is particularly useful for this purpose. When hydrogen peroxide is added, the amount is typically about 5 to 20 mol % relative to the amount of thioamide of Formula 2 used in the reaction.

After addition of base and water, the reaction mixture is allowed to cool to about 15 to 25 °C below the boiling point of the solvent, at which point seed crystals of the desired polymorph are added. Cooling the reaction mixture prevents the dissolution of the seed crystals before they are able to initiate crystallization of the product. After addition of the seed crystals, the reaction mixture is preferably agitated (e.g., stirred or shaken) to promote nucleation and incipient crystal growth. Agitation is optionally continued while crystallization occurs. The reaction mixture is preferably cooled to about 10 to about 20 °C to ensure complete crystallization of the product from the reaction mixture and to facilitate handling the reaction mixture. The mixture is then filtered to collect the desired crystalline polymorph of Compound 1.

18

Scheme 1



wherein X is Cl, Br, I, OS(O)₂CH₃ or OS(O)₂CF₃

Polymorph Form B can be prepared from polymorph Form A, because polymorph Form B is the more thermodynamically stable crystalline form. The conversion of polymorph Form A into polymorph Form B can be accomplished by mixing polymorph Form A with an alkanol solvent to form a slurry, adding seed crystals of polymorph Form B to the slurry, and maintaining the slurry while the polymorph Form A converts to polymorph Form B.

Solvents comprising an alkanol work well for the conversion of polymorph Form A to polymorph Form B, because polymorph Form A is somewhat soluble in alkanols, and not only does the polarity of alkanols limit the solubility of Form B, but the solubility can be easily further reduced by addition of water. Inexpensive alkanols that work well for this conversion are lower alkanols (i.e. C₁–C₄ alkanols), to which can be added water (typically up to about 30% by volume). Of particular note are the alkanols methanol and ethanol. An example of the conversion of polymorph Form A to Form B in pure ethanol is described in the competitive interconversion experiment of Characterization Example 6. Adding water to a solvent comprising an alkanol reduces the solubility of polymorph Form B, thereby enabling more complete and therefore efficient recovery of Form B from the reaction mixture. Including water may also increase the rate of crystallization of polymorph Form B. Typically at least about 5% by volume up to about 50% by volume of water is added relative to the volume of components (e.g., alkanols) in the solvent other than any water already in

the solvent. Typically the solvent comprising an alkanol contains no more than about 5% by volume of water before adding water. Also typically after addition of water, the solvent contains about 5% by volume up to about 33% by volume of water. The time and temperature needed to complete conversion of polymorph Form A to polymorph Form B are inversely related. For conversion of polymorph Form A to polymorph Form B the temperature of the reaction mixture is typically at least about 5 °C and not more than about 100 °C. Because methanol and ethanol normally boil at considerably lower temperatures than 100 °C, when the solvent comprises methanol or ethanol, the temperature is typically not more than about 60 °C. At low temperatures (e.g., 5 to 25 °C) the reaction is slow, requiring about 12 to about 48 h to complete conversion to polymorph Form B. At higher temperatures (e.g., 45 to 60 °C) the reaction is fast, requiring about 0.5 to about 4 h to complete conversion to polymorph Form B. An example of a conversion performed in this upper temperature range is described in Preparation Example 4. Completion of the conversion can be easily determined by filtering solid from an aliquot and comparing its melting point to the known melting points of polymorph Forms A and B.

Although adding seed crystals of polymorph Form B to initiate conversion is not necessary (as illustrated in Preparative Example 3), addition of seed crystals ensures that conversion begins without delay and can help accelerate the conversion. An example of the conversion with seed crystals is described in Preparation Example 4.

Polymorph conversion generally benefits from some form of agitation (e.g., stirring or shaking), and therefore the equipment for polymorph conversion usually provides for agitation. Particularly at the beginning of polymorph conversion, the crystallization of polymorph Form B can be accelerated by agitating the reaction mixture, but the conversion can be completed in the absence of agitation. Preparation Example 4 describes a reaction where the conversion was initiated by stirring in the presence of seed crystals and completed by cooling without agitation.

Embodiments of this invention also relate to mixtures of polymorph Forms A and B of Compound 1. A mixture of polymorph Forms A and B can be prepared simply by mixing a sample of polymorph Form A with a sample of polymorph Form B. Any method useful for mixing powders is suitable for this method. Alternatively, mixtures of polymorph Form A and B of Compound 1 can be prepared from polymorph Form A by isolating the mixture of crystals after various time periods (determined by melting point of aliquots) as described in the conversion procedures above. This method can also be used to increase the amount of polymorph B starting with a mixture of polymorph crystal forms.

Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art using the preceding description can utilize the present invention. The following Examples are, therefore, to be construed as merely illustrative, and not limiting of the disclosure in any way whatsoever.

PREPARATION EXAMPLE 1

Preparation of Polymorph A of Compound 1

To a stirred solution of 2-chloro-1-[4,5-dihydro-5-(2,6-difluorophenyl)-3-isoxazolyl]ethanone (obtained following a procedure similar to Example 7, Step C in PCT Patent Publication WO 08/013925) (2.64 g, 10.2 mmol) in acetone (64 mL) was added 1-[2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl]-4-piperidinecarbothioamide (obtained following the procedure in Example 8, Step C in PCT Patent Publication WO 08/013925) (3.40 g, 10.2 mmol) and sodium bromide (1.57 g, 15.3 mmol). The reaction mixture was refluxed for 3 hours, cooled to room temperature and then treated with solid sodium bicarbonate (0.92 g, 11.0 mmol) for 30 minutes. The mixture was concentrated, and the residue was partitioned between water and dichloromethane. The organic phase was separated, dried (MgSO₄), filtered and concentrated to give the crude reaction product as an oil. The residue was purified by chromatography on silica gel (120 g) using 50-100% ethyl acetate in hexanes as eluant to give the product as a solid foam. The glassy foam was taken up in methanol at room temperature, from which the product crystallized as needles (2.0 g, m.p. 127-130 °C).

PREPARATION EXAMPLE 2

Another Preparation of Polymorph A of Compound 1

To a solution of 2-bromo-1-[4,5-dihydro-5-(2,6-difluorophenyl)-3-isoxazolyl]ethanone (obtained following a procedure similar to Example 12, Step E in PCT Patent Publication WO 08/013925) (192 g, 0.63 mol) in methanol (500 mL) was added 1-[2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl]-4-piperidinecarbothioamide (obtained following the procedure in Example 8, Step C in PCT Patent Publication WO 08/013925) (220 g, 0.66 mol), and the reaction mixture was mechanically stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere. The solids gradually dissolved and the reaction mixture warmed to 42 °C. The reaction mixture was heated to 48 °C for 1.5 h, and then the heat source was removed to allow the reaction mixture to cool. Methanol (1 L) was added to the reaction mixture, followed by dropwise addition of a solution of sodium acetate (54 g, 0.66 mol) in water (120 mL) and aqueous hydrogen peroxide (7 g of 35 wt%). The reaction mixture was heated to 50 °C, and water (80 mL) was added dropwise, followed by the removal of the external heat source. After the reaction mixture had cooled to 38 °C and become turbid, seed crystals of polymorph Form A were added. A thick suspension gradually formed when the mixture cooled to about 34 °C. The slurry was then externally cooled to 20 °C. The solids were collected by filtration, washed with cold methanol/water (2:1 by volume) and dried under vacuum at 50 °C to yield 264 g of polymorph Form A of Compound 1 as a white solid (m.p. 125-128 °C).

PREPARATION EXAMPLE 3

Original Preparation of Polymorph B from Polymorph A

A polythermal method was utilized to measure the solubility and metastable zone width (MSZW) of polymorph Form A. A LARA™ Controlled Laboratory Reactor with a turbidity probe was utilized to detect the disappearance of solids during dissolution trials and the beginning of crystallization during successive cooling experiments. A known amount of polymorph Form A (7.2 g or 5.4 g) was charged into a pre-cooled vessel containing 250 mL of methanol/water (3:1 by volume). The suspensions were continuously stirred at 400 rpm. Two heating profiles of warming from 5 °C to 60 °C and cooling from 60 °C to 5 °C at 0.40 and 0.75 °C/min were applied. Optical density changes detected by light transmittance were used to track the dissolution and crystallization of the material during this temperature cycling. Concentration adjustments were made by varying the amount of polymorph Form A added to a fixed volume of solvent.

Dissolution/crystallization profiles (% transmittance vs temperature) were obtained at the two concentrations (29 mg/mL and 21 mg/mL). The profiles from second runs were atypical of the original solid polymorph Form A. The resulting solids isolated by filtration from both experiments exhibited XRPD patterns that were not characteristic of polymorph Form A. This new solid form of Compound 1 was further characterized by single crystal X-ray analysis and Differential Scanning Calorimetry and determined to be a new polymorph (Form B).

PREPARATION EXAMPLE 4

Preparation of Polymorph B of Compound 1 from Polymorph A

Polymorph Form A of Compound 1 (210 g) was combined with methanol (1.5 L) in a Morton flask equipped with magnetic stirring and heated to 60 °C. Water (150 mL) was added over 30 minutes while the mixture was maintained at 55-60 °C, and then seed crystals of polymorph Form B (10 g) were added to the mixture. The temperature was maintained at 55 °C over 20 minutes during which time the slurry thinned. The mixture was transferred to an Erlenmeyer flask and was allowed to stand at about 45 °C for 15 minutes. The slurry was filtered and the filtrate returned to the Morton flask. The collected solid was washed with 2 x 100 mL methanol/water (4:1 by volume), and the washings were returned to the Morton flask. The wet solid was dried in a vacuum oven at 60 °C. The filtrate and washings in the Morton flask was reheated to 55 °C and polymorph Form A (200 g) was added. The procedure was repeated with this mixture and twice more with additional portions of polymorph Form A to yield a total of 840 g of polymorph Form B melting at 146-148 °C.

PREPARATION EXAMPLE 5

Preparation of Polymorph B of Compound 1

To a solution of 2-bromo-1-[4,5-dihydro-5-(2,6-difluorophenyl)-3-isoxazolyl]ethanone (obtained following a procedure similar to Example 12, Step E in PCT Patent Publication WO 08/013925) (12 g, 40 mmol) in methanol (45 mL) was added 1-[2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl]-4-piperidinecarbothioamide (obtained following the procedure in Example 8, Step C in PCT Patent Publication WO 08/013925) (14 g, 42 mmol) and the reaction mixture was magnetically stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere. The mixture was warmed to 55 °C over 30 minutes and held at that temperature for an additional 30 minutes. Methanol (45 mL) was added, followed by an aqueous solution of sodium acetate (3.5 g in 8 mL). The mixture cooled to 50 °C, and water (6.5 mL) was added dropwise. When the reaction mass became cloudy, seed crystals of polymorph Form B were added, and the mixture was allowed to cool to 47 °C, at which temperature crystallization began to occur. Additional water (18.5 mL) was added, and the mixture allowed to cool to room temperature and then to 10 °C with external cooling (ice bath). The slurry was filtered and the solids were washed with 50% methanol/water (2 x 10 mL). After the solid was air dried for 2 hours the melting point was determined (140-145 °C). The broad melting range suggested the presence of some polymorph Form A, so the solid was reslurried in 3:1 methanol/water (120 mL) and stirred at room temperature overnight. The solid was then collected by filtration, washed with 50% methanol/water (2 x 10 mL) and dried in air for 1 hour and in a vacuum oven at 50 °C for 18 hours. The resultant white solid (20 g) had a sharp melting point (143-145 °C) consistent with polymorph Form B.

CHARACTERIZATION EXAMPLE 1

X-Ray Powder Diffraction Experiments

Powder X-ray diffraction was used to identify the crystallized phases of both polymorph Forms A and B of Compound 1. To characterize polymorph Forms A and B, data were obtained with a Philips X'PERT Model 3040 automated powder diffractometer. Samples at room temperature were run in a batch mode with a Model PW 1775 or Model PW 3065 multi-position sample changer. The diffractometer was equipped with an automatic variable slit, an X'Celerator solid state detector, and a nickel filter. The radiation was Cu (K α), 45 kV, 40 mA. Samples were packed powders in an aluminum sample holder. Data were collected at 2 θ angles from 2 to 60 degrees using a continuous scan with an equivalent step size of 0.03 degrees and a count time of 2.0 seconds per step. MDI/Jade software was used with the International Committee for Diffraction Data database for phase identification and comparison of diffraction patterns of the samples with those of reference materials.

Table 1

2θ X-ray maxima for Polymorph A of Compound 1

2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ
4.595	17.563	22.116	29.924	35.937	43.67	51.904
8.773	18.104	22.684	30.388	36.409	43.974	52.962
9.145	18.366	22.93	30.841	37.348	44.624	54.268
10.293	18.69	23.621	31.306	37.691	45.533	54.447
13.321	18.996	24.326	31.692	39.028	46.661	55.353
13.701	19.329	25.852	32.109	39.771	47.5	56.401
14.685	19.81	26.792	32.565	40.441	48.63	56.938
15.515	20.118	27.412	33.302	41.083	49.556	58.087
15.99	20.717	28.087	34.131	41.66	49.834	58.507
17.086	21.194	28.583	34.53	41.887	50.646	59.265
17.353	21.615	29.331	35.246	42.609	51.198	

Table 2

2θ X-ray maxima for Polymorph B of Compound 1

2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ
9.594	19.208	25.807	32.145	38.355	47.204	55.279
13.01	19.508	26.208	32.756	39.081	47.776	56.395
14.081	20.204	26.947	33.513	40.615	48.547	57.101
14.489	20.883	27.413	33.825	41.416	48.95	58.479
14.902	21.79	27.814	34.388	41.932	49.669	58.931
15.931	22.718	28.255	35.201	42.515	50.814	
16.1	23.328	29.127	35.389	43.308	51.403	
16.998	24.186	29.318	36.264	43.853	52.479	
17.503	24.422	29.891	36.728	44.416	53.151	
18.123	25.224	30.651	37.039	46.234	54.347	
18.87	25.469	31.492	37.469	46.564	54.903	

5

CHARACTERIZATION EXAMPLE 2

Single Crystal X-Ray Diffraction for Polymorph Form A

10

A colorless needle of polymorph Form A of Compound 1 having approximate dimensions of 0.56 x 0.13 x 0.04 mm was mounted on a glass fiber in random orientation. Preliminary examination and data collection were performed with Mo *K*_α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) on a Nonius KappaCCD diffractometer equipped with a graphite crystal, incident beam monochromator. Refinements were performed on a computer workstation running the program SHELX97 on a LINUX operating system. Cell constants and an orientation matrix for data collection were obtained from least-squares refinement using the setting angles of

16278 reflections in the range $2^\circ < \theta < 27^\circ$. The refined mosaicity from Denzo/Scalepack is 0.68° indicating moderate crystal quality. The space group was determined by the program XPREP. There were no systematic absences, and the space group was determined to be P -1 (no. 2). The data were collected to a maximum 2θ value of 54.9° , at a temperature of 150 ± 1 K.

The triclinic cell parameters and calculated volume were determined to be: $a = 6.2489(2) \text{ \AA}$, $b = 10.0340(5) \text{ \AA}$, $c = 19.2458(10) \text{ \AA}$, $\alpha = 83.1638(18)^\circ$, $\beta = 88.2845(19)^\circ$, $\gamma = 85.174(3)^\circ$, $V = 1193.67(9) \text{ \AA}^3$. The molecular weight of Compound 1 is $539.53 \text{ g mol}^{-1}$. With $Z = 2$, the resultant density was calculated to be 1.501 g cm^{-3} . The space group was determined to be P -1 (no. 2). The crystal structure of Form A adopts a centrosymmetric space group, despite the presence of a chiral center at C22. The non-chiral space group occurs because Form A crystallizes as a racemate with alternating layers of *R* and *S* absolute molecular configurations. Compound 1 adopts a single conformation in this polymorph form. The single crystal X-ray data is listed in Tables 3 and 4. The atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) are listed and $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor. The estimated standard deviations are shown in parentheses.

Table 3

Atomic coordinates and their estimated standard deviations for polymorph Form A

Atom	x	y	z	U(eq)
S15	0.08617(10)	0.07506(6)	0.09057(3)	0.02888(19)
F1	0.6509(2)	0.12563(19)	-0.47798(9)	0.0562(6)
F2	0.5325(3)	0.33158(18)	-0.50243(9)	0.0545(6)
F3	0.3923(3)	0.17644(19)	-0.54884(8)	0.0505(6)
F25	-1.1151(2)	0.24418(15)	0.31793(8)	0.0404(5)
F29	-0.4850(2)	0.46381(15)	0.26681(8)	0.0358(4)
O7	0.4288(3)	0.13635(17)	-0.22611(9)	0.0327(5)
O21	-0.7571(3)	0.38682(18)	0.16391(9)	0.0309(5)
N1	0.1681(3)	0.2291(2)	-0.33351(10)	0.0251(6)
N2	0.3275(3)	0.2679(2)	-0.37866(10)	0.0280(6)
N8	0.3129(3)	0.2991(2)	-0.15860(10)	0.0248(5)
N18	-0.1609(3)	0.29174(19)	0.06342(10)	0.0235(5)
N20	-0.5695(3)	0.3651(2)	0.12246(10)	0.0263(6)
C3	0.3141(4)	0.1919(3)	-0.43008(13)	0.0269(7)
C4	0.1495(4)	0.1056(3)	-0.41880(14)	0.0312(8)
C5	0.0568(4)	0.1321(2)	-0.35583(13)	0.0270(7)
C6	0.1402(4)	0.2931(3)	-0.27018(13)	0.0266(7)

Atom	x	y	z	U(eq)
C7	0.3078(4)	0.2355(2)	-0.21600(12)	0.0235(6)
C9	0.1545(4)	0.4054(3)	-0.13909(14)	0.0262(7)
C10	0.0191(4)	0.3496(3)	-0.07777(13)	0.0229(7)
C11	0.1587(4)	0.2908(3)	-0.01565(13)	0.0234(7)
C12	0.3373(4)	0.1893(3)	-0.03802(14)	0.0273(7)
C13	0.4610(4)	0.2492(3)	-0.10195(14)	0.0282(8)
C14	0.0194(4)	0.2315(2)	0.04337(12)	0.0232(7)
C16	-0.1423(4)	0.0948(3)	0.14017(13)	0.0261(7)
C17	-0.2532(4)	0.2142(2)	0.11896(12)	0.0228(6)
C19	-0.4565(4)	0.2613(2)	0.15104(12)	0.0230(6)
C22	-0.7599(4)	0.2817(3)	0.22422(13)	0.0257(7)
C23	-0.5472(4)	0.1960(3)	0.21839(14)	0.0266(7)
C24	-0.7990(4)	0.3514(2)	0.28886(12)	0.0239(6)
C25	-0.9766(4)	0.3342(2)	0.33245(13)	0.0273(7)
C26	-1.0239(4)	0.4035(3)	0.38979(14)	0.0350(8)
C27	-0.8830(5)	0.4950(3)	0.40448(14)	0.0355(8)
C28	-0.6995(5)	0.5157(3)	0.36317(14)	0.0334(8)
C29	-0.6646(4)	0.4439(3)	0.30746(13)	0.0271(7)
C31	0.4699(4)	0.2064(3)	-0.48928(14)	0.0347(8)
C51	-0.1311(5)	0.0752(3)	-0.31645(17)	0.0377(9)

Table 4

Hydrogen coordinates and their estimated standard deviations for polymorph Form A

Atom	x	y	z	U(eq)
H4	0.106(4)	0.044(3)	-0.4467(14)	0.038(8)
H11	0.232(4)	0.363(3)	-0.0003(13)	0.028(7)
H16	-0.185(4)	0.029(2)	0.1774(13)	0.024(6)
H22	-0.883(4)	0.227(2)	0.2185(12)	0.024(6)
H26	-1.159(4)	0.391(3)	0.4176(14)	0.039(8)
H27	-0.914(4)	0.543(3)	0.4446(15)	0.043(8)
H28	-0.601(4)	0.573(3)	0.3733(15)	0.044(9)
H62	-0.004(4)	0.280(2)	-0.2527(12)	0.025(6)
H71	0.149(4)	0.389(3)	-0.2825(12)	0.024(6)
H91	0.236(4)	0.479(3)	-0.1279(13)	0.035(7)
H92	0.066(4)	0.440(2)	-0.1789(13)	0.027(7)
H101	-0.087(4)	0.419(3)	-0.0644(13)	0.030(7)
H102	-0.066(4)	0.279(2)	-0.0938(12)	0.020(6)

Atom	x	y	z	U(eq)
H121	0.442(4)	0.164(2)	0.0000(13)	0.027(7)
H122	0.274(4)	0.108(3)	-0.0494(13)	0.030(7)
H131	0.535(4)	0.331(3)	-0.0894(14)	0.037(7)
H132	0.566(3)	0.184(2)	-0.1181(11)	0.013(5)
H231	-0.451(4)	0.201(2)	0.2570(13)	0.025(7)
H232	-0.570(4)	0.098(3)	0.2172(13)	0.031(7)
H51A	-0.098(5)	0.037(3)	-0.2691(17)	0.051(9)
H51B	-0.245(5)	0.143(3)	-0.3110(15)	0.054(9)
H51C	-0.179(5)	0.005(3)	-0.3431(17)	0.059(10)

CHARACTERIZATION EXAMPLE 3

Differential Scanning Calorimetry Experiments

Differential scanning calorimetry was performed on a Thermal Analysis Q2000 Differential Scanning Calorimeter. A sample (2.3 mg) was placed in an aluminum DSC pan.

5 The sample cell was heated under a nitrogen purge at 10 °C/minute. Indium metal was used as the calibration standard.

The DSC curve for polymorph Form A of Compound 1 was observed to exhibit a sharp endotherm, confirmed as the melt by hotstage microscopy, with an onset temperature at 120 °C (signal maximum at 127 °C). The heat of fusion was determined to 63 J/g.

10 The DSC curve for polymorph Form B of Compound 1 was observed to exhibit a sharp endotherm, confirmed as the melt by hotstage microscopy, with an onset temperature at 144 °C (signal maximum at 148 °C). The heat of fusion was determined to 82 J/g.

CHARACTERIZATION EXAMPLE 4

Stability Experiments for Solid Forms of Compound 1

15 The physical stability of polymorph Form A was characterized. Samples of Form A maintained at 40, 60, and 80 °C for 4 days remained unchanged by XRPD. Samples of Form A exposed to 53, 75, and 85% relative humidity at ambient temperature (10 days) were also unchanged, as determined by XRPD.

20 The physical stability of polymorph Form B was characterized. Samples of Form B maintained at 40 °C and 25 °C for 4 days remained unchanged by XRPD. Samples of Form B exposed to 85% relative humidity at ambient temperature (10 days) were also unchanged, as determined by XRPD.

25 The physical stability of the amorphous material was characterized. Amorphous Compound 1 samples exposed to elevated temperatures (60, 80 and 100 °C) and humidities (75 and 85% relative humidity) for 10-12 days remained unchanged by XRPD. This indicates that the amorphous solid is physically stable at these conditions.

CHARACTERIZATION EXAMPLE 5

Single Crystal X-Ray Diffraction for Polymorph Form B

A rectangular plate of polymorph Form B of Compound 1 having approximate dimensions of 0.20 x 0.09 x 0.02 mm was mounted on a glass fiber in random orientation. Preliminary examination and data collection were performed with Mo K_{α} radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) on a Bruker Apex-II CCD diffractometer equipped with a graphite crystal, incident beam monochromator. Refinements were performed on a computer workstation running the program SHELX97 on a LINUX operating system. Cell constants and an orientation matrix for data collection were obtained from least-squares refinement using the setting angles of 16001 reflections in the range $1.63^{\circ} < \theta < 24.15^{\circ}$. Data were integrated using the program SAINT. The space group was determined by the program XPREP. The space group was determined to be Pbc_a (no. 2) based upon the systematic absences. The data were collected to a maximum 2θ value of 48.30° , at a temperature of $173 \pm 1 \text{ K}$.

The orthorhombic cell parameters and calculated volume were determined to be: $a = 13.434(3) \text{ \AA}$, $b = 14.661(3) \text{ \AA}$, $c = 24.237(5) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^{\circ}$, $\beta = 90^{\circ}$, $\gamma = 90^{\circ}$, $V = 4773.5(17) \text{ \AA}^3$. The molecular weight of Compound 1 is $539.53 \text{ g mol}^{-1}$. With $Z = 8$ the resultant density was calculated to be 1.501 g cm^{-3} . The space group was determined to be Pbc_a. The crystal structure of polymorph Form B adopts a centric space group consistent for a racemate. One end of the molecule is disordered. Compound 1 adopts two different conformations in this polymorph (one conformation in 71% abundance and another in 29% abundance). The single crystal X-ray data is listed in Tables 5 and 6. Note that the atoms are numbered differently than for polymorph Form A (e.g., the chiral center where the isoxazoline ring joins the difluorophenyl ring is C18 in Form B and C22 in Form A). The atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) are listed and $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor. The estimated standard deviations are shown in parentheses.

Table 5

Atomic coordinates and their estimated standard deviations for polymorph Form B

Atom	x	y	z	U(eq)
S(1)	4497(1)	1123(1)	3429(1)	45(1)
O(1)	4707(3)	5575(3)	4272(2)	52(1)
F(1)	6512(3)	8851(2)	5106(2)	68(1)
N(1)	6152(3)	6775(3)	4036(2)	34(1)
C(1)	5888(4)	8118(4)	4318(2)	36(2)
F(2)	6022(3)	9684(2)	4436(1)	64(1)
N(2)	6265(3)	7323(3)	4485(2)	34(1)
C(2)	5540(4)	8080(4)	3775(2)	37(1)
F(3)	4960(3)	8975(2)	4944(2)	71(1)

Atom	x	y	z	U(eq)
N(3)	5673(3)	4324(3)	4220(2)	40(1)
C(3)	5711(4)	7204(4)	3604(2)	36(1)
N(4)	6402(3)	1167(3)	3370(2)	37(1)
C(4)	5840(5)	8899(4)	4695(3)	47(2)
N(5)	7714(4)	-85(3)	2816(2)	57(2)
C(5)	5497(5)	6720(4)	3078(2)	53(2)
C(6)	6429(4)	5818(3)	4073(2)	39(2)
C(7)	5518(4)	5224(4)	4200(2)	36(1)
C(8)	6633(4)	3874(4)	4154(2)	44(2)
C(9)	6529(4)	3061(3)	3759(2)	38(2)
C(10)	5748(4)	2392(3)	3965(2)	33(1)
C(11)	4759(4)	2905(4)	4046(2)	41(2)
C(12)	4898(4)	3719(4)	4427(2)	42(2)
C(13)	5651(4)	1587(3)	3591(2)	34(1)
C(14)	6073(4)	443(4)	3044(2)	39(2)
C(15)	5070(4)	328(4)	3032(2)	40(2)
C(16)	6758(4)	-148(5)	2759(2)	55(2)
O(2)	8210(3)	-832(3)	2529(2)	31(1)
C(17)	6468(5)	-985(5)	2423(3)	41(2)
C(18)	7448(5)	-1473(5)	2325(3)	35(2)
C(19)	7691(6)	-1711(6)	1742(3)	27(2)
C(20)	7695(6)	-1087(5)	1315(3)	32(2)
C(21)	7878(8)	-1279(8)	777(5)	54(3)
C(22)	8032(7)	-2083(8)	631(4)	56(3)
C(23)	8080(8)	-2831(8)	992(4)	46(3)
C(24)	7899(6)	-2598(7)	1563(3)	37(2)
F(4)	7507(3)	-199(3)	1453(2)	50(2)
F(5)	7894(3)	-3249(3)	1975(2)	55(2)
O(2')	8096(9)	-369(10)	2270(6)	51(4)
C(17')	6361(10)	-510(12)	2161(7)	25(5)
C(18')	7349(12)	-517(12)	1837(7)	48(6)
C(19')	7621(15)	-1409(10)	1565(6)	29(6)
C(20')	7696(15)	-2233(12)	1832(7)	37(6)
C(21')	7952(15)	-3081(13)	1631(9)	39(6)
C(22')	8094(15)	-3067(12)	1146(8)	24(6)
C(23')	8102(12)	-2381(10)	746(7)	8(4)

<u>Atom</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	<u>z</u>	<u>U(eq)</u>
C(24')	7820(20)	-1482(13)	992(8)	69(10)
F(4')	7558(10)	-2236(10)	2390(5)	79(5)
F(5')	7714(10)	-679(10)	714(5)	77(5)

Table 6
Hydrogen coordinates for polymorph Form B

<u>Atom</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	<u>z</u>	<u>U(eq)</u>
H(2A)	5252	8550	3573	45
H(5A)	6109	6499	2922	80
H(5B)	5185	7132	2824	80
H(5C)	5061	6214	3149	80
H(6A)	6922	5740	4361	47
H(6B)	6724	5625	3727	47
H(8A)	6870	3664	4509	53
H(8B)	7114	4304	4007	53
H(9A)	6343	3280	3396	46
H(9B)	7165	2752	3727	46
H(10A)	5964	2169	4327	39
H(11A)	4514	3113	3691	49
H(11B)	4268	2494	4202	49
H(12A)	4276	4052	4456	50
H(12B)	5077	3506	4793	50
H(15A)	4742	-124	2833	49
H(17A)	6010	-1369	2627	49
H(17B)	6161	-810	2077	49
H(18A)	7466	-2028	2550	42
H(21A)	7889	-812	517	65
H(22A)	8121	-2195	256	67
H(23A)	8216	-3422	875	55
H(17C)	6071	-1114	2186	29
H(17D)	5881	-94	1999	29
H(18B)	7363	-19	1568	58
H(21B)	8006	-3601	1848	47
H(22B)	8230	-3641	1002	29
H(23B)	8260	-2472	377	9

CHARACTERIZATION EXAMPLE 6

Relative Stability Experiments for Polymorph Form A and Form B

The relative stability of polymorphic Forms A and B of Compound 1 was characterized with Differential Scanning Calorimetry and a competitive interconversion experiment. Phase transitions of solids can be thermodynamically reversible or irreversible. Crystalline polymorphs which transform reversibly at a specific transition temperature (T_m) are called enantiotropic polymorphs. If the crystalline polymorphs are not interconvertable, the system is monotropic (i.e. one polymorph is thermodynamically stable relative to the other over the entire temperature range up to melting). The relationship between forms can be determined by the application of the heat of fusion rule (Burger, A.; Ramberger, R. *Mikrochim. Acta [Wein]*, 1979 II, 259-271). The rule states that if the higher melting form has the lower heat of fusion, then the two forms are enantiotropic. Otherwise, they are monotropic. Based on this rule, the DSC data (measured in Characterization Example 3) show that polymorph Form A (mp ~ 120 °C, $\Delta H_f = 64$ J/g) and polymorph Form B (mp ~ 144 °C, $\Delta H_f = 82$ J/g) are monotropically related. More specifically, polymorph Form B is the most stable form throughout the temperature range up to the melt.

To support this conclusion, a competitive interconversion experiment between polymorph Forms A and B was performed in ethanol at room temperature. Equal amounts of Forms A and B were added to saturated ethanol and the suspension was continuously stirred for 4 days. The solids were recovered by vacuum filtration and identified as polymorph Form B by XRPD. This indicates that polymorph Form B is more stable than polymorph Form A under these conditions, consistent with prediction from the DSC data for polymorph Forms A and B.

CHARACTERIZATION EXAMPLE 7

Modulated Differential Scanning Calorimetry Experiment

Modulated Differential Scanning Calorimetry was performed on a TA Instruments 2920 Differential Scanning Calorimeter equipped with a refrigerated cooling system (RCS). Compound 1 (4.4 mg) was placed in an aluminum DSC pan. Temperature and heat capacity measurements were calibrated using indium metal and sapphire as calibration standards, respectively. The glass transition temperature was determined to be about 68 °C from the half-height/inflection of the step change in the reversible heat flow versus temperature curve.

Formulation/Utility

A solid form of Compound 1 will generally be used as a fungicidal active ingredient in a composition, i.e. formulation, with at least one additional component selected from the group consisting of surfactants, solid diluents and liquid carriers (i.e. liquid fluids that carry the active and possibly other ingredients; also called liquid diluents). The formulation or composition ingredients are selected to be consistent with the physical properties of the

active ingredient, mode of application and environmental factors such as soil type, moisture and temperature.

Useful formulations of fungicidal active ingredients generally include both liquid and solid compositions. Liquid compositions include solutions (e.g., emulsifiable concentrates), emulsions (including micro-emulsions), dispersions and suspensions, and combinations of these forms (e.g., suspo-emulsions). The term “suspension” particularly refers to a dispersion of particulates that has been stabilized by addition of a chemical additive to minimize or stop sedimentation of the active ingredient. In a dispersion or suspension of particulates (e.g., aqueous suspension concentrate and oil dispersion formulations), a liquid carrier forms a continuous liquid phase in which the particulates (e.g., of a solid form of Compound 1) are dispersed or suspended. In a composition that combines a suspension or dispersion of particulates with an emulsion containing a second (immiscible) liquid (e.g., a suspo-emulsion formulation), a liquid carrier forms a continuous liquid phase in which not only the particulates are suspended but also droplets (i.e. non-continuous liquid phase) of the second liquid are emulsified.

Dispersions and suspensions may be aqueous (i.e. containing mainly water as the liquid carrier) or non-aqueous (i.e., comprising water-immiscible organic compounds, commonly referred to as “oil”, as the liquid carrier) according to the nature of the liquid carrier forming the continuous liquid phase. The general types of aqueous liquid compositions include soluble concentrates, suspension concentrates, capsule suspensions, concentrated emulsions, micro-emulsions and suspo-emulsions. Thus in suspo-emulsions the liquid carrier forming the continuous liquid phase is aqueous (i.e. contains water as its main constituent) and a water-immiscible liquid component is emulsified in the aqueous liquid carrier. The general types of non-aqueous liquid compositions include emulsifiable concentrates, micro-emulsifiable concentrates, dispersible concentrates and oil dispersions. Suspension concentrates contain particulates dispersed in a continuous liquid phase and exists as particulate dispersions on addition to water. Suspo-emulsions and oil dispersions form both particulate dispersions and emulsions that coexist on addition to water, where one or more of these phases may contain active ingredient. (In the present compositions, the particulate dispersions comprise a solid form of Compound 1.)

The general types of solid compositions include dusts, powders, granules, pellets, prills, pastilles, tablets, filled films (including seed coatings) and the like, which can be water-dispersible (“wetable”) or water-soluble. Films and coatings formed from film-forming liquids are particularly useful for seed treatment, in addition to having applications in both liquid and solid formulation types in general. Active ingredients can be encapsulated (including micro-encapsulated) and further formed into a liquid suspension or dispersion or into a solid formulation, to protect the active ingredient or control or delay release of the active ingredient on application to the target. Alternatively, the entire formulation, including

the active ingredient, can be encapsulated (or "overcoated"). Encapsulation can also control or delay release of the active ingredient. High-strength compositions can be prepared and used as intermediates for subsequent use in preparing lower strength liquid and solid formulations.

5 Although the solid forms of Compound 1 according to the present invention can be used to prepare liquid solutions, emulsifiable concentrates and emulsions by combining with a solvent dissolving the solid forms, the solid forms can only retain their identity in formulated compositions containing Compound 1 as a solid (e.g., particles). The fungicidal compositions of the present invention wherein the composition comprises at least one solid
10 form of Compound 1 thus include liquid compositions containing Compound 1 as a solid (e.g., dispersions, suspensions, suspo-emulsions) and solid compositions of Compound 1.

Even though both polymorph Form A and the amorphous solid form of Compound 1 can be used to prepare fungicidal compositions of the present invention, polymorph Form B is particularly useful for forming fungicidal compositions, especially liquid compositions,
15 having excellent physical as well as chemical stability. Although both polymorph Form A and the amorphous solid form of Compound 1 are relatively stable when isolated and maintained near room temperature, they are nevertheless thermodynamically unstable relative to polymorph Form B. Therefore they are inherently susceptible to conversion to Polymorph Form B. Contact with solvents generally promotes conversion of crystal forms.
20 Therefore liquid compositions comprising polymorph Form A or the amorphous solid form of Compound 1 are particularly vulnerable to spontaneous recrystallization to Polymorph Form B. Because of minimal nucleation and slow growth, the polymorph Form B crystals formed will be relatively few but large. This can result in both decreased biological efficacy and increased settling of the active ingredient, because high biological activity and
25 suspensibility depend upon small particle size of solid active ingredient dispersed in liquid compositions. Using polymorph Form B to prepare fungicidal compositions removes the risk of later recrystallization in the compositions. Accordingly of note is a fungicidal composition of the invention comprising polymorph Form B.

Although any form of Compound 1 can be used to prepare liquid compositions
30 wherein Compound 1 is completely dissolved (e.g., solutions, emulsifiable concentrates), polymorph Form B is advantageously used to develop formulation recipes for these types of liquid compositions. Consistent with its higher melting point, polymorph Form B is generally less soluble than polymorph Form A and the amorphous solid form of Compound 1. Therefore types and amounts of solvents found sufficient to completely dissolve
35 polymorph Form B will provide recipes for stable formulations, whereas types and amounts of solvents found sufficient to completely dissolve polymorph Form A or the amorphous solid form of Compound 1 may result in later crystallization of polymorph Form B from the composition. After the types and amounts of solvents are determined to be sufficient for

solubility of polymorph Form B, any form of Compound 1 can be then used to produce the composition. Other forms of Compound 1 may be less expensively produced than polymorph Form B, and thus preferable for making compositions in which Compound 1 is dissolved.

5 Both liquid and solid formulations comprising at least one solid form of Compound 1 will typically contain effective amounts of active ingredient, solid diluent or liquid carrier, and surfactant within the following approximate ranges, which add up to 100 percent by weight. General ranges of amounts of active ingredient (i.e. a solid form of Compound 1 and optionally other active ingredients), diluent and surfactant components in the present
10 composition comprising at least one solid form of Compound 1 are as follows:

	Weight Percent		
	<u>Active Ingredient</u>	<u>Diluent</u>	<u>Surfactant</u>
Water-Dispersible Granules, Tablets and Powders	0.001–90	0–99.999	0–25
Oil Dispersions, Aqueous Suspensions	1–60	40–99	0–50
Dusts	1–25	70–99	0–5
Granules and Pellets	0.001–95	5–99.999	0–20
High Strength Compositions	90–99	0–10	0–10

Solid diluents include, for example, traditional and organically modified clays such as bentonite, montmorillonite, attapulgite and kaolin, gypsum, cellulose, titanium dioxide, zinc oxide, starch, dextrin, sugars (e.g., lactose, sucrose), silica, talc, mica, diatomaceous earth, urca, calcium carbonate, sodium carbonate and bicarbonate, and sodium sulfate. Typical
15 solid diluents are described in Watkins et al., *Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers*, 2nd Ed., Dorland Books, Caldwell, New Jersey.

Liquid carriers for formulation of agricultural active ingredients are generally liquids at room temperature (e.g., 20 °C). Liquid carriers include “aqueous” (i.e. water optionally containing dissolved water-soluble compounds) and “water-immiscible” (e.g. liquid
20 containing water-immiscible organic compounds and, at most, an insignificant (e.g., no more than about 5% by weight) amount of water).

The term “aqueous liquid carrier” as used herein particularly refers to a liquid carrier comprising water as the main (i.e. at least 50% by weight) component. In addition to water, an aqueous liquid carrier can contain dissolved water-soluble compounds, including water-
25 miscible solvents such as *N*-alkylpyrrolidones (e.g., *N*-methylpyrrolidinone), mono- and di-alkyl ethers of glycols and polyglycols (e.g., monomethyl ethers of mono-, di- and tri-propylene glycol), ethylene glycol, tricethylene glycol, propylene glycol, dipropylene glycol,

polypropylene glycol, propylene carbonate, glycerine, alcohols, which can be linear, branched, saturated or unsaturated (e.g., methanol, ethanol, *n*-propanol, isopropyl alcohol) and dimethyl sulfoxide.

The term "water-immiscible liquid carrier" as used herein particularly refers to a liquid carrier comprising one or more water-immiscible organic compounds in a total amount of at least about 50%, more typically at least about 60%, 70%, 80%, 90% or 95% of the carrier by weight. In this context, organic compound refers to molecules containing carbon as well as other atoms. The one or more water-immiscible organic compounds forming the water-immiscible liquid carriers for the present invention are typically soluble in water to an extent of less than about 0.1%, or less than about 0.01%, or less than about 0.001% by weight at 20 °C. Often liquid water-immiscible organic compounds are described as "oils". Examples of water-immiscible organic compounds suitable as water-immiscible liquid carriers for compositions of the present invention include, but are not limited to: mineral oils, also known as liquid petrolatum, liquid paraffin, paraffin oil, normal paraffins, isoparaffins and paraffinic oil, comprised of a mixture of long-chain, liquid hydrocarbons obtained from petroleum. Mineral oils are commercially available from multiple sources, as a straight mineral oil or mineral oil blends with emulsifiers, for example, Isopar[®] H (Deutsche Exxon Chemicals) or Suremix[®] (DuPont, USA).

Also useful as water-immiscible organic compounds suitable as water-immiscible liquid carriers for compositions of the present invention are vegetable and animal-sourced oils. These oils are usually obtained by pressing or solvent extraction of plant seed (e.g., oils of olive, castor, linseed, sesame, corn (maize), peanut, sunflower, grapeseed, safflower, cottonseed, soybean, rapeseed, coconut and palm kernel) and the fractionation of animal-sourced fats (e.g., beef tallow, pork tallow, lard, cod liver oil, fish oil). These oils comprise mostly fatty acid glycerides, i.e. glycerol esters of saturated and unsaturated fatty acids (typically C₆–C₂₂). Alkylated fatty acids (e.g., methylated, ethylated, butylated) obtained by transesterification of both plant and animal-sourced glycerol esters, including higher-grade products that have been further purified by distillation, are commercially available and also useful as water-immiscible liquid carriers for the present compositions. Fatty acid esters of C₁–C₄ alkanols (i.e. fatty acids esterified with C₁–C₄ alkanols instead of glycerol) have lower viscosities than seed oils. The fatty acid portions of these esters typically consist of a carboxylate moiety bound to the hydrocarbon chain, which can be branched or unbranched. The latter is more typical of plant or animal-sourced esters. Of particular note are the fatty acid esters which are fatty acids esterified with C₁–C₂ alkanols (lower alkyl esters of fatty esters) for reasons including favorable physical properties, commercial availability and cost. The fatty acid alkanol esters in a composition of the present invention can also be derived from a mixture of alcohols (e.g., methanol and ethanol).

The hydrocarbon chain of commercially available fatty acid esters can be saturated or unsaturated, with the degree of unsaturation typically being no greater than 1 or 2 carbon-carbon double bonds. Fatty acid esters formed from fatty acids containing either both odd and even numbers of carbon in the hydrocarbon chain are useful in the compositions of the present invention. Although the compositions of the present invention can include short chain fatty acid esters (C_4 – C_6), mixtures with longer chain fatty acid esters (C_{10} – C_{22}) are preferred and useful in controlling the polarity and volatility of the composition, the solubility of the active ingredient in the water-immiscible liquid carrier and the solubility of the water-immiscible liquid carrier in water and other aqueous liquid carriers of the present invention (e.g., the continuous liquid phase of a suspo-emulsion). Of note are fatty acids obtained from natural sources, typically containing an even number of carbon atoms (C_{10} – C_{22}) and alkanol esters of these fatty acids for reasons of commercial availability and cost. The (C_{10} – C_{22}) fatty acid esters with an even number of carbon atoms include: erucic acid, lauric acid, palmitic acid, stearic acid, oleic acid, linoleic acid and linolenic acid.

Commercially available fatty acid compositions obtained from natural sources (e.g., seed oils) typically consist of fatty acids having a range of chain lengths and different degrees of unsaturation. These mixtures can be useful in the compositions of the present invention without need to first separate the fatty acid esters. Of note is a liquid composition of the invention wherein the liquid carrier comprises fatty acid methyl esters derived from seed oils of sunflower, soybean, cotton or linseed or rapeseed, and particularly rapeseed (e.g., methyl canolate) or soybean (e.g., methyl soyate).

Fatty acid esters of alkanols and methods for their preparation are well known in the art. For example, “biodiesel” typically comprises fatty acid esters of ethanol or more commonly methanol. Two principal routes used to prepare fatty acid alkanol esters are transesterification starting with another fatty acid ester (often a naturally occurring ester with glycerol) and direct esterification starting with the fatty acid. A variety of methods are known for these routes. For example, direct esterification can be accomplished by contacting a fatty acid with an alkanol in the presence of a strong acid catalyst such as sulfuric acid. Transesterification can be accomplished by contacting a starting fatty acid ester with the alcohol in the presence of a strong acid catalyst such as sulfuric acid but more commonly a strong base such as sodium hydroxide.

Also useful as water-immiscible liquid carriers for liquid compositions of the present invention are alkoxylated fatty acid esters, including alkoxylated fatty acid glycerides. Besides utility as liquid carriers, alkoxylated fatty acid esters also are useful as surfactants and can self-emulsify. Polyalkoxylated triglycerides (also known as alkoxylated triglycerides, alkoxylated fatty acid glycerides, and polyalkoxylated fatty acid glycerides) are often regarded as “semi-natural” surfactants, as they are usually made from alkoxylation

(e.g., ethoxylation or propoxylation) of glycerol fatty acid esters (i.e. fatty acid esters of glycerol) of natural origin such as vegetable oils (many of which are also referred to as seed oils). Alkoxylation refers to the insertion of oxyethylene units having the formula “-OCH₂CH₂-”, which may be optionally substituted with alkyl, (i.e. alkoxyl units) into ester molecules. The more specific terms “ethoxylation” and “propoxylation” refer, respectively, to insertion of oxyethylene units and oxypropylene (i.e. methyl-substituted oxyethylene) units. Polyalkoxyated triglycerides are thus generally recognized to comprise oxyethylene units, optionally alkyl-substituted, interposed between the glycerol backbone and the fatty acid-derived ester substituents. More specifically, polyethoxylated triglycerides comprise unsubstituted oxyethylene units. In a polyalkoxylated triglyceride molecule, chains of optionally alkyl-substituted oxyethylene units are interposed between the glycerol backbone and one or more of the three fatty acid-derived ester substituents. Polyalkoxylated triglycerides typically contain from about 3 to about 100, more typically from about 5 to about 50 and most typically from about 10 to about 30, units derived from one or more alkylene oxides such as ethylene oxide or propylene oxide. Typically the units are derived from ethylene oxide, propylene oxide or combinations thereof, and most typically the units are derived from ethylene oxide.

In one method, glycerol fatty acid esters (e.g., vegetable oils) are polyethoxylated in a process typically involving heating with a catalytic amount of an alkali metal hydroxide or alkoxide, optionally a catalytic amount of an alcohol (e.g., glycerol), and an amount of ethylene oxide depending upon the extent of ethoxylation desired. These conditions apparently ethoxylate glycerol-based alcohol moieties with ethylene oxide to form ethoxylated species (typically comprising multiple ethylene oxide-derived units in a chain), which condense at the terminal end of the ethylene oxide-derived chain with carboxylic moieties to form ester linkages (e.g., through base-catalyzed transesterification), thereby liberating further glycerol-based alcohol moieties, which are then ethoxylated and condensed with carboxylic moieties to form esters. Ethoxylation continues until the quantity of ethylene oxide added is consumed. Under these conditions, hydroxyl groups on alkyl or alkenyl chains of a carboxylic acid (e.g., ricinoleic acid in castor oil) may also be ethoxylated. Preparation of ethoxylated fatty acid esters (including polyethoxylated triglycerides) by this method are described in GB Patent 1,050,497 and U.S. Patent 6,103,770. Although this method is useful for preparing the polyalkoxylated triglyceride component for the present composition, alkoxylation of fatty esters using metal hydroxides or alkoxides can leave a significant portion of the starting fatty esters unalkoxylated, as is reported by Cox and Werasooriya, *Journal of the American Oil Chemists' Society* 1997, 74(7), 847–859. Furthermore, depending upon reaction conditions, significant amounts of alkoxyated fatty acid (also known as fatty acid alkoxylate) impurities can form.

In one embodiment of the present composition the amount of unmodified (e.g., unalkoxylated) triglycerides is minimized. For this embodiment the polyalkoxylated triglyceride component in the liquid carrier is prepared by processes minimizing residual unmodified triglycerides. An ethoxylation process minimizing residual unmodified triglycerides involves heating glycerol fatty acid esters (i.e. triglycerides) with ethylene oxide in the presence of a calcined or hydrophobicized (e.g., fatty-acid-modified) hydrotalcite heterogeneous catalyst as described in U.S. Patent 5,292,910 and PCT Patent Publication WO 90/13533, particularly in the presence of a co-catalyst (e.g., lithium hydroxide, alkaline earth metal salts, tin salts) as described in U.S. Patent 6,008,392. Ethoxylation using a calcined or hydrophobicized hydrotalcite heterogeneous catalyst also minimizes formation of alkoxylated (e.g., ethoxylated) fatty acid impurities. Cox and Werasooriya, *Journal of the American Oil Chemists' Society* **1997**, 74(7), 847–859 discloses another ethoxylation process minimizing residual unmodified triglycerides by use of a calcium and aluminum alkoxyethoxylate catalyst prepared as described in U.S. Patent 4,775,653.

In each of the above described alkoxylation processes, glycerol fatty acid esters can be propoxylated by substituting propylene oxide for all or part of the ethylene oxide in alkoxylation procedures. Furthermore, glycerol fatty acid esters can be alkoxylated using other alkylene oxides (e.g., butylene oxide).

Examples of additional organic compounds that are useful as liquid carriers in the composition of the present invention include: aromatic hydrocarbons, dearomatized aliphatics, alkylbenzenes, alkylnaphthalenes, ketones (e.g., cyclohexanone, 2-heptanone, isophorone and 4-hydroxy-4-methyl-2-pentanone), esters (e.g., isoamyl acetate, hexyl acetate, heptyl acetate, octyl acetate, nonyl acetate, tridecyl acetate and isobornyl acetate, including glycerol esters (e.g. glycerol triacetate) and esters such as alkylated lactate esters, dibasic esters and γ -butyrolactone), alcohols, which can be linear, branched, saturated or unsaturated, (e.g., *n*-hexanol, 2-ethylhexanol, *n*-octanol, decanol, isodecyl alcohol, isooctadecanol, cetyl alcohol, lauryl alcohol, tridecyl alcohol, oleyl alcohol, cyclohexanol, tetrahydrofurfuryl alcohol, diacetone alcohol and benzyl alcohol) and limonene. Additional liquid carriers are described in Marsden, *Solvents Guide*, 2nd Ed., Interscience, New York, 1950.

As already mentioned, suspo-emulsion compositions comprise a continuous liquid phase formed by an aqueous liquid carrier in which particulates (e.g., of a solid form of Compounds 1) are dispersed or suspended, and furthermore a water-immiscible liquid component is emulsified in the aqueous carrier. The term "water-immiscible liquid component" as used herein particularly refers to a water-immiscible liquid comprising one or more water-immiscible organic compounds in a total amount of at least about 50%, more typically at least about 60%, 70%, 80%, 90% or 95% of the carrier by weight. The one or

more water-immiscible organic compounds forming the water-immiscible liquid component for the present invention (e.g., suspo-emulsion formulations) are typically soluble in water to an extent of less than about 1%, or less than about 0.1%, or less than about 0.01% by weight at 20 °C. Particularly useful for the suspo-emulsion compositions of the present invention are water-immiscible liquid components comprising at least one substance selected from the group consisting of glycerol esters of fatty acids (e.g., vegetable and animal-sourced oils), lower alkyl esters of fatty acids (alternatively named fatty acid esters of lower alkanols) and mineral oils. These water-immiscible organic compounds (substances) have already been described in the above disclosure of water-immiscible liquid carriers.

The solid and liquid compositions of the present invention often include one or more surfactants. "Surfactant" is an abbreviation for surface active agent, reflecting the tendency to absorb at surfaces and interfaces. Surfactant molecules typically consist of at least two parts, one that is soluble in a specific solvent, or mixture of solvents (lyophilic), and one that is insoluble (lyophobic). When water is the solvent, the water-insoluble and water-soluble portions of the surfactant are referred to as the hydrophobic and hydrophilic portions, respectively. The hydrophobic or non-polar portion is usually oil or solvent-soluble. The polar portion, or "head" group, typically confers a degree of water-solubility to the surfactant, and can be ionic or non-ionic. The relative size of the hydrophobic and hydrophilic groups, in large part, determines the surface-active properties of the surfactant.

Considering the type and number of functional groups available to form the hydrophilic portion of a surfactant molecule, surfactants are often classified as being non-ionic, anionic or cationic. Non-ionic surfactants have a polar functional group or groups that do not ionize on contact with water. Non-ionic surfactants useful for the present compositions include, but are not limited to: linear and branched alcohols, alkylphenols, fatty acids, glycols, amines or other compounds and the products resulting from their alkoxylation (e.g., ethoxylations, propoxylation), including products based on natural and synthetic alcohols, and mixtures thereof; alkylpolysaccharides; amine ethoxylates, alkanolamides and ethoxylated alkanolamides; alkoxyated triglycerides (e.g., ethoxylated soybean, castor and rapeseed oils); alkylphenol alkoxyates (e.g. octylphenol ethoxylates, nonylphenol ethoxylates, dinonyl phenol ethoxylates and dodecyl phenol ethoxylates prepared from the phenols and ethylene oxide, propylene oxide, butylene oxide or mixtures thereof); polymeric random, graft and block polymers prepared from ethylene oxide or propylene oxide and reverse block polymers where the terminal blocks are prepared from propylene oxide; acrylic, acrylate/methacrylate and acrylic/styrene graft copolymers, optionally containing polyoxyethylene or polyoxypropylene; ethoxylated fatty acid and/or oils (e.g., ethoxylated methyl esters); ethoxylated tristyrylphenols, (e.g., those prepared from ethylene oxide, propylene oxide, butylene oxide or mixtures thereof); fatty acid esters, glycerol esters, lanolin-based derivatives, sorbitan and sorbitol esters and their corresponding

alkoxylates (e.g., polyethoxylated sorbitan fatty acid esters, polyethoxylated sorbitol fatty acid esters and polyethoxylated glycerol fatty acid esters and other sorbitan derivatives such as sorbitan esters); polyalkylene oxide block copolymers; polyethylene glycol copolymers; alkyd peg (polyethylene glycol) resins, graft or comb polymers and star polymers; 5 methylmethacrylate graft copolymers; butyl and isobutyl methacrylates; ethylene acrylate; ethylene/maleic anhydride; ethylene vinyl acetate copolymers and the like; polyethylene glycols (pegs); polyethylene glycol fatty acid esters; silicone-based surfactants; and sugar-derivatives such as sucrose esters, alkyl polyglycosides where the number of glucose units, (or other sugar units) referred to as degree of polymerization (D.P.), can range from 1 to 3 10 and the alkyl units can range from C₆ to C₁₄ (see *Pure and Applied Chemistry* 72, 1255–1264), and alkyl polysaccharides.

Nonionic surfactants often involve alkoxylation such as ethoxylation or propoxylation. As is well known in the art, the term “ethoxylation” and “propoxylation” refers to the process that results in the formation or appendage of chains comprising one or more 15 oxyethylene (-OCH₂CH₂-) or oxypropylene (-OCH₂CH₂CH₂-) units formed by reaction of ethylene or propylene oxide with hydroxyl groups on present on the target chemistry resulting in its esterification, e.g. alkylphenol conversion to alkylphenol ethoxylate. If more than one oxyethylene unit is generally present on each surfactant molecule, “polyoxyethylene” can be included in the surfactant name, or alternatively a POE 20 (polyoxyethylene) number can be included in the name to indicate the average number of oxyethylene units per molecule.

Anionic surfactants are surface-active molecules in which the hydrophilic group connected to the lipophilic portion of the molecule forms a negative ion (i.e. anion) when placed in aqueous solution. Charge bearing hydrophilic groups commonly found in anionic 25 surfactants include: carboxylates, sulfates, sulfonates and phosphates.

Useful anionic surfactants include, but are not limited to: sulfonic acids, sulfates and sulfonates (e.g., alkylaryl sulfonic acids and their salts), alkylbenzene sulfonates and their derivatives, styryl phenol ether sulfates and sulfonates of oils and fatty acids, diphenyl sulfonate derivatives, lignin and lignin derivatives such as lignosulfonates, olefin sulfonates, 30 styryl phenol ether sulfate, sulfates and sulfonates of oils and fatty acids, sulfates and sulfonates of ethoxylated alkylphenols, sulfates of alcohols, sulfates of ethoxylated alcohols, sulfonates of amines and amides such as *N,N*-alkyltaurates; carboxylated alcohol or alkylphenol ethoxylates, ethoxylated alkylphenols, alcohols, ethoxylated alcohols, carboxylated alcohol or alkylphenol ethoxylates; diphenyl sulfonate derivatives; lignin and 35 lignin derivatives such as lignosulfonates; maleic or succinic acids or their anhydrides; olefin sulfonates; phosphate esters (e.g., phosphate esters of alcohol alkoxylates, phosphate esters of alkylphenol alkoxylates and phosphate polymeric surfactants such as random copolymers, block copolymers); styryl phenol ethoxylates; protein-based surfactants; sarcosine

derivatives; styryl phenol ether sulfate; sulfonates of benzene, cumene, toluene, xylene, and dodecyl and tridecylbenzenes; sulfonates of condensed naphthalenes; sulfonates of naphthalene and alkyl naphthalene; sulfonates of fractionated petroleum; sulfosuccinamates; and sulfosuccinates and their derivatives such as dialkyl sulfosuccinate salts.

5 A cationic surfactant is a surface-active molecule in which the hydrophilic group connected to the lipophilic portion of the molecule forms a positive ion (i.e. cation) when placed in aqueous solution.

Useful cationic surfactants include, but are not limited to: amides and ethoxylated amides; amines such as *N*-alkyl propanediamines, tripropylenetriamines and
10 dipropylenetetramines, and ethoxylated amines, ethoxylated diamines and propoxylated amines (prepared from the amines and ethylene oxide, propylene oxide, butylene oxide or mixtures thereof); amine salts such as amine acetates and diamine salts; quaternary ammonium salts such as quaternary salts, ethoxylated quaternary salts and diquaternary salts; and amine oxides such as alkyl dimethylamine oxides and bis-(2-hydroxyethyl)-alkylamine
15 oxides.

Nonionic, anionic and cationic surfactants and their recommended uses are disclosed in a variety of published references including *McCutcheon's Emulsifiers and Detergents*, annual American and International Editions published by McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; Sisely and Wood, *Encyclopedia of Surface*
20 *Active Agents*, Chemical Publ. Co., Inc., New York, 1964; and A. S. Davidson and B. Milwidsky, *Synthetic Detergents*, Seventh Edition, John Wiley and Sons, New York, 1987.

Surfactants are often classified as wetting agents or dispersants. Alternatively, depending on the intended use, surfactants are also classified by a measure of the balance between their polar and non-polar groups, by a value known as the hydrophile-lipophile
25 balance (HLB).

When added to water or an aqueous liquid, surfactants that substantially reduce the surface tension of the liquid are typically referred to as wetting agents, even though they may also function as dispersants. Surfactants that have a minimal affect on surface tension but effectively disperse particulates are typically categorized as dispersants. Dispersants can
30 reduce the tendency of solid particles to stick together either in the present composition before dilution or after dilution with water. Particles sticking together may result in flocculation (i.e. particles loosely sticking together) or coagulation (i.e. particles irreversibly agglomerating). Dispersants, also called dispersing agents or dispersing component, can reduce attractive forces between particles in close proximity. In the present disclosure and
35 claims, the ability to disperse particulates in a continuous liquid phase is termed "a dispersant property". A surfactant component (e.g., in formulated compositions) that comprises as a constituent at least one dispersant or another surfactant having a dispersant

property in addition to other surfactant properties is a surfactant component having a dispersant property.

A wide variety of dispersants are known in the art of formulation, including those described in *McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual*, Allured Publ. Corp.,
5 Ridgewood, New Jersey, as well as Sisely and Wood, *Encyclopedia of Surface Active Agents*, Chemical Publ. Co., Inc., New York, 1964. Examples of dispersants include lignosulfonates, formaldehyde condensates of naphthalenesulfonates or
alkylnaphthalenesulfonates (e.g., MORWET D425), condensed methylnaphthalenesulfonates (e.g., SUPRAGIL MNS/90), anionic condensation products of alkylphenol, formaldehyde
10 and optionally sodium sulfite, salts of polycarboxylic acids (e.g., polyacrylic acids), phosphate esters of tristyrylphenol ethoxylates (e.g., SOPROPHOR 3D33), alkoxylated alcohols (e.g., SYNPERONIC A11), polyoxyethylene/polyoxypropylene block polymers (e.g., PLURONIC F108, ATLOX 4912, ATLAS G-5000, SYNPERONIC PE series copolymers), ethylene oxide-propylene oxide based polycarboxylic acid graft copolymers
15 such as methyl methacrylate graft copolymers (e.g., ATLOX 4913) and poly-12-hydroxystearic acid graft copolymers, for example, with polyethylene glycol (e.g., ATLOX 4912), and polyethylene glycol alkyd resins (e.g., ATLOX 4914). Polymeric dispersants, such as ATLOX 4912, ATLOX 4914 and the ammonium salt of an ethoxylated styrylphenyl ether sulfate, also have weak emulsifier properties allowing them to function as emulsion
20 stabilizers after a suspo-emulsion is formed using high-energy / high-shear mixing equipment.

Of note as particularly useful chemical classes of dispersants for aqueous compositions (e.g., aqueous suspension concentrates, suspo-emulsions) of the present invention are alkoxylated alcohols, methyl methacrylate graft copolymers, block copolymers based on
25 poly-12-hydroxystearic acid and polyethylene glycol, and polyethylene oxide-polypropylene oxide block copolymers. Polyethylene glycol alkyd resins are of note as dispersants for non-aqueous compositions, because in addition to having a dispersant property, they also have a significant emulsifier property, which helps emulsify the water-immiscible carrier of the compositions after dilution with water (e.g., in a spray tank).

30 In addition to their ability to wet surfaces and disperse particles, surfactants can also be useful as emulsifiers. One measure of the balance between the polar and non-polar portions of a surfactant, given by a quantity called the hydrophile-lipophile balance (HLB), has been found to be extremely useful in selecting surfactants for use as emulsifiers. The HLB is an empirical quantity that is represented by a scale where the least hydrophilic materials have
35 lowest HLB numbers. Increasing HLB corresponds to increasing hydrophilic character. The determination of HLB is done by various techniques and is available from many sources, including surfactant supplier product literature and standard surfactant texts. Surfactants with HLB values of approximately <6 are mostly water-insoluble and give unstable

dispersions in water; surfactants with HLB values of approximately 6–10 form milky dispersions in water; surfactants with HLB values of approximately >10 are soluble and give translucent or clear solutions in water.

5 Surfactants that are useful as emulsifiers typically reside at the oil–water interface with their lipophilic portion immersed in the water-immiscible liquid droplets and their hydrophilic portion penetrating the surrounding aqueous phase, thereby causing reduction of surface tension. Emulsifiers (emulsifier component) can prevent the coalescence of water-immiscible liquid droplets in water and thus help maintain stable dispersions of water-immiscible liquid droplets in aqueous phase, which are known as emulsions. Emulsifiers are
10 particularly relevant to liquid compositions of the present invention that are suspo-emulsions or suspension/dispersion concentrates that on dilution with water form suspensions of particles of a solid form of Compound 1 and also an emulsion of liquid droplets comprising other components (e.g., adjuvants, other active ingredients). In the present disclosure and claims, the ability to emulsify a liquid in a continuous liquid phase is termed “an emulsifier
15 property”. A surfactant component (e.g., in formulated compositions) that comprises as a constituent at least one emulsifier or another surfactant having an emulsifier property in addition to other surfactant properties is a surfactant component having an emulsifier property.

Of note as particularly useful chemical classes of emulsifiers for liquid compositions
20 of the present invention comprising a water-immiscible liquid component emulsified in an aqueous carrier (e.g., suspo-emulsions) are calcium dodecylbenzene sulfonates, ethoxylated tallowamine sulfates, ethoxylated non-ionic surfactants (e.g. ethoxylated castor oil and ethoxylated tristyrilphenols), fatty acid hexaesters of ethoxylated sorbitol, ethoxylated castor oil and alkyl polyglycosides. Of note as particularly useful classes of emulsifiers for non-
25 aqueous compositions that emulsify on dilution with water (e.g., in a spray tank) are calcium dodecylbenzene sulfonate and blends of calcium dodecylbenzene sulfonate with ethoxylated tallowamine sulfates and ethoxylated non-ionic surfactants (e.g. ethoxylated castor oil and ethoxylated tristyrilphenols), alkyl polyglycosides, fatty acid hexaesters of ethoxylated sorbitol and fatty acid triesters of sorbitan. Polyethylene glycol alkyd resins are also of note
30 as surfactants for such non-aqueous compositions, because in addition to having a dispersant property, they also have a significant emulsifier properties as well as utility as deposition aids.

Also useful for the present compositions are surfactants that have been found to be useful as antifoams and defoamers. Of particular note as antifoams for the compositions of
35 the present invention are polydimethylsiloxane emulsions in water.

Compositions of this invention may also contain formulation auxiliaries and additives, known to those skilled in the art as formulation aids (some of which may be considered to also function as solid diluents, liquid diluents or surfactants). Such formulation auxiliaries

and additives may control: pH (buffers or pH-buffer component), foaming during processing (antifoams, defoamers or antifoam component), sedimentation of the active ingredients during storage (suspending agents or suspending agent component), viscosity (thickeners or viscosity builders), in-container microbial growth (antimicrobials or biocide component),
5 product freezing (antifreezes or antifreeze component), color (dyes and pigments), wash-off (film formers or stickers), evaporation (evaporation retardants), and other formulation attributes. Examples of formulation auxiliaries and additives include those listed in *McCutcheon's Volume 2: Functional Materials*, annual International and North American editions published by McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing
10 Co.; and PCT Publication WO 03/024222.

The liquid compositions of the present invention particularly benefit from including one or more formulation agents described herein as "suspending agents". Suspending agents include thickeners and structuring agents. Thickeners are organic or inorganic liquid or solid additives that increase the viscosity of aqueous or non-aqueous dispersions. Structuring
15 agents impart structure to aqueous or non-aqueous dispersions. Increasing the viscosity or structuring the dispersion in turn "stabilizes" the formulation by slowing, minimizing or eliminating the sedimentation of the active ingredient and/or reducing the rate and degree of phase separation that occurs during storage. Many suspending agents increase both viscosity and structure. An extensive list of thickeners and their applications can be found in
20 *McCutcheon's 2005, Volume 2: Functional Materials* published by MC Publishing Company.

Suspending agents can be added to formulations for many reasons, e.g., to affect the pouring and dispersing properties of a formulation. However, the two primary reasons for their use are to inhibit the formation of sediment and the development of an undesirable
25 amount of phase separation, both of which can be perceived as a sign of poor quality. Sedimentation and phase separation usually occur in dispersions where the viscosity is too low to effectively hinder the settling rate of the active ingredient and/or where there is antagonistic or insufficient interaction between the particulates of the dispersion (i.e. active ingredient and structuring agents) to form a stabilized and self-supporting network of
30 particulates. Suspension concentrate (SC), suspo-emulsion (SE) and oil dispersion (OD) compositions are desirably stabilized to an extent where no more than a trace of sediment forms at the bottom of their container and no more than about 5 percent phase separation is visible after 18 months to two years of storage. However, depending on the nature of the sediment and ease with which the SC, SE, or OD can be reconstituted (e.g., a few inversions
35 of the container), sediments of up to several millimeters and phase separation of up to about 20 percent can also be considered acceptable.

Suspending agents are typically included in SC, SE and OD compositions and many have been found to be effective at low concentrations. For example, polysaccharides can

thicken the continuous aqueous phase of an SC or SE composition when added in an amount less than 0.5%; amounts less than about 0.2% are typical of commercial quality products currently on the market.

5 Suspending agents from the class of materials known as clays, organically modified clays, silica and organically modified silicas work well alone or in combination with the other components in the compositions of the present invention. The terms "clay" and "silica" in the present invention relate to naturally occurring materials composed primarily of fine-grained minerals that exhibit one or both characteristics of (1) plasticity when wet or (2) hardening when dried and/or fired. Without being bound by any particular theory, clays, 10 organically modified clays, silica and organically modified silica are believed to increase viscosity through formation of a loose network structure comprising dispersed clays, organically modified clays, silica and organically modified silica particles, which are held together by hydrogen bonding and/or long-range electrostatic forces.

Clays are often classified as being in one of three primary groups: kaolinite, 15 montmorillonite-smectite, and illite. Most "natural" clays are mixtures of these different types, along with other weathered minerals. Although the composition of clays can vary, many of their properties result from their fine particle size, e.g., absorbency, binding or stickiness once wetted and dried, plasticity when wet, the ability to form colloidal suspensions when dispersed in water, and the tendency to flocculate in water of various 20 hardness, i.e. electrolyte content. The wide range of unique properties makes them useful in both solid and liquid formulation types.

Bentonite clays, for example, are smectites formed primarily from the alteration of volcanic ash. They swell on exposure to moisture and have the ability to absorb water and other materials on contact. Similarly, attapulgite clays are naturally occurring crystalline 25 hydrated magnesium aluminosilicates that produce a three-dimensional chain structure that provides unique sorptive properties, making them useful as diluents, binders and absorbents in solid compositions, e.g., wettable powders, water dispersible granules, extruded granules.

Bentonite clays are also readily dispersible in water, and have the ability to form colloidal suspensions when dispersed in water and the tendency to flocculate in water 30 depending on its hardness, i.e. electrolyte content. These properties make bentonites clays useful as structuring agents in aqueous suspension concentrates, suspo-emulsions and also in oil dispersions, depending on the polarity of the water-immiscible liquid carrier.

Attapulgite clays are naturally occurring crystalline hydrated magnesium aluminosilicates that produce a three-dimensional chain structure that results in unique 35 colloidal properties in both aqueous and water-immiscible liquid carriers. These properties make attapulgite clays useful as structuring agents in aqueous suspension concentrates, suspo-emulsions and oil dispersions.

Bentonite clays that have been “organically modified” by reacting organic cations, such as a quaternary ammonium, with the surface of the sodium salt of the bentonite clay are also particularly suitable for use in thickening oil dispersions by forming a structured network of bentonite particles. The reaction changes the nature of the surface of the clay particles from hydrophilic to hydrophobic (alternatively described as oleophilic). This functionalization of the surface of the clay particles gives these clays the ability to impart various rheological characteristics to solvent-based or oil-based formulations to which they are added.

Particularly useful clays suitable for use in the aqueous suspension concentrates, suspension concentrate seed coating compositions, suspo-emulsions and oil dispersions of the present invention include but are not limited to: attapulgite clays, such as Attagel® 40 (BASF Corp.) and Attagel® 50 (BASF Corp.). Particularly useful clays suitable for use in the oil dispersion compositions of the present invention also include but are not limited to: organically modified bentonites, such as Garamite® 1458 (Southern Clay Products, Inc.), Bentone® 760 (Southern Clay Products, Inc.), Claytone® 40 (Southern Clay Products, Inc.) and Tixogel® EZ100 (Southern Clay Products, Inc.).

Silica is white or colorless crystalline substance consisting of silicon dioxide (SiO_2), which is found abundantly as quartz, sand, flint, agate and many other minerals, and used in many industries to manufacture a wide variety of materials, especially glass and concrete. Silica particles typically have free silanol (Si-OH) groups on their surface making them hydrophilic.

Commercially available silica compositions are manufactured by precipitation, spray drying or high temperature flame hydrolysis (fumed silica). The surface and size of the silica particles is dependent upon the particular manufacturing process. Variations of surface and size of silica particles in turn alter the properties and functionality of the silica interacting with the aqueous and water-immiscible liquid carriers of the present invention.

Fumed silica has properties most suitable for the compositions of the present invention. Fumed silica is hydrophilic due to the free silanol (Si-OH) groups on the surface of its particles. Fumed silica also comprises submicron particle aggregates with surface area exceeding $100 \text{ m}^2/\text{g}$. The submicron particle size, nature of the surface and large surface area of fumed silica together promote the development of a structured network and an accompanying increase in the viscosity of the liquid compositions of the present invention. Furthermore, the hydrophilic nature of fumed silica has been found to remain functional even in compositions comprising water-immiscible liquid carriers, e.g., oil dispersions, provided that the water-immiscible liquid carrier has sufficient polarity to enable the formation of a loose network structure and subsequent increase in viscosity. Such loose network structures are thought to occur as a result of the ability of silica particles to interact through hydrogen bonding and/or long-range electrostatic forces.

While coarser precipitated or spray dried silica can also be used in the compositions of the present invention, better results can be achieved with fumed silica especially when deagglomerated by wet milling or other means of size reduction or comminution.

Another advantage of hydrophilic fumed silica is that it has a slightly acidic pH, for example pH 4–6 for Aerosil® 200 (Evonik Degussa, GmbH), which helps prevent chemical degradation of base-sensitive fungicides and crystal growth resulting from an unacceptable increase in solubility of fungicides that can be formulated together with Compound 1 and whose solubility increases as the pH of the composition increases, e.g., cymoxanil.

For these reasons, fumed silica is the preferred form of silica for use in preparing the suspo-emulsion, suspension concentrate and in oil dispersion compositions of the present invention. A particularly useful fumed silica for preparing the compositions of the present invention is Aerosil® 200 (Evonik Degussa, GmbH).

Silica can also be rendered hydrophobic by capping the free silanol groups on the particle surface with hydrophobic groups, e.g., by reacting them with chlorotrimethylsilane, or 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane. Such surface treatments result in “organically modified silicas” that are suitable for use in compositions where a water-immiscible liquid carrier provides the continuous liquid phase of the suspension, e.g., oil dispersion compositions of the present invention. A particularly useful hydrophobically modified silica for preparing the compositions of the present invention is Aerosil® R972 (Evonik Degussa, GmbH).

To obtain a viscosity and structured network adequate to stabilize the compositions of the present invention, use of a single suspending agent may not be sufficient, because both an increase in viscosity and structuring of the suspension or dispersion is desired. To some extent, this problem can be overcome in formulations containing a water-immiscible liquid carrier by the addition of 0.1 to about 3% by weight of at least one protic solvent, such as water, a C₁–C₁₂ alkanol (straight or branched chain) or a C₂–C₃ glycol, which “activates” the surface of a hydrophilic silica and thereby provides sufficient structure and viscosity to stabilize the composition. Without being bound by any particular theory, one possible explanation for the activation of a hydrophilic silica by the addition of a protic solvent is that protic solvents transfer protons (H⁺) to the silanol (Si-OH) surface groups on the silica, which allows the silica particles to develop a charge, which in turn extends the range of interactive forces between silica particles, thereby increasing the viscosity and extent of the particle-particle interaction resulting in a structured particle network capable of stabilizing the dispersion.

Of note is a liquid composition of the present invention comprising fumed silica and a protic solvent selected from water, methanol, ethanol and ethylene glycol. However, for reasons of cost and environmental safety, in oil dispersion compositions wherein a protic solvent is added, water is preferred.

Other suspending agents that can be used alone or in combination to increase viscosity or impart structure include polymers soluble in the liquid carrier. High molecular weight polysaccharides are useful suspending agents in compositions wherein water forms the liquid carrier. Surfactants included in the liquid compositions of the present invention to promote dispersion and/or emulsification often interact cooperatively with suspending agents to reduce the settling tendency of particles of solid forms of Compound 1.

The amorphous solid form of Compound 1 can be incorporated into solid (sometimes termed "dry") compositions of the present invention by first dissolving Compound 1 in a solvent, applying the solution to a solid carrier, and then evaporating the solvent. Crystalline forms of Compound 1 (e.g., polymorph Forms A and B), including their mixtures with other active ingredients, are typically incorporated into the solid compositions of the present invention by first grinding the solid form of Compound 1 in the presence of a liquid or dry diluent. Solid formulations are often prepared using dry milling processes, which produce average particle diameters in the 2 to 10 μm range. Solid formulations may also be prepared using liquid milling processes followed by removal of the liquid, usually water, using technologies such as spray drying. Solid formulations can also be prepared by combining dry milling with the incorporation of water and/or other suitable liquid(s) to form a paste suitable for extrusion, pan or fluid bed granulation, or other agglomeration technique, where a drying step is often but not always required to reach the desired composition, size, shape and physical properties of the intended formulation. Dusts and powders can be prepared by blending and usually grinding (such as with a hammer mill or fluid-energy mill). Granules and pellets can be prepared by spraying the active material upon preformed granular carriers or by agglomeration techniques. For further information regarding agglomeration techniques, see Browning, "Agglomeration", *Chemical Engineering*, December 4, 1967, pp 147-48, *Perry's Chemical Engineer's Handbook*, 4th Ed., McGraw-Hill, New York, 1963, pages 8-57 and following, and WO 91/13546. Often, aqueous slurries can also be prepared using suspension concentrate techniques (see, for example, U.S. 3,060,084), then further processed by spray drying to form the a dry composition, e.g. wettable powder or water-dispersible granules. Pellets can be prepared as described in U.S. 4,172,714. Water-dispersible and water-soluble granules can be prepared as taught in U.S. 4,144,050, U.S. 3,920,442 and DE 3,246,493. Tablets can be prepared as taught in U.S. 5,180,587, U.S. 5,232,701 and U.S. 5,208,030. Films can be prepared as taught in GB 2,095,558 and U.S. 3,299,566.

Methods for making suspensions and dispersions of particles in liquids are well known and include ball-milling, bead-milling, sand-milling, colloid milling or air-milling combined with high-speed blending. Preparation of the dispersions and suspensions of particles in the present liquid compositions (e.g., aqueous suspension concentrates, oil dispersions, suspo-emulsions) typically involve first making a slurry of a solid form of Compound 1 and one or

more of the other formulating ingredients. For preparing aqueous suspension concentrate formulations, all ingredients other than the active ingredient (e.g., a solid form of Compound 1) are typically first combined with the water, and then the active ingredient is added to form the slurry. Preparation of suspo-emulsions can begin with preparation of the aqueous suspension concentrate portion of the suspo-emulsion, and the water-immiscible liquid component and emulsifier are added after the desired particle size of the solid form of Compound 1 is achieved through milling. Depending on the particle size of the solid form of Compound 1 and any other active ingredients, an initial pre-milling step may be used to reduce the dimensions of the particle in the slurry to less than a millimeter prior to media milling. Such techniques include dry and wet milling steps, e.g., colloid milling of the coarse particulate slurry prior to media milling, or hammer milling of the active ingredient and/or mixture of the active ingredient and one or more of the formulation components, such as silica or clay.

Once the target average particle size of slurry is decided, the proper size milling media (e.g., glass or ceramic) can be charged to the media mill and the rate of flow through the media mill set to optimize the rate of particle size reduction. Best practices for the media-milling of slurries are well known in the art. For preparing aqueous suspension concentrate formulations, the mill typically contains glass or ceramic media in a size range of about 0.8 to 1.0 mm. If the functionality of the suspending agent degrades under the high shear that accompanies media milling, the suspending agent can be added after or towards the end of the media-milling step. In the liquid compositions of the present invention, a solid form of Compound 1 is typically reduced to average particle diameters of less than $\sim 3 \mu\text{m}$. Average particle diameter is preferably less than $\sim 2 \mu\text{m}$ and more preferably less than $\sim 1 \mu\text{m}$ to provide best biological availability of the active ingredient. Average (i.e. mean) particle diameter is the volume moment mean, also known as the volume mean and the De Broucker mean. The principles of particle size analysis are well known to those skilled in the art; for a technical paper providing a summary, see A. Rawle, "Basic Principles of Particle Size Analysis" (document MRK034 published by Malvern Instruments Ltd., Malvern, Worcestershire, UK).

For preparation of suspo-emulsion compositions, after the aqueous portion of the composition is milled to achieve the desired average particle diameter of active ingredient (i.e. a solid form of Compound 1 optionally mixed with other solid active ingredients), the water-immiscible liquid and emulsifier components (usually pre-blended) are typically added with stirring to complete preparation of the suspo-emulsion. Suspo-emulsion compositions can be prepared without including surfactants considered to be primarily emulsifiers by including polymeric surfactants known to be dispersants and using high-energy / high-shear mixing equipment.

A solid form of Compound 1 in a solid or liquid composition of the present invention can also be present in an encapsulated or micro-encapsulated form to protect Compound 1 from an incompatible formulating ingredient or to control or delay release of Compound 1 after application of the composition.

- 5 For further information regarding the art of formulation, see T. S. Woods, "The Formulator's Toolbox – Product Forms for Modern Agriculture" in *Pesticide Chemistry and Bioscience, The Food-Environment Challenge*, T. Brooks and T. R. Roberts, Eds., Proceedings of the 9th International Congress on Pesticide Chemistry, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999, pp. 120–133. See also U.S. 3,235,361, Col. 6, line 16 through
10 Col. 7, line 19 and Examples 10–41; U.S. 3,309,192, Col. 5, line 43 through Col. 7, line 62 and Examples 8, 12, 15, 39, 41, 52, 53, 58, 132, 138–140, 162–164, 166, 167 and 169–182; U.S. 2,891,855, Col. 3, line 66 through Col. 5, line 17 and Examples 1–4; Klingman, *Weed Control as a Science*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1961, pp 81–96; Hance et al., *Weed Control Handbook*, 8th Ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989; and
15 *Developments in formulation technology*, PJB Publications, Richmond, UK, 2000.

- The following formulation examples are presented to further illustrate but not limit the disclosure in any way whatsoever. All percentages are given by weight and all formulations are prepared using conventional techniques. Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art using the preceding descriptions and references can utilize the present
20 invention to its fullest extent.

Formulation Example 1

High Strength Concentrate

polymorph Form B of Compound 1	75%
precipitated spray dried silica	24%
synthetic amorphous fine silica	1%

High-strength compositions are prepared by mixing and dry milling to form an intermediate for subsequent use in preparing a lower strength liquid and solid formulations.

Formulation Example 2

<u>Dusts</u>	(a)	(b)
polymorph Form A of Compound 1	5.0%	8.0%
talc	94.0%	2.0%
kaolin	–	87%
sodium silicoaluminate	1.0%	–
montmorillonite (calcined)	–	3.0%

- 25 Ready-to-use dusts are obtained by mixing the solid form of Compound 1 with the solid carrier. Dusts can also be prepared by dry milling using a suitable mill, depending on the intended application.

Formulation Example 3

<u>Wettable Powder</u>	(a)	(b)	(c)
polymorph Form A of Compound 1	25.0%	60.0%	75.0%
sodium lauryl sulfate	2.5%	—	—
sodium disobutylnapthalenesulfonate	—	—	5.0%
polyoxyethylene alkyl ether	—	2.0%	—
octylphenol polyethylene glycol ether (7-8 mol ethoxylate)	—	2.5%	—
sodium naphthalene sulfonate	—	1.5%	—
dodecylphenol polyethylene glycol ether	—	—	2.0%
sodium ligninsulfonate	5.0%	—	5.0%
hydrophilic fumed silica	2.5%	—	—
kaolinite clay	65.0%	34.0%	13.0%

The solid form of Compound 1 is thoroughly mixed with the formulating ingredients, and the resulting mixture is dry milled using a suitable mill (e.g., hammer-mill, air classifying mill). Wettable powders can be diluted with water to give suspensions of any
5 desired concentration.

Formulation Example 4

<u>Granule</u>	(a)	(b)
amorphous form of Compound 1	5.0%	10.0%
hydrophilic fumed silica	1.0%	—
kaolinite clay granules	94.0%	—
attapulgite granules (low volatile matter, 0.71/0.30 mm; U.S.S. No. 25–50 sieves)	—	90.0%

Compound 1 is dissolved in methylene chloride, the solution is sprayed onto the solid carrier, and the solvent is then evaporated in vacuo.

Formulation Example 5

<u>Coated Granule</u>	(a)	(b)
granules from Example 4	97.0%	95.0%
polyethylene glycol (MW <1000)	3.0%	5.0%

10 The granules from Example 4 are moistened, and the polyethylene glycol is uniformly applied while mixing the granules. Dust-free coated granules are obtained in this manner.

Formulation Example 6

<u>Water-dispersible Granule</u>	(a)	(b)
polymorph Form A of Compound 1	10%	50%
sodium alkylnapthalenesulfonate	2%	5%
formaldehyde condensate	—	—
ammonium lignosulfonate	8%	—

51

ammonium sulfate	5%	—
alkyl sulfonate	—	3%
sodium alkyl naphthalenesulfonate	—	2%
cross-linked homopolymer of <i>N</i> -vinyl-2-pyrrolidone	—	2%
encapsulated silicone	—	1%
kaolinite clay	75%	37%

The WG formulations of Formulation Example 6 are prepared by hammer-milling and/or air milling a mixture of all ingredients followed by granulation (e.g., fluid bed or pan granulation). The dried granules are typically added to a spray tank in the amount needed to produce a spray mix with the desired concentration of active ingredient.

5

Formulation Example 7

<u>Extruded Pellet</u>	(a)	(b)
polymorph Form A of Compound 1	10%	25%
sodium lignonsulfonate	2%	5%
carboxymethyl cellulose	1%	5%
anhydrous sodium sulfate	—	10%
crude calcium ligninsulfonate	—	5%
sodium alkyl naphthalenesulfonate	—	1%
kaolinite clay	87%	—
calcium/magnesium bentonite	—	49%

The solid form of Compound 1 is mixed with the formulating ingredients and the mixture is ground and moistened with water. This mixture is extruded and then dried in a stream of air.

Formulation Example 8

Seed Treatment

polymorph Form B of Compound 1	20.00%
polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer	5.00%
montan acid wax	5.00%
calcium ligninsulfonate	1.00%
polyoxyethylene/polyoxypropylene block copolymers	1.00%
ethoxylated stearyl alcohol (POE 20)	2.00%
polydimethylsilicone as a 75% aqueous emulsion	0.20%
colorant red dye	0.05%
water	65.75%

10

The solid form of Compound 1 is mixed with the other ingredients in the composition and media milled until the desired particle size is attained. The resulting suspension is

applied in its initial concentration or further diluted and sprayed onto a moving bed of the seed in an amount required to achieve the desired weight or thickness of the coating.

Formulation Example 9

<u>Aqueous Suspension Concentrate</u>	(a)	(b)	(c)
polymorph Form B of Compound 1	10.0%	20.0%	40.0%
poly-12-hydroxystearic acid/polyethylene glycol block copolymer	—	—	10.0%
propylene glycol	15.0%	10.0%	6.0%
sodium ligninsulfonate	10.0%	10.0%	2.0%
nonylphenol ethoxylated glycol ether	6.0%	6.0%	—
carboxymethylcellulose	1.0%	1.0%	—
polydimethylsilicone as a 75% aqueous emulsion	0.8%	0.8%	—
polyoxyethylene polyoxypropylene copolymer	—	—	2.5%
aqueous dipropylene glycol solution containing 20% 1,2-benisoctiazolin-3-one	0.2%	—	—
polysiloxane emulsion in water	—	—	0.5%
xanthan gum	—	—	0.1%
water	57.0%	52.2%	38.9%

- 5 The solid form of Compound 1 and one or more of the other ingredients of the composition are mixed to form a slurry, followed by further size reduction by wet milling techniques to an average particle diameter of less than ~3 μm and addition of the remaining ingredients, if any.

Formulation Example 10

<u>Suspoemulsion</u>	(a)	(b)	(c)
polymorph Form B of Compound 1	10.0%	20.0%	30.0%
methyated seed oil	25.0%	30.0%	30.0%
graft copolymer	2.0%	—	4.0%
propylene glycol	6.0%	6.0%	3.0%
sodium lignosulfonate	4.0%	6.0%	1.0%
nonylphenol polyethylene glycol ether (15 mole of ethylene oxide)	6.0%	6.0%	6.0%
carboxymethylcellulose	1.0%	0.6%	—
silicone as a 75% aqueous emulsion	0.8%	0.8%	0.5%
polyoxyethylene polyoxypropylene copolymer	—	—	2.5%
aqueous dipropylene glycol solution containing 20% 1,2-benisoctiazolin-3-one	0.2%	0.2%	0.2%
xanthan gum	0.5	—	0.1%
water	44.5%	30.4%	22.7%

The solid form of Compound 1 and one or more of the other ingredients of the composition are mixed to form a slurry followed by further size reduction by wet milling techniques to an average particle diameter of less than ~3 μm and addition of the remaining ingredients, if any.

5

Formulation Example 11

<u>Oil Dispersion</u>	(a)	(b)	(c)
polymorph Form B of Compound 1	10.0%	15.0%	20.0%
polyoxyethylene polyoxypropylene copolymer	3.0%	—	—
liquid polyalkoxylated aliphatic alcohol	15.0%	15.0%	4.0%
ethoxylated sorbitol hexaoleate	8.5%	12.0%	11.0%
mixture of calcium alkyl aryl sulfonate fatty alcohol ethoxylates and light aromatics	5.0%	5.0%	—
sorbitan trioleate	5.0%	—	—
mixture of alkylbenzenes	32.0%	—	—
light-weight mineral oil	—	52.0%	49.0%
medium-chain-length triglycerides	20%	—	15.0%
amorphous fumed silica	1.5%	1.0%	1.0%

The solid form of Compound 1 and one or more of the other ingredients of the composition are mixed to form a slurry followed by further size reduction by wet milling techniques to an average particle diameter of less than ~3 μm and addition of the remaining ingredients, if any.

10

Formulation Examples 12–16 below illustrate further liquid compositions of the present invention in which many of the formulating ingredients are identified as particular commercially available products. Formulation ingredients used in Examples 12–16 are categorized and further described regarding chemical identity and manufacturer as follows:

Water-immiscible Liquids

15

Agnique® ME 18RD-U	methyl canolate (Cognis)
Agnique® ME 18SD-U	distilled methyl soyate (Cognis)
Parol® 6970	low-viscosity white mineral oils (Penreco)
Stepan® 108	glycerol tricaprates/caprylates (Stepan)

Surfactants

20

Emulsifying Agents

Agnique® PG 9116	alkyl polyglycoside, 50% aqueous solution (Cognis)
Agnique® ME 8-3	ethoxylated methyl caprylate (3 EO) (Cognis)
Agnique® SBO-30	ethoxylated soybean oil (30 EO) (Cognis)
Atlox® G-1086	ethoxylated sorbitol hexaoleate (40 EO) (Croda)
Cirrosol® G-1086	ethoxylated sorbitol hexaoleate (40 EO) (Croda)
Toximul® 8240F	ethoxylated castor oil (40 EO) (Stepan)

25

	Tween [®] 85	ethoxylated sorbitan trioleate (20 EO)
	<u>Proprietary Emulsifier Blends</u>	
	Agnique [®] BL2030	anionic / nonionic emulsifier blend (Cognis)
	Toximul [®] 3464F	proprietary anionic-nonionic blend (Stepan)
5	Toximul [®] 3479F	calcium dodecylbenzene sulfonate / nonionic emulsifier high HLB blend (Stepan)
	Toximul [®] 3476F	calcium dodecylbenzene sulfonate / nonionic emulsifier low HLB blend (Stepan)
	<u>Wetting and Dispersing Agents</u>	
10	Atlox [®] 4912	poly-12-hydroxystearic acid block copolymer with polyethylene glycol (Croda)
	Atlox [®] 4913	methyl methacrylate – polyethylene glycol graft copolymer (Croda)
	Atlox [®] 4914	polyisobutylene succinic anhydride copolymer with polyethylene glycol (Croda)
15	Atlas [®] G-5000	polyethylene oxide-polypropylene oxide block copolymer
	Synperonic [®] A11	C ₁₂ –C ₁₅ alcohol ethoxylate (Croda)
	Break-Thru [®] S240	polyether modified trisiloxane (Evonik Goldschmidt)
	Break-Thru [®] OE441	polyether-polymethylsiloxane (Evonik Goldschmidt)
20	<u>Suspending Agents</u>	
	Aerosil [®] 200	amorphous fumed silica (Evonik)
	Attagel [®] 50	attapulgitic clay (BASF)
	Bentone [®] 760	bis(hydrogenated tallow alkyl) dimethylammonium Bentonite (Elementis Specialities)
25	Rhodopol [®] 23	high-molecular-weight polysaccharide (Rhodia)
	Tixogel [®] EZ 100	bis(hydrogenated tallow alkyl)dimethyl bentonite (Southern Clay Products)
	<u>Antifoams, Antifreezes and Biocides</u>	
	Agnique [®] DFM 111S	polydimethylsiloxane emulsion – antifoam (Cognis)
30	propylene glycol	antifreeze
	Legend [®] MK	aqueous solution containing 5-chloro-2-methyl- 4-isothiazolin-3-one mixture with 2-methyl-4- isothiazolin-3-one, also containing magnesium nitrate and magnesium chloride – biocide (Rohm and Haas)
35	<u>pH Buffers</u>	
	acetic acid/sodium acetate	
	<u>Aqueous Liquid Carrier</u>	
	water.	

Formulation Example 12

<u>Aqueous Suspension Concentrate</u>	(a)	(b)	(c)
Polymorph Form B of Compound 1	20.50%	18.10%	14.6%
Atlox® 4912	1.50%	—	—
Atlox® 4913	3.00%	2.60%	2.2%
Synperonic® A11	—	—	2.7%
Propylene glycol	10.00%	10.4%	8.4%
Agnique DFM 111S	0.40%	0.40%	0.4%
Legend® MK	0.10%	0.15%	0.3%
Aerosil® 200	0.40%	1.0%	2.1%
Rhodopol® 23	0.20%	0.35%	0.3%
Water	63.90%	67.0%	60.0%

- Polymorph Form B is added to the aqueous mixture of the above listed formulation ingredients with high-speed dispersion equipment in operation to break up agglomerated particles and to eliminate rapid settling of the solids in the slurry. If the particle size of the resulting slurry, referred to as the “mill-base”, is still too large to feed directly to a media or sand mill, further size reduction and agglomerate break-up is accomplished using a colloid mill. Once the particle size of the mill-base is small enough, the final particle size reduction step is done with a media mill containing glass or ceramic media in a size range of 0.8 to 1.0 mm to effectively reduce the average particle diameter of the polymorph Form B to less than 3 µm.

Formulation Example 13

<u>Suspo-emulsion</u>	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)
Polymorph Form B of Compound 1	21.00%	10.00%	10.50%	10.50%	10.50%
Agnique® ME 18SD-U	21.00%	33.00%	16.50%	—	—
Stepan® 108	—	—	—	7.50%	7.50%
Parol® 6970	—	—	16.50%	27.50%	27.50%
Atlas G-5000	—	—	—	4.00%	2.50%
Atlox® 4913	1.40%	1.50%	1.50%	2.00%	2.50%
Atlox® 4912	—	—	—	3.00%	4.00%
Synperonic® A11	1.40%	1.50%	1.50%	—	—
Agnique® SBO-30	—	—	2.50%	—	—
Cirrosol® G-1086	—	—	5.30%	—	—
Agnique PG 9116	—	—	2.50%	—	—
Toximul® 3464F	5.20%	8.30%	—	—	—
Toximul® 8240F	1.40%	2.10%	—	—	—
Propylene glycol	1.90%	2.50%	6.00%	6.00%	6.00%
Agnique DFM 111S	1.30%	0.28%	0.28%	0.20%	0.30%

Legend® MK	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
Aerosil® 200	0.05%	0.20%	0.20%	0.30%	0.20%
Rhodopol® 23	–	0.02%	0.02%	0.20%	0.20%
Acetic acid (glacial)	1.80%	–	–	–	–
Sodium acetate trihydrate	3.00%	–	–	–	–
Water	40.45%	40.50%	36.60%	38.70%	38.70%

Polymorph Form B is added to the aqueous mixture of the above listed formulation ingredients except for the water-immiscible liquid component (Agnique ME 18SD-U, Stepan 108, Parol 6970) and emulsifier (Atlas G-5000, Atlox 4913, Atlox 4912, Synperonic A11, Agnique SBO-30, Cirrosol G-1086, Agnique PG 9116, Toximul 3464F, Toximul 8240F) components with high-speed dispersion equipment in operation to break up agglomerated particles and to eliminate rapid settling of the solids in the slurry. The average particle diameter of the polymorph Form B is reduced to less than 3 µm by using the methods described for Formulation Example 11. The water-immiscible liquid component and emulsifier components are then mixed together, and then mixed with the milled slurry using stirring to form the suspo-emulsion compositions.

Formulation Example 14

<u>Oil Dispersion</u>	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)
Polymorph Form B of Compound 1	15.0%	10.5%	10.0%	10.0%	10.5%
Agnique® ME 18RD-U	–	–	55.8%	–	–
Agnique® ME 18SD-U	–	–	–	40.0%	–
Parol® 6970	52.5%	54.7%	–	–	54.3%
Stepan® 108	14.2%	15.0%	15.0%	–	15.0%
Agnique® BL2030	–	–	–	4.0%	–
Agnique® ME 8-3	–	–	–	20.0%	–
Agnique PG 9116	4.8%	5.0%	5.0%	5.0%	5.0%
Cirrosol® G-1086	11.5%	12.0%	12.0%	10.0%	12.0%
Twen® 85	–	–	–	10.0%	–
Aerosil® 200	1.0%	1.0%	1.0%		1.0%
Attagel® 50	–	–	–	1.0%	–
Bentone® 760	–	–	–	–	1.0%
Tixogel® EZ 100	–	0.6%	–	–	–
Water	1.0%	1.2%	1.2%	–	1.2%

The oil dispersion formulations of Formulation Example 14 are prepared by adding all of the formulating ingredients except for polymorph Form B to the water-immiscible liquid carrier (Agnique ME 14RD-U, Agnique ME 18SD-U, Parol 6970, Stepan 108) with adequate stirring and time to allow uniform mixing and dissolution of all dispersible and/or

soluble components. Polymorph Form B is then added, homogenized to allow good contact with the other formulating ingredients, and milled in the same way as described for Formulation Example 13.

Formulation Example 15

<u>Suspo-emulsion</u>	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)
Polymorph Form B of Compound 1	10.30%	10.40%	10.40%	10.40%	10.40%	10.40%	10.40%
Break-Thru® S240	-	-	-	-	-	0.20%	-
Agnique® ME 18 RD-U	-	15.44%	15.44%	14.82%	14.64%	14.00%	14.00%
Parol® 6970 Low Pour	27.40%	-	-	-	-	-	-
Stepan® 108	7.50%	18.48%	18.48%	17.73%	17.52%	17.00%	17.00%
Break-Thru® OE441	-	0.98%	0.98%	1.07%	1.07%	1.00%	1.00%
Atlas® G-5000	2.63%	-	3.75%	1.80%	1.78%	1.50%	1.50%
Synperonic® A11	-	-	-	-	2.21%	-	-
Toximul® 3479	-	-	-	-	-	2.00%	2.00%
Atlox® 4912	4.12%	-	-	-	-	-	-
Atlox® 4914	-	-	-	1.73%	-	2.00%	2.00%
Atlox® 4913	2.25%	9.00%	5.25%	6.90%	6.83%	6.35%	6.55%
Rhodopol® 23	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%	0.20%
Aerosil® 200	0.25%	1.04%	1.04%	1.00%	1.00%	1.00%	1.00%
Propylene glycol	6.00%	6.00%	6.00%	6.00%	6.00%	6.00%	6.00%
Agnique DFM 111S	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
Legend® MK	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%	0.10%
Water	39.00%	38.11%	38.11%	38.00%	38.00%	38.00%	38.00%

- 5 Polymorph Form B is added to the aqueous mixture of ingredients comprising the aqueous liquid component of the above formulations (Atlox 4913, Agnique DFM 111S, Legend MK, Aerosil 200, Rhodopol 23, Propylene Glycol and Water) with high-speed dispersion equipment in operation to break up agglomerated particles, aid in the wetting of hydrophobic surfaces and eliminate rapid settling of the solids in the slurry. The average
- 10 particle diameter of the polymorph Form B is then reduced to less than 3 μm using the methods described for Formulation Example 11. The water-immiscible liquid components and emulsifier components are then blended until homogeneous then mixed with the milled slurry with stirring to form the suspo-emulsion compositions.

Formulation Example 16

<u>Oil Dispersion</u>	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)
Polymorph Form B of Compound 1	10.30%	10.30%	10.30%	10.30%	10.40%	10.40%	10.40%
Break-Thru® S240	-	-	-	-	-	-	-
Atlox® 4913	-	-	-	-	1.51%	1.51%	1.51%
Agnique® ME 18 RD-U	31.50%	31.50%	31.50%	31.00%	34.75%	33.87%	32.98%

Parol® 6970 Low Pour	24.30%	-	-	-	-	-	-
Stepan® 108	15.40%	39.70%	37.70%	37.00%	41.48%	40.42%	39.36%
Break-Thru® OE441	-	-	2.00%	2.00%	2.24%	2.18%	2.13%
Cirrasol® G 1086	12.00%	12.00%	12.00%	7.45%	-	-	-
Agnique® PG 9116	5.00%	5.00%	5.00%	7.45%	-	-	-
Toximul® 3476F	-	-	-	-	-	-	-
Toximul® 3479F	-	-	-	-	8.00%	8.00%	12.00%
Atlox® 4914	-	-	-	2.00%	-	2.00%	-
Aerosil® 200	0.40%	0.40%	0.40%	1.00%	1.01%	1.01%	1.01%
Tixogel® EZ100	0.60%	0.60%	0.60%	0.60%	0.61%	0.61%	0.61%
Water	0.50%	0.50%	0.50%	1.20%	-	-	-

Formulation Example 16 (continued)

<u>Oil Dispersion</u>	(h)	(i)	(j)	(k)	(l)	(m)
Polymorph Form B of Compound 1	10.40%	10.40%	10.40%	10.40%	10.40%	10.40%
Break-Thru® S240	-	-	-	0.50%	-	0.50%
Atlox® 4913	1.51%	1.51%	1.51%	1.51%	1.51%	1.51%
Agnique® ME 18 RD-U	34.75%	33.87%	32.98%	34.53%	31.30%	32.76%
Parol® 6970 Low Pour	-	-	-	-	-	-
Stepan® 108	41.48%	40.42%	39.36%	41.21%	37.36%	39.10%
Break-Thru® OE441	2.24%	2.18%	2.13%	2.23%	2.02%	2.11%
Cirrasol® G 1086	-	-	-	-	9.79%	-
Agnique® PG 9116	-	-	-	-	-	-
Toximul® 3476F	4.00%	4.00%	-	-	-	-
Toximul® 3479F	4.00%	4.00%	6.00%	4.00%	-	6.00%
Atlox® 4914	-	2.00%	6.00%	4.00%	6.00%	6.00%
Aerosil® 200	1.01%	1.01%	1.01%	1.01%	1.01%	1.01%
Tixogel® EZ100	0.61%	0.61%	0.61%	0.61%	0.61%	0.61%
Water	-	-	-	-	-	-

The oil dispersion formulations of Formulation Example 16 are prepared by adding all of the formulating ingredients to the water-immiscible liquid carrier (Agnique ME 18 RD-U, Parol 6970, Stepan 108) with adequate stirring and time to allow uniform mixing, dispersion and/or dissolution of all components. Polymorph Form B is then added, homogenized to allow good contact with the other formulating ingredients, then milled in the same or equivalent way as that described in Formulation Example 13.

Although the formulated solid and liquid compositions of the present invention can be applied directly to plants to be protected from disease or to their environment (e.g., their growing medium), for aerial or ground spray application to plant foliage the present

compositions are usually first extended (i.e. diluted) in a suitable medium, typically water. Spray volumes of aqueous compositions for direct application to plants or portions thereof (e.g., spray tank compositions) can range from about one to several thousand liters per hectare, but are more typically in the range from about ten to several hundred liters per hectare. Aqueous compositions for spraying typically contain at least about 1 ppm or more (e.g., from 1 ppm to 100 ppm) of Compound 1. The liquid and solid formulations of the present invention can also be metered directly into drip irrigation systems, metered into the furrow during planting, and/or applied to seeds of crops and other desirable vegetation as seed treatments before planting to protect developing roots and other subterranean plant parts and/or foliage through systemic uptake.

For foliar treatment to prevent or cure plant disease, aqueous spray compositions prepared from the liquid compositions (e.g., aqueous suspension concentrates, suspo-emulsions, oil dispersions) comprising a solid form of Compound 1 according to the present invention typically are more efficacious than spray compositions prepared from solid compositions comprising a solid form of Compound 1. Accordingly, a fungicidal liquid composition comprising at least one solid form of Compound 1 is of particular note. The ratio of the volume of the liquid compositions of the present invention to the volume of water used to dilute these compositions is generally in the range from about 1 : 100 to about 1 : 1000, more typically from about 1 : 200 to about 1 : 800, and most typically from about 1 : 300 to about 1 : 600.

To supplement the ingredients contained in pesticide formulations, separately formulated adjuvant products can be added to spray tank mixtures. These additional adjuvants are commonly known as "spray adjuvants" or "tank-mix adjuvants", and include any substance mixed in a spray tank to improve the performance of a pesticide treatment, such as by enhancing efficacy (e.g., biological availability, adhesion, penetration, uniformity of coverage and durability of protection), or minimizing or eliminating spray application problems associated with incompatibility, foaming, drift, evaporation, volatilization and degradation. As no single adjuvant generally can provide all these benefits, compatible adjuvants are often combined to perform multiple functions. To obtain optimal performance, adjuvants are selected with regard to the properties of the active ingredient, formulation and target (e.g., the crop being sprayed and the properties of the active ingredient and composition being applied to the crop).

Among the spray adjuvants, oils including crop oils, crop oil concentrates, vegetable oil concentrates and methylated seed oil concentrates are used to improve their efficacy, possibly by means of promoting more even and uniform spray deposits. Products identified as "crop oil" typically contain 95 to 98% paraffin or naphtha-based petroleum oil and 1 to 2% of one or more surfactants functioning as emulsifiers. Products identified as "crop oil concentrates" typically consist of 80 to 85% of emulsifiable petroleum-based oil and 15 to

20% of non-ionic surfactants. Products identified as "vegetable oil concentrates" typically consist of 80 to 85% of vegetable oil (i.e. seed or fruit oil, most commonly from cotton, linseed, soybean or sunflower) and 15 to 20% of non-ionic surfactants. Adjuvant performance can be improved by replacing the vegetable oil with methyl esters of fatty acids that are typically derived from vegetable oils. Examples of methylated seed oil concentrates include MSO[®] Concentrate from UAP-Loveland Products, Inc. and Premium MSO Methylated Spray Oil from Helena Chemical Company. The amount of oil-based adjuvants added to spray mixtures generally does not exceed about 2.5% by volume, and more typically the amount is from about 0.1 to about 1% by volume. The application rates of oil-based adjuvants added to spray mixtures are typically between about 1 to about 5 L per hectare, and methylated seed oil-based adjuvants in particular are typically used at a rate from about 1 to about 2.5 L per hectare.

Spray adjuvants containing mixtures of emulsifiers with oils, particularly mineral oils, methylated seed oils and triglycerides, are compatible in tank mixtures with the liquid compositions of the present invention, e.g., aqueous suspension concentrates, suspensions and oil dispersions. Therefore one embodiment of the present invention relates to a method for controlling plant diseases caused by fungal pathogens diluting a liquid composition of the present invention with water, adding an adjuvant such as a mineral oil or methylated seed oil (in any order of addition or mixing) to form a diluted composition, and applying to the plant or portion thereof, or to the plant seed foliage, a fungicidally effective amount of the diluted composition.

The solid forms of Compound 1 are useful for controlling plant disease, particularly disease caused by Oomycete fungal plant pathogens. Not only can application of a solid form of Compound 1 to a plant, plant part, seed or growing medium prevent plant disease, but such application can cure or eradicate the spread of existing disease. Also, because of phloem mobility of Compound 1, application of a solid form to a seed or plant part can protect adjacent plant parts, including new foliage growth. Furthermore, a solid form of Compound 1 can be combined with one or more other active ingredients in fungicidal compositions of the present invention to provide a broader spectrum of plant disease control. The present invention therefore further comprises a method for controlling plant diseases caused by fungal plant pathogens comprising applying to the plant or portion thereof to be protected, or to the plant seed to be protected, an effective amount of a solid form of Compound 1 or a fungicidal composition comprising the solid form of Compound 1. The solid forms of Compound 1 and/or compositions of this invention provide control of diseases caused by a broad spectrum of fungal plant pathogens in the Basidiomycete, Ascomycete, Oomycete and Deuteromycete classes. They are effective in controlling a broad spectrum of plant diseases, particularly foliar pathogens of ornamental, turf, vegetable, field, cereal, and fruit crops. These pathogens include: Oomycetes, including *Phytophthora* diseases such as

Phytophthora infestans, *Phytophthora megasperma*, *Phytophthora parasitica*, *Phytophthora cinnamomi* and *Phytophthora capsici*, *Pythium* diseases such as *Pythium aphanidermatum*, and diseases in the Peronosporaceae family such as *Plasmopara viticola*, *Peronospora* spp. (including *Peronospora tabacina* and *Peronospora parasitica*), *Pseudoperonospora* spp. (including *Pseudoperonospora cubensis*) and *Bremia lactucae*; Ascomycetes, including *Alternaria* diseases such as *Alternaria solani* and *Alternaria brassicae*, *Guignardia* diseases such as *Guignardia bidwell*, *Venturia* diseases such as *Venturia inaequalis*, *Septoria* diseases such as *Septoria nodorum* and *Septoria tritici*, powdery mildew diseases such as *Erysiphe* spp. (including *Erysiphe graminis* and *Erysiphe polygoni*), *Uncinula necator*, *Sphaerotheca fuliginea* and *Podosphaera leucotricha*, *Pseudocercospora herpotrichoides*, *Botrytis* diseases such as *Botrytis cinerea*, *Monilinia fructicola*, *Sclerotinia* diseases such as *Sclerotinia sclerotiorum*, *Magnaporthe grisea*, *Phomopsis viticola*, *Helminthosporium* diseases such as *Helminthosporium tritici repentis*, *Pyrenophora teres*, anthracnose diseases such as *Glomerella* or *Colletotrichum* spp. (such as *Colletotrichum graminicola* and *Colletotrichum orbiculare*), and *Gaeumannomyces graminis*; Basidiomycetes, including rust diseases caused by *Puccinia* spp. (such as *Puccinia recondita*, *Puccinia striiformis*, *Puccinia hordei*, *Puccinia graminis* and *Puccinia arachidis*), *Hemileia vastatrix* and *Phakopsora pachyrhizi*; other pathogens including *Rutstroemia floccosum* (also known as *Sclerotinia homoeocarpa*); *Rhizoctonia* spp. (such as *Rhizoctonia solani*); *Fusarium* diseases such as *Fusarium roseum*, *Fusarium graminearum* and *Fusarium oxysporum*; *Verticillium dahliae*; *Sclerotium rolfsii*; *Rhynchosporium secalis*; *Cercosporidium personatum*, *Cercospora arachidicola* and *Cercospora beticola*; and other genera and species closely related to these pathogens. In addition to their fungicidal activity, the compositions or combinations also have activity against bacteria such as *Erwinia amylovora*, *Xanthomonas campestris*, *Pseudomonas syringae*, and other related species.

The solid forms of Compound 1 and/or compositions of this invention provide control of diseases caused by a broad spectrum of fungal plant pathogens in the Basidiomycete, Ascomycete, Oomycete and Deuteromycete classes. They are effective in controlling a broad spectrum of plant diseases, foliar pathogens of crops including: cereal grain crops such as wheat, barley, oats, rye, triticale, rice, maize, sorghum and millet; vine crops such as table and wine grapes; field crops such as oilseed rape (canola), sunflower; sugar beets, sugar cane, soybean, peanuts (groundnut), tobacco, alfalfa, clover, lespedeza, trefoil and vetch; pome fruits such as apple, pear, crabapple, loquat, mayhaw and quince; stone fruits such as peaches, cherries, plums, apricots, nectarines and almonds; citrus fruits such as lemons, limes, oranges, grapefruit, mandarin (tangerines) and kumquat; root and tuber vegetables and field crops (and their foliage) such as artichoke, garden and sugar beet, carrot, cassava, ginger, ginseng, horseradish, parsnip, potato, radish, rutabaga, sweet potato, turnip and yam; bulb vegetables such as garlic, leek, onion and shallot; leafy vegetables such as arugula

(roquette), celery, celery, cress, endive (escarole), fennel, head and leaf lettuce, parsley, radicchio (red chicory), rhubarb, spinach and Swiss chard; brassica (cole) leafy vegetables such as broccoli, broccoli raab (rapini), Brussels sprouts, cabbage, bok choy, cauliflower, collards, kale, kohlrabi, mustard and greens; legume vegetables (succulent or dried) such as lupin, bean (*Phaseolus* spp.) (including field bean, kidney bean, lima bean, navy bean, pinto bean, runner bean, snap bean, tepary bean and wax bean), bean (*Vigna* spp.) (including adzuki bean, asparagus bean, blackeyed pea, catjang, Chinese longbean, cowpea, crowder pea, moth bean, mung bean, rice bean, southern pea, urd bean and yardlong bean), broad bean (fava), chickpea (garbanzo), guar, jackbean, lablab bean, lentil and pea (*Pisum* spp.) (including dwarf pea, edible-podded pea, English pea, field pea, garden pea, green pea, snowpea, sugar snap pea, pigeon pea and soybean); fruiting vegetables such as eggplant, groundcherry (*Physalis* spp.), pepino and pepper (including bell pepper, chili pepper, cooking pepper, pimento, sweet pepper, tomatillo and tomato); cucurbit vegetables such as Chayote (fruit), Chinese waxgourd (Chinese preserving melon), citron melon, cucumber, gherkin, edible gourd (including hyotan, cucuzza, hechima, and Chinese okra), *Momordica* spp. (including balsam apple, balsam pear, bittermelon and Chinese cucumber), muskmelon (including cantaloupe and pumpkin), summer and winter squash (including butternut squash, calabaza, hubbard squash, acorn squash, spaghetti squash) and watermelon; berries such as blackberry (including bingleberry, boysenberry, dewberry, lowberry, marionberry, olallieberry and youngberry), blueberry, cranberry, currant, elderberry, gooseberry, huckleberry, loganberry, raspberry and strawberry; tree nuts such as almond, beech nut, Brazil nut, butternut, cashew, chestnut, chinquapin, filbert (hazelnut), hickory nut, macadamia nut, pecan and walnut; tropical fruits and other crops such as bananas, plantains, mangos, coconuts, papaya, guava, avocado, lichee, agave, coffee, cacao, sugar cane, oil palm, sesame, rubber and spices; fiber crops such as cotton, flax and hemp; turfgrasses (including warm- and cool-season turfgrasses) such as bentgrass, Kentucky bluegrass, St. Augustine grass, tall fescue and Bermuda grass.

Plant disease control is ordinarily accomplished by applying an effective amount of a solid form of Compound 1 either pre- or post-infection, to the portion of the plant to be protected such as the roots, stems, foliage, fruit, seeds, tubers or bulbs, or to the media (soil or sand) in which the plants to be protected are growing. The solid form of Compound 1 can also be applied to seeds to protect the seeds and seedlings developing from the seeds. A formulation of a solid form of Compound 1 can also be applied through irrigation water to treat plants.

The optimal application rate of a solid form of Compound 1 for plant disease control is affected by a variety of factors such as the fungal pathogens to be controlled, the susceptibility of the fungal pathogens to Compound 1 and any other active ingredients present in the composition, the nature and concentration of any adjuvants, growth stage of

the plants being protected, and environmental conditions at time of application and expected during the growing season, and can be determined by simple experimentation under actual use conditions. Foliage can normally be protected when treated at a rate of from less than about 1 g/ha to about 1000 g/ha of a solid form of Compound 1. Foliar application rates of a solid form of Compound 1 are typically at least about 2 g/ha, more typically at least about 5 g/ha, and most typically at least about 10 g/ha, and typically no more than about 400 g/ha, more typically no more than about 200 g/ha and most typically no more than about 100 g/ha. Seed and seedlings can normally be protected when seed is treated at a rate of from about 0.1 to about 10 g per kilogram of seed.

The solid forms of Compound 1 can also be mixed with one or more other biologically active compounds or agents including fungicides, insecticides, nematocides, bactericides, acaricides, herbicides, herbicide safeners, growth regulators such as insect molting inhibitors and rooting stimulants, chemosterilants, semiochemicals, repellents, attractants, pheromones, feeding stimulants, plant nutrients, other biologically active compounds or entomopathogenic bacteria, virus or fungi to form a multi-component pesticide giving an even broader spectrum of agricultural protection. Thus the present invention also pertains to a composition comprising a fungicidally effective amount of at least one solid form of Compound 1 and a biologically effective amount of at least one additional biologically active compound or agent and can further comprise at least one of a surfactant, a solid diluent or a liquid diluent. To provide mixtures of the present invention, one or more other biologically active compounds or agents can be formulated together with a solid form of Compound 1 to form a premix, or one or more other biologically active compounds or agents can be formulated separately from Compound 1, and the formulations combined together before application (e.g., in a spray tank) or, alternatively, applied in succession.

Of note is a composition which in addition to a solid form of Compound 1 includes at least one fungicidal compound selected from the group consisting of the classes (1) methyl benzimidazole carbamate (MBC) fungicides; (2) dicarboximide fungicides; (3) demethylation inhibitor (DMI) fungicides; (4) phenylamide fungicides; (5) amine/morpholine fungicides; (6) phospholipid biosynthesis inhibitor fungicides; (7) carboxamide fungicides; (8) hydroxy(2-amino-)pyrimidine fungicides; (9) anilinopyrimidine fungicides; (10) *N*-phenyl carbamate fungicides; (11) quinone outside inhibitor (QoI) fungicides; (12) phenylpyrrole fungicides; (13) quinoline fungicides; (14) lipid peroxidation inhibitor fungicides; (15) melanin biosynthesis inhibitors-reductase (MBI-R) fungicides; (16) melanin biosynthesis inhibitors-dehydratase (MBI-D) fungicides; (17) hydroxyanilide fungicides; (18) squalene-epoxidase inhibitor fungicides; (19) polyoxin fungicides; (20) phenylurea fungicides; (21) quinone inside inhibitor (QiI) fungicides; (22) benzamide fungicides; (23) enopyranuronic acid antibiotic fungicides; (24) hexopyranosyl antibiotic fungicides; (25) glucopyranosyl antibiotic; protein synthesis fungicides; (26) glucopyranosyl

antibiotic: trehalase and inositol biosynthesis fungicides; (27) cyanoacetamideoxime fungicides; (28) carbamate fungicides; (29) oxidative phosphorylation uncoupling fungicides; (30) organotin fungicides; (31) carboxylic acid fungicides; (32) heteroaromatic fungicides; (33) phosphonate fungicides; (34) phthalamic acid fungicides; (35) benzotriazine fungicides; (36) benzene-sulfonamide fungicides; (37) pyridazinone fungicides; (38) thiophene-carboxamide fungicides; (39) pyrimidinamide fungicides; (40) carboxylic acid amide (CAA) fungicides; (41) tetracycline antibiotic fungicides; (42) thiocarbamate fungicides; (43) benzamide fungicides; (44) host plant defense induction fungicides; (45) multi-site contact activity fungicides; (46) fungicides other than classes (1) through (45); and salts of compounds of classes (1) through (46).

Further descriptions of these classes of fungicidal compounds are provided below.

(1) "Methyl benzimidazole carbamate (MBC) fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 1) inhibit mitosis by binding to β -tubulin during microtubule assembly. Inhibition of microtubule assembly can disrupt cell division, transport within the cell and cell structure. Methyl benzimidazole carbamate fungicides include benzimidazole and thiophanate fungicides. The benzimidazoles include benomyl, carbendazim, fuberidazole and thiabendazole. The thiophanates include thiophanate and thiophanate-methyl.

(2) "Dicarboximide fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 2) are proposed to inhibit a lipid peroxidation in fungi through interference with NADH cytochrome c reductase. Examples include chlozolate, iprodione, procymidone and vinclozolin.

(3) "Demethylation inhibitor (DMI) fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 3) inhibit C14-demethylase, which plays a role in sterol production. Sterols, such as ergosterol, are needed for membrane structure and function, making them essential for the development of functional cell walls. Therefore, exposure to these fungicides results in abnormal growth and eventually death of sensitive fungi. DMI fungicides are divided between several chemical classes: azoles (including triazoles and imidazoles), pyrimidines, piperazines and pyridines. The triazoles include azaconazole, bitertanol, bromuconazole, cyproconazole, difenoconazole, diniconazole (including diniconazole-M), epoxiconazole, fenbuconazole, fluquinconazole, flusilazole, flutriafol, hexaconazole, imibenconazole, ipconazole, metconazole, myclobutanil, penconazole, propiconazole, prothioconazole, simeconazole, tebuconazole, tetraconazole, triadimefon, triadimenol, triticonazole and uniconazole. The imidazoles include clotrimazole, imazalil, oxpoconazole, prochloraz, pefurazoate and triflumizole. The pyrimidines include fenarimol and nuarimol. The piperazines include triforine. The pyridines include pyrifenoxy. Biochemical investigations have shown that all of the above mentioned fungicides are DMI fungicides as described by K. H. Kuck et al. in *Modern Selective Fungicides - Properties*,

Applications and Mechanisms of Action, H. Lyr (Ed.), Gustav Fischer Verlag: New York, 1995, 205–258.

(4) “Phenylamide fungicides” (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 4) are specific inhibitors of RNA polymerase in Oomycete fungi. Sensitive fungi exposed to these fungicides show a reduced capacity to incorporate uridine into rRNA. Growth and development in sensitive fungi is prevented by exposure to this class of fungicide. Phenylamide fungicides include acylalanine, oxazolidinone and butyrolactone fungicides. The acylalanines include benalaxyl, benalaxyl-M, furalaxyl, metalaxyl and metalaxyl-M/mefenoxam. The oxazolidinones include oxadixyl. The butyrolactones include ofurace.

(5) “Amine/morpholine fungicides” (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 5) inhibit two target sites within the sterol biosynthetic pathway, $\Delta^8 \rightarrow \Delta^7$ isomerase and Δ^{14} reductase. Sterols, such as ergosterol, are needed for membrane structure and function, making them essential for the development of functional cell walls. Therefore, exposure to these fungicides results in abnormal growth and eventually death of sensitive fungi. Amine/morpholine fungicides (also known as non-DMI sterol biosynthesis inhibitors) include morpholine, piperidine and spiroketal-amine fungicides. The morpholines include aldimorph, dodemorph, fenpropimorph, tridemorph and trimorphamide. The piperidines include fenpropidin and piperalin. The spiroketal-amines include spiroxamine.

(6) “Phospholipid biosynthesis inhibitor fungicides” (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 6) inhibit growth of fungi by affecting phospholipid biosynthesis. Phospholipid biosynthesis fungicides include phosphorothiolate and dithiolane fungicides. The phosphorothiolates include edifenphos, iprobenfos and pyrazophos. The dithiolanes include isoprothiolane.

(7) “Carboxamide fungicides” (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 7) inhibit Complex II (succinate dehydrogenase) fungal respiration by disrupting a key enzyme in the Krebs Cycle (TCA cycle) named succinate dehydrogenase. Inhibiting respiration prevents the fungus from making ATP, and thus inhibits growth and reproduction. Carboxamide fungicides include benzamides, furan carboxamides, oxathiin carboxamides, thiazole carboxamides, pyrazole carboxamides and pyridine carboxamides. The benzamides include benodanil, flutolanil and mepronil. The furan carboxamides include fenfuram. The oxathiin carboxamides include carboxin and oxycarboxin. The thiazole carboxamides include thifluzamide. The pyrazole carboxamides include furametpyr, penthiopyrad, bixafen, *N*-[2-(1*S*,2*R*)-[1,1'-bicyclopropyl]-2-ylphenyl]-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamide and *N*-[2-(1,3-dimethylbutyl)phenyl]-5-fluoro-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamide. The pyridine carboxamides include boscalid.

(8) “Hydroxy(2-amino-)pyrimidine fungicides” (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 8) inhibit nucleic acid synthesis by interfering with adenosine deaminase. Examples include bupirimate, dimethirimol and ethirimol.

(9) "Anilinopyrimidine fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 9) are proposed to inhibit biosynthesis of the amino acid methionine and to disrupt the secretion of hydrolytic enzymes that lyse plant cells during infection. Examples include cyprodinil, mepanipyrim and pyrimethanil.

5 (10) "*N*-Phenyl carbamate fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 10) inhibit mitosis by binding to β -tubulin and disrupting microtubule assembly. Inhibition of microtubule assembly can disrupt cell division, transport within the cell and cell structure. Examples include diethofencarb.

10 (11) "Quinone outside inhibitor (QoI) fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 11) inhibit Complex III mitochondrial respiration in fungi by affecting ubiquinol oxidase. Oxidation of ubiquinol is blocked at the "quinone outside" (Q_o) site of the cytochrome bc_1 complex, which is located in the inner mitochondrial membrane of fungi. Inhibiting mitochondrial respiration prevents normal fungal growth and development. Quinone outside inhibitor fungicides (also known as strobilurin fungicides)
15 include methoxyacrylate, methoxycarbamate, oximinoacetate, oximinoacetamide, oxazolidinedione, dihydrodioxazine, imidazolinone and benzylcarbamate fungicides. The methoxyacrylates include azoxystrobin, enestroburin (SYP-Z071) and picoxystrobin. The methoxycarbamates include pyraclostrobin. The oximinoacetates include kresoxim-methyl and trifloxystrobin. The oximinoacetamides include dimoxystrobin, metominostrobin,
20 orysastrobin, α -[methoxyimino]-*N*-methyl-2-[[[1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy]imino]-methyl]benzeneacetamide and 2-[[[3-(2,6-dichlorophenyl)-1-methyl-2-propen-1-ylidene]-amino]oxy]methyl]- α -(methoxyimino)-*N*-methylbenzeneacetamide. The oxazolidinediones include famoxadone. The dihydrodioxazines include fluoxastrobin. The imidazolinones include fenamidone. The benzylcarbamates include pyribencarb.

25 (12) "Phenylpyrrole fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 12) inhibit a MAP protein kinase associated with osmotic signal transduction in fungi. Fenpiclonil and fludioxonil are examples of this fungicide class.

(13) "Quinoline fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 13) are proposed to inhibit signal transduction by affecting G-proteins in early cell signaling.
30 They have been shown to interfere with germination and/or appressorium formation in fungi that cause powder mildew diseases. Quinoxifen is an example of this class of fungicide.

(14) "Lipid peroxidation inhibitor fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 14) are proposed to inhibit lipid peroxidation which affects membrane synthesis in fungi. Members of this class, such as etridiazole, may also affect
35 other biological processes such as respiration and melanin biosynthesis. Lipid peroxidation fungicides include aromatic carbon and 1,2,4-thiadiazole fungicides. The aromatic carbon fungicides include biphenyl, chloroneb, dicloran, quintozone, tecnazene and tolclofos-methyl. The 1,2,4-thiadiazole fungicides include etridiazole.

(15) "Melanin biosynthesis inhibitors-reductase (MBI-R) fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 16.1) inhibit the naphthal reduction step in melanin biosynthesis. Melanin is required for host plant infection by some fungi. Melanin biosynthesis inhibitors-reductase fungicides include isobenzofuranone, pyrroloquinolinone and triazolobenzothiazole fungicides. The isobenzofuranones include fthalide. The pyrroloquinolinones include pyroquilon. The triazolobenzothiazoles include tricyclazole.

(16) "Melanin biosynthesis inhibitors-dehydratase (MBI-D) fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 16.2) inhibit scytalone dehydratase in melanin biosynthesis. Melanin is required for host plant infection by some fungi. Melanin biosynthesis inhibitors-dehydratase fungicides include cyclopropanecarboxamide, carboxamide and propionamide fungicides. The cyclopropanecarboxamides include carpropamid. The carboxamides include diclocymet. The propionamides include fenoxanil.

(17) "Hydroxyanilide fungicides (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 17) inhibit C4-demethylase which plays a role in sterol production. Examples include fenhexamid.

(18) "Squalene-epoxidase inhibitor fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 18) inhibit squalene-epoxidase in ergosterol biosynthesis pathway. Sterols such as ergosterol are needed for membrane structure and function, making them essential for the development of functional cell walls. Therefore exposure to these fungicides results in abnormal growth and eventually death of sensitive fungi. Squalene-epoxidase inhibitor fungicides include thiocarbamate and allylamine fungicides. The thiocarbamates include pyributicarb. The allylamines include naftifine and terbinafine.

(19) "Polyoxin fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 19) inhibit chitin synthase. Examples include polyoxin.

(20) "Phenylurea fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 20) are proposed to affect cell division. Examples include pencycuron.

(21) "Quinone inside inhibitor (QiI) fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 21) inhibit Complex III mitochondrial respiration in fungi by affecting ubiquinol reductase. Reduction of ubiquinol is blocked at the "quinone inside" (Q_i) site of the cytochrome *bc*₁ complex, which is located in the inner mitochondrial membrane of fungi. Inhibiting mitochondrial respiration prevents normal fungal growth and development. Quinone inside inhibitor fungicides include cyanoimidazole and sulfamoyltriazole fungicides. The cyanoimidazoles include cyazofamid. The sulfamoyltriazoles include amisulbrom.

(22) "Benzamide fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 22) inhibit mitosis by binding to β -tubulin and disrupting microtubule assembly. Inhibition of microtubule assembly can disrupt cell division, transport within the cell and cell structure. Examples include zoxamide.

(23) "Enopyranuronic acid antibiotic fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 23) inhibit growth of fungi by affecting protein biosynthesis. Examples include blasticidin-S.

5 (24) "Hexopyranosyl antibiotic fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 24) inhibit growth of fungi by affecting protein biosynthesis. Examples include kasugamycin.

(25) "Glucopyranosyl antibiotic: protein synthesis fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 25) inhibit growth of fungi by affecting protein biosynthesis. Examples include streptomycin.

10 (26) "Glucopyranosyl antibiotic: trehalase and inositol biosynthesis fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 26) inhibit trehalase in inositol biosynthesis pathway. Examples include validamycin.

(27) "Cyanoacetamidoxime fungicides (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 27) include cymoxanil.

15 (28) "Carbamate fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 28) are considered multi-site inhibitors of fungal growth. They are proposed to interfere with the synthesis of fatty acids in cell membranes, which then disrupts cell membrane permeability. Propamacarb, propamacarb-hydrochloride, iodocarb, and prothiocarb are examples of this fungicide class.

20 (29) "Oxidative phosphorylation uncoupling fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 29) inhibit fungal respiration by uncoupling oxidative phosphorylation. Inhibiting respiration prevents normal fungal growth and development. This class includes 2,6-dinitroanilines such as fluazinam, pyrimidonchydrazones such as ferimzone and dinitrophenyl crotonates such as dinocap, meptyldinocap and binapacryl.

25 (30) "Organo tin fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 30) inhibit adenosine triphosphate (ATP) synthase in oxidative phosphorylation pathway. Examples include fentin acetate, fentin chloride and fentin hydroxide.

30 (31) "Carboxylic acid fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 31) inhibit growth of fungi by affecting deoxyribonucleic acid (DNA) topoisomerase type II (gyrase). Examples include oxolinic acid.

(32) "Heteroaromatic fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 32) are proposed to affect DNA/ribonucleic acid (RNA) synthesis. Heteroaromatic fungicides include isoxazole and isothiazolone fungicides. The isoxazoles include hymexazole and the isothiazolones include octhilinone.

35 (33) "Phosphonate fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 33) include phosphorous acid and its various salts, including fosetyl-aluminum.

(34) "Phthalamic acid fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 34) include teclofthalam.

(35) "Benzotriazine fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 35) include triazoxide.

(36) "Benzene-sulfonamide fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 36) include flusulfamide.

5 (37) "Pyridazinone fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 37) include diclomezine.

(38) "Thiophene-carboxamide fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 38) are proposed to affect ATP production. Examples include silthiofam.

10 (39) "Pyrimidinamide fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 39) inhibit growth of fungi by affecting phospholipid biosynthesis and include diflumetorim.

(40) "Carboxylic acid amide (CAA) fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 40) are proposed to inhibit phospholipid biosynthesis and cell wall deposition. Inhibition of these processes prevents growth and leads to death of the target
15 fungus. Carboxylic acid amide fungicides include cinnamic acid amide, valinamide carbamate and mandelic acid amide fungicides. The cinnamic acid amides include dimethomorph and flumorph. The valinamide carbamates include benthiavalicarb, benthiavalicarb-isopropyl, iprovalicarb and valiphenal. The mandelic acid amides include mandipropamid, *N*-[2-[4-[[3-(4-chlorophenyl)-2-propyn-1-yl]oxy]-3-methoxyphenyl]ethyl]-
20 3-methyl-2-[(methylsulfonyl)amino]butanamide and *N*-[2-[4-[[3-(4-chlorophenyl)-2-propyn-1-yl]oxy]-3-methoxyphenyl]ethyl]-3-methyl-2-[(ethylsulfonyl)amino]butanamide.

(41) "Tetracycline antibiotic fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 41) inhibit growth of fungi by affecting complex 1 nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) oxidoreductase. Examples include oxytetracycline.

25 (42) "Thiocarbamate fungicides (b42)" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 42) include methasulfocarb.

(43) "Benzamide fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code 43) inhibit growth of fungi by delocalization of spectrin-like proteins. Examples include acylpicolide fungicides such as fluopicolide and fluopyram.

30 (44) "Host plant defense induction fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code P) induce host plant defense mechanisms. Host plant defense induction fungicides include benzo-thiadiazole, benzisothiazole and thiadiazole-carboxamide fungicides. The benzo-thiadiazoles include acibenzolar-S-methyl. The benzisothiazoles include probenazole. The thiadiazole-carboxamides include tiadinil and isotianil.

35 (45) "Multi-site contact fungicides" inhibit fungal growth through multiple sites of action and have contact/preventive activity. This class of fungicides includes: (45.1) "copper fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code M1)", (45.2) "sulfur fungicides" (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code M2), (45.3)

“dithiocarbamate fungicides” (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code M3),
 (45.4) “phthalimide fungicides” (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code
 M4), (45.5) “chloronitrile fungicides” (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC)
 code M5), (45.6) “sulfamide fungicides” (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC)
 5 code M6), (45.7) “guanidine fungicides” (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC)
 code M7), (45.8) “triazine fungicides” (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC)
 code M8) and (45.9) “quinone fungicides” (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC)
 code M9). “Copper fungicides” are inorganic compounds containing copper, typically in the
 copper(II) oxidation state; examples include copper oxychloride, copper sulfate and copper
 10 hydroxide, including compositions such as Bordeaux mixture (tribasic copper sulfate).
 “Sulfur fungicides” are inorganic chemicals containing rings or chains of sulfur atoms;
 examples include elemental sulfur. “Dithiocarbamate fungicides” contain a dithiocarbamate
 molecular moiety; examples include mancozeb, metiram, propineb, ferbam, maneb, thiram,
 zineb and ziram. “Phthalimide fungicides” contain a phthalimide molecular moiety;
 15 examples include folpet, captan and captafol. “Chloronitrile fungicides” contain an aromatic
 ring substituted with chloro and cyano; examples include chlorothalonil. “Sulfamide
 fungicides” include dichlofluanid and tolyfluanid. “Guanidine fungicides” include dodine,
 guazatine, iminoctadine albesilate and iminoctadine triacetate. “Triazine fungicides” include
 anilazine. “Quinone fungicides” include dithianon.

20 (46) “Fungicides other than fungicides of classes (1) through (45)” include certain
 fungicides whose mode of action may be unknown. These include: (46.1) “thiazole
 carboxamide fungicides” (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code U5), (46.2)
 “phenyl-acetamide fungicides” (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code U6),
 (46.3) “quinazolinone fungicides” (Fungicide Resistance Action Committee (FRAC) code
 25 U7) and (46.4) “benzophenone fungicides” (Fungicide Resistance Action Committee
 (FRAC) code U8). The thiazole carboxamides include ethaboxam. The phenyl-acetamides
 include cyflufenamid and *N*-[[[(cyclopropylmethoxy)amino][6-(difluoromethoxy)-2,3-
 difluorophenyl]-methylene]benzeneacetamide. The quinazolinones include proquinazid and
 2-butoxy-6-iodo-3-propyl-4*H*-1-benzopyran-4-one. The benzophenones include
 30 metrafenone. The (b46) class also includes bethoxazin, neo-asozin (ferric methanearsonate),
 pyrrolnitrin, quinomethionate, *N*-[2-[4-[[3-(4-chlorophenyl)-2-propyn-1-yl]oxy]-3-methoxy-
 phenyl]ethyl]-3-methyl-2-[(methylsulfonyl)amino]butanamide, *N*-[2-[4-[[3-(4-chloro-
 phenyl)-2-propyn-1-yl]oxy]-3-methoxyphenyl]ethyl]-3-methyl-2-[(ethylsulfonyl)amino]-
 butanamide, 2-[[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]thio]-2-[3-(2-methoxyphenyl)-2-thiazo-
 35 lidinylidene]acetonitrile, 3-[5-(4-chlorophenyl)-2,3-dimethyl-3-isoxazolidinyl]pyridine,
 4-fluorophenyl *N*-[1-[[[1-(4-cyanophenyl)ethyl]sulfonyl]methyl]propyl]carbamate, 5-chloro-
 6-(2,4,6-trifluorophenyl)-7-(4-methylpiperidin-1-yl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine, *N*-(4-
 chloro-2-nitrophenyl)-*N*-ethyl-4-methylbenzenesulfonamide, *N*-[[[(cyclopropylmethoxy)-

amino][6-(difluoromethoxy)-2,3-difluorophenyl]methylene]benzeneacetamide, *N*'-[4-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenoxy]-2,5-dimethylphenyl]-*N*-ethyl-*N*-methylmethanimidamide and 1-[(2-propenylthio)carbonyl]-2-(1-methylethyl)-4-(2-methylphenyl)-5-amino-1*H*-pyrazol-3-one.

- 5 Of note is a mixture (i.e. composition) comprising at least one solid form of Compound 1 (e.g., polymorph Form B) and at least one fungicidal compound selected from the group consisting of the aforescribed classes (1) through (46). Also of note is a composition comprising said mixture (in fungicidally effective amount) and further comprising at least one additional component selected from the group consisting of
10 surfactants, solid diluents and liquid diluents. Of particular note is a mixture (i.e. composition) comprising at least one solid form of Compound 1 and at least one fungicidal compound selected from the group of specific compounds listed above in connection with classes (1) through (46). Also of particular note is a composition comprising said mixture (in fungicidally effective amount) and further comprising at least one additional surfactant
15 selected from the group consisting of surfactants, solid diluents and liquid diluents.

In certain instances, combinations of a solid form of Compound 1 (e.g. polymorph Form B) with other biologically active (particularly fungicidal) compounds or agents (i.e. active ingredients) can result in a greater-than-additive (i.e. synergistic) effect. Reducing the quantity of active ingredients released in the environment while ensuring effective pest
20 control is always desirable. When synergism of fungicidal active ingredients occurs at application rates giving agronomically satisfactory levels of fungal control, such combinations can be advantageous for reducing crop production cost and decreasing environmental load. This synergism has been described as "the cooperative action of two components of a mixture, such that the total effect is greater or more prolonged than the sum
25 of the effects of the two (or more) taken independently" (see Tames, P. M. L., *Neth. J. Plant Pathology*, (1964), 70, 73-80).

Of note is a combination of a solid form of Compound 1 (e.g., polymorph Form B) with at least one other fungicidal active ingredient. Of particular note is such a combination where the other fungicidal active ingredient has different site of action from Compound 1.
30 In certain instances, a combination with at least one other fungicidal active ingredient having a similar spectrum of control but a different site of action will be particularly advantageous for resistance management. Thus, a composition of the present invention can further comprise a biologically effective amount of at least one additional fungicidal active ingredient having a similar spectrum of control but a different site of action.

35 Of further note are combinations of a solid form of Compound 1 (e.g., polymorph Form B) with the fungicides: amisulbrom, azoxystrobin, bentiavalicarb, bentiavalicarb-isopropyl, Bordeaux mixture, boscalid (nicobifen), carboxin, chlorothalonil, copper hydroxide, copper oxychloride, copper sulfate, cyazofamid, cymoxanil, cyproconazole,

difenoconazole, dimethomorph, famoxadone, fluazinam, fludioxonil, fluopicolide, flusilazole, folpet, fosetyl-aluminum, Initium® (ametoctradin), iprovalicarb, kresoxim-methyl, mancozeb, mandipropamid, metalaxyl, metalaxyl M, myclobutanil, orysastrobin, penthiopyrad, phosphonic acid, phosphorous acids and salts, picoxystrobin, propamocarb, propamocarb-HCl, propiconazole, proquinazid, pyraclostrobin, quinoxifen, spiroxamine, tebuconazole, tetraconazole, trifloxystrobin or valiphenal.

For embodiments where one or more of these various mixing partners are used, the weight ratio of these various mixing partners (in total) to a solid form of Compound 1 (e.g., polymorph Form B) is typically between about 1:3000 and about 3000:1. Of note are weight ratios between about 1:300 and about 300:1 (for example ratios between about 1:30 and about 30:1). One skilled in the art can easily determine through simple experimentation the biologically effective amounts of active ingredients necessary for the desired spectrum of biological activity. It will be evident that including these additional components may expand the spectrum of diseases controlled beyond the spectrum controlled by solid forms of Compound 1 alone.

Specific weight ratios illustrative of the mixtures, compositions and methods of the present invention are listed in Table 7. The first column of Table 7 lists the specific mixing partner compound (e.g., “Acibenzolar-*S*-methyl” in the first line). The second, third and fourth columns of Table 7 lists ranges of weight ratios for rates at which the mixing partner compound is typically applied relative to a solid form of Compound 1. Thus, for example, the first line of Table 7 specifically discloses that combination of acibenzolar-*S*-methyl with a solid form of Compound 1 (e.g., polymorph Form B) is typically applied in a weight ratio between 22:1 to 1:60. The remaining lines of Table 7 are to be construed similarly.

Table 7

Mixing Partner	Typical Weight Ratio	More Typical Weight Ratio	Most Typical Weight Ratio
acibenzolar- <i>S</i> -methyl	22:1 to 1:60	7:1 to 1:20	4:1 to 1:3
aldimorph	300:1 to 1:1	100:1 to 3:1	60:1 to 8:1
ametoctradin	90:1 to 1:6	30:1 to 1:2	24:1 to 3:1
amisulbrom	60:1 to 1:6	20:1 to 1:2	12:1 to 2:1
anilazine	900:1 to 4:1	300:1 to 10:1	180:1 to 27:1
azaconazole	75:1 to 1:6	25:1 to 1:2	18:1 to 2:1
azoxystrobin	90:1 to 1:4	30:1 to 1:2	24:1 to 3:1
benalaxyl	45:1 to 1:6	15:1 to 1:2	12:1 to 2:1
benalaxyl-M	45:1 to 1:12	15:1 to 1:4	9:1 to 1:1
benodanil	180:1 to 1:2	60:1 to 2:1	36:1 to 4:1
benomyl	450:1 to 1:2	150:1 to 3:1	90:1 to 10:1
benthiavalicarb	22:1 to 1:12	7:1 to 1:4	4:1 to 1:2

Mixing Partner	Typical Weight Ratio	More Typical Weight Ratio	Most Typical Weight Ratio
benthiavalicarb-isopropyl	22:1 to 1:12	7:1 to 1:4	4:1 to 1:2
bethoxazin	1500:1 to 1:12	500:1 to 1:4	120:1 to 14:1
binapacryl	1500:1 to 1:12	500:1 to 1:4	120:1 to 14:1
biphenyl	1500:1 to 1:12	500:1 to 1:4	120:1 to 14:1
bitertanol	150:1 to 1:2	50:1 to 2:1	30:1 to 6:1
bixafen	120:1 to 1:3	40:1 to 1:1	18:1 to 3:1
blasticidin-S	30:1 to 1:30	10:1 to 1:10	1:1 to 1:4
Bordeaux mixture (tribasic copper sulfate)	4500:1 to 4:1	1500:1 to 10:1	360:1 to 40:1
boscalid	180:1 to 1:2	60:1 to 2:1	36:1 to 4:1
bromuconazole	150:1 to 1:3	50:1 to 1:1	24:1 to 3:1
bupirimate	30:1 to 1:30	10:1 to 1:10	2:1 to 1:4
captafol	900:1 to 1:2	300:1 to 3:1	120:1 to 14:1
captan	900:1 to 1:2	300:1 to 3:1	120:1 to 14:1
carbendazim	450:1 to 1:2	150:1 to 3:1	90:1 to 10:1
carboxin	180:1 to 1:2	60:1 to 2:1	36:1 to 4:1
carpropamid	150:1 to 1:3	50:1 to 1:1	24:1 to 3:1
chloroneb	3000:1 to 4:1	1000:1 to 10:1	800:1 to 107:1
chlorothalonil	900:1 to 1:2	300:1 to 3:1	120:1 to 14:1
chlozolinate	450:1 to 2:1	150:1 to 5:1	90:1 to 14:1
clotrimazole	150:1 to 1:3	50:1 to 1:1	24:1 to 3:1
copper oxychloride	2250:1 to 4:1	750:1 to 10:1	480:1 to 54:1
copper salts such as copper sulfate and copper hydroxide	1200:1 to 1:2	400:1 to 2:1	60:1 to 7:1
cyazofamid	45:1 to 1:6	15:1 to 1:2	9:1 to 2:1
cyflufenamid	15:1 to 1:30	5:1 to 1:10	3:1 to 1:3
cymoxanil	60:1 to 1:6	20:1 to 1:2	14:1 to 2:1
cyproconazole	45:1 to 1:6	15:1 to 1:2	9:1 to 2:1
cyprodinil	225:1 to 1:3	75:1 to 1:1	36:1 to 4:1
dichlofuanid	1500:1 to 1:12	500:1 to 1:4	120:1 to 14:1
diclocymet	1500:1 to 1:12	500:1 to 1:4	120:1 to 14:1
diclomezine	150:1 to 1:3	50:1 to 1:1	30:1 to 4:1
dicloran	1500:1 to 1:12	500:1 to 1:4	120:1 to 14:1
diethofencarb	225:1 to 1:3	75:1 to 1:1	60:1 to 7:1
difenoconazole	45:1 to 1:12	15:1 to 1:4	6:1 to 1:2
diflumetorim	1500:1 to 1:12	500:1 to 1:4	120:1 to 14:1

Mixing Partner	Typical Weight Ratio	More Typical Weight Ratio	Most Typical Weight Ratio
dimethirimol	30:1 to 1:30	10:1 to 1:10	2:1 to 1:4
dimethomorph	90:1 to 1:2	30:1 to 2:1	24:1 to 4:1
dimoxystrobin	90:1 to 1:6	30:1 to 1:2	18:1 to 2:1
diniconazole	30:1 to 1:12	10:1 to 1:4	8:1 to 1:1
diniconazole M	30:1 to 1:30	10:1 to 1:10	6:1 to 1:2
dinocap	75:1 to 1:3	25:1 to 1:1	18:1 to 3:1
dithianon	150:1 to 1:2	50:1 to 3:1	40:1 to 7:1
dodemorph	300:1 to 1:1	100:1 to 3:1	60:1 to 8:1
dodine	300:1 to 2:1	100:1 to 5:1	80:1 to 14:1
edifenphos	300:1 to 1:3	100:1 to 1:1	30:1 to 4:1
enestroburin	90:1 to 1:6	30:1 to 1:2	18:1 to 2:1
epoxiconazole	37:1 to 1:12	12:1 to 1:4	10:1 to 2:1
ethaboxam	75:1 to 1:3	25:1 to 1:1	18:1 to 3:1
ctridiazole	300:1 to 1:3	100:1 to 1:1	60:1 to 7:1
famoxadone	90:1 to 1:6	30:1 to 1:2	18:1 to 2:1
fenamidone	60:1 to 1:6	20:1 to 1:2	16:1 to 2:1
fenarimol	30:1 to 1:30	10:1 to 1:10	3:1 to 1:3
fenbuconazole	30:1 to 1:10	10:1 to 1:4	6:1 to 1:2
fenfuram	180:1 to 1:2	60:1 to 2:1	36:1 to 4:1
fenhexamid	300:1 to 2:1	100:1 to 5:1	80:1 to 14:1
fenoxanil	1500:1 to 1:12	500:1 to 1:4	120:1 to 14:1
fenpiclonil	750:1 to 1:3	250:1 to 1:1	120:1 to 14:1
fenpropidin	300:1 to 1:1	100:1 to 3:1	60:1 to 8:1
fenpropimorph	300:1 to 1:1	100:1 to 3:1	60:1 to 8:1
fenpyrazamine	150:1 to 1:3	50:1 to 1:1	36:1 to 4:1
fentin acetate	150:1 to 1:3	50:1 to 1:1	24:1 to 3:1
fentin chloride	150:1 to 1:3	50:1 to 1:1	24:1 to 3:1
fentin hydroxide	150:1 to 1:3	50:1 to 1:1	24:1 to 3:1
ferbam	3000:1 to 2:1	1000:1 to 5:1	240:1 to 27:1
ferimzone	300:1 to 1:2	100:1 to 2:1	60:1 to 7:1
fluazinam	225:1 to 1:2	75:1 to 2:1	30:1 to 6:1
fludioxonil	75:1 to 1:4	25:1 to 1:2	18:1 to 2:1
flumetover	90:1 to 1:2	30:1 to 2:1	24:1 to 4:1
flumorph	90:1 to 1:6	30:1 to 1:2	24:1 to 3:1
fluopicolide	37:1 to 1:6	12:1 to 1:2	9:1 to 2:1

Mixing Partner	Typical Weight Ratio	More Typical Weight Ratio	Most Typical Weight Ratio
fluopyram	150:1 to 1:30	50:1 to 1:10	24:1 to 3:1
fluoromide	1500:1 to 4:1	500:1 to 10:1	300:1 to 34:1
fluoxastrobin	45:1 to 1:6	15:1 to 1:2	12:1 to 2:1
fluquinconazole	45:1 to 1:4	15:1 to 1:2	12:1 to 2:1
flusilazole	150:1 to 1:3	50:1 to 1:1	24:1 to 3:1
flusulfamide	900:1 to 2:1	300:1 to 5:1	120:1 to 14:1
flutianil	75:1 to 1:12	25:1 to 1:4	12:1 to 2:1
flutolanil	180:1 to 1:2	60:1 to 2:1	36:1 to 4:1
flutriafol	45:1 to 1:4	15:1 to 1:2	12:1 to 2:1
fluxapyroxad	90:1 to 1:6	30:1 to 1:2	24:1 to 3:1
folpet	900:1 to 1:2	300:1 to 3:1	120:1 to 14:1
fosetyl-aluminum	2250:1 to 5:1	750:1 to 15:1	240:1 to 40:1
fluberidazole	450:1 to 1:2	150:1 to 3:1	90:1 to 10:1
furalaxyl	150:1 to 1:15	50:1 to 1:5	12:1 to 2:1
furametpyr	1500:1 to 1:12	500:1 to 1:4	120:1 to 14:1
guazatine	1500:1 to 1:12	500:1 to 1:4	120:1 to 14:1
hexaconazole	150:1 to 1:12	50:1 to 1:4	15:1 to 2:1
hymexazol	2250:1 to 4:1	750:1 to 10:1	600:1 to 67:1
imazalil	75:1 to 1:6	25:1 to 1:2	15:1 to 2:1
imibenconazole	150:1 to 1:12	50:1 to 1:4	15:1 to 2:1
iodocarb	1500:1 to 1:12	500:1 to 1:4	120:1 to 14:1
ipconazole	150:1 to 1:12	50:1 to 1:4	15:1 to 2:1
iprobenfos	1500:1 to 1:12	500:1 to 1:4	120:1 to 14:1
iprodione	1200:1 to 2:1	400:1 to 5:1	120:1 to 14:1
iprovalicarb	90:1 to 1:3	30:1 to 1:1	18:1 to 3:1
isoprothiolane	1500:1 to 4:1	500:1 to 10:1	360:1 to 40:1
isopyrazam	120:1 to 1:3	40:1 to 1:1	18:1 to 3:1
isotianil	120:1 to 1:3	40:1 to 1:1	18:1 to 3:1
kasugamycin	75:1 to 1:30	25:1 to 1:10	3:1 to 1:3
kresoxim-methyl	75:1 to 1:6	25:1 to 1:2	18:1 to 2:1
mancozeb	1800:1 to 2:1	600:1 to 4:1	180:1 to 20:1
mandipropamid	60:1 to 1:6	20:1 to 1:2	16:1 to 2:1
maneb	1800:1 to 2:1	600:1 to 4:1	180:1 to 20:1
mepanipyrim	180:1 to 1:1	60:1 to 3:1	48:1 to 8:1
mepronil	75:1 to 1:12	25:1 to 1:4	12:1 to 2:1

Mixing Partner	Typical Weight Ratio	More Typical Weight Ratio	Most Typical Weight Ratio
meptyldinocap	75:1 to 1:3	25:1 to 1:1	18:1 to 3:1
metalaxyl	150:1 to 1:15	50:1 to 1:5	12:1 to 2:1
metalaxyl-M	75:1 to 1:15	25:1 to 1:5	6:1 to 1:1
metconazole	30:1 to 1:6	10:1 to 1:2	8:1 to 2:1
methasulfocarb	1500:1 to 1:12	500:1 to 1:4	120:1 to 14:1
metiram	1500:1 to 1:12	500:1 to 1:4	120:1 to 14:1
metominostrobin	90:1 to 1:4	30:1 to 1:2	24:1 to 3:1
metrafenone	60:1 to 1:4	20:1 to 1:2	16:1 to 2:1
myclobutanil	52:1 to 1:9	17:1 to 1:3	9:1 to 1:1
naftifine	1500:1 to 1:12	500:1 to 1:4	120:1 to 14:1
neo-asozin (ferric methanearsonate)	1500:1 to 1:12	500:1 to 1:4	120:1 to 14:1
nuarimol	150:1 to 1:3	50:1 to 1:1	24:1 to 3:1
octhilinone	1500:1 to 1:12	500:1 to 1:4	120:1 to 14:1
ofurace	150:1 to 1:15	50:1 to 1:5	12:1 to 2:1
orysastrobin	90:1 to 1:4	30:1 to 1:2	24:1 to 3:1
oxadixyl	150:1 to 1:15	50:1 to 1:5	12:1 to 2:1
oxolinic acid	300:1 to 1:3	100:1 to 1:1	60:1 to 7:1
oxpoconazole	150:1 to 1:12	50:1 to 1:4	15:1 to 2:1
oxycarboxin	180:1 to 1:2	60:1 to 2:1	36:1 to 4:1
oxytetracycline	150:1 to 1:3	50:1 to 1:1	30:1 to 4:1
pefurazoate	1500:1 to 1:12	500:1 to 1:4	120:1 to 14:1
penconazole	15:1 to 1:15	5:1 to 1:5	3:1 to 1:2
pencycuron	1500:1 to 2:1	500:1 to 5:1	90:1 to 14:1
penflufen	120:1 to 1:3	40:1 to 1:1	18:1 to 3:1
penthiopyrad	120:1 to 1:3	40:1 to 1:1	18:1 to 3:1
phosphorous acid and salts	1500:1 to 1:12	500:1 to 1:4	120:1 to 14:1
phthalide	1500:1 to 1:12	500:1 to 1:4	120:1 to 14:1
picoxystrobin	75:1 to 1:6	25:1 to 1:2	15:1 to 2:1
piperalin	150:1 to 1:3	50:1 to 1:1	24:1 to 3:1
polyoxin	150:1 to 1:3	50:1 to 1:1	30:1 to 4:1
probenazole	150:1 to 1:3	50:1 to 1:1	24:1 to 3:1
prochloraz	225:1 to 1:2	75:1 to 3:1	60:1 to 7:1
procymidone	450:1 to 1:1	150:1 to 3:1	90:1 to 10:1
propamocarb	300:1 to 2:1	100:1 to 5:1	80:1 to 14:1
propamocarb-hydrochloride	300:1 to 2:1	100:1 to 5:1	80:1 to 14:1

Mixing Partner	Typical Weight Ratio	More Typical Weight Ratio	Most Typical Weight Ratio
propiconazole	45:1 to 1:6	15:1 to 1:2	12:1 to 2:1
propineb	450:1 to 2:1	150:1 to 5:1	90:1 to 14:1
proquinazid	30:1 to 1:12	10:1 to 1:4	6:1 to 1:2
prothioconazole	60:1 to 1:6	20:1 to 1:2	15:1 to 2:1
pyraclostrobin	90:1 to 1:6	30:1 to 1:2	18:1 to 2:1
pyrametostrobin	90:1 to 1:6	30:1 to 1:2	18:1 to 2:1
pyraoxystrobin	90:1 to 1:6	30:1 to 1:2	18:1 to 2:1
pyrazophos	1500:1 to 1:12	500:1 to 1:4	120:1 to 14:1
pyribencarb	150:1 to 1:2	50:1 to 2:1	36:1 to 4:1
pyrifenox	150:1 to 1:3	50:1 to 1:1	24:1 to 3:1
pyrimethanil	300:1 to 1:2	100:1 to 2:1	30:1 to 4:1
pyriofenone	90:1 to 1:6	30:1 to 1:2	24:1 to 3:1
pyroquilon	150:1 to 1:3	50:1 to 1:1	24:1 to 3:1
pyrrolnitrin	1500:1 to 1:12	500:1 to 1:4	120:1 to 14:1
quinmethionate	1500:1 to 1:12	500:1 to 1:4	120:1 to 14:1
quinoxifen	45:1 to 1:6	15:1 to 1:2	9:1 to 2:1
quintozene	1500:1 to 1:12	500:1 to 1:4	120:1 to 14:1
sedaxane	120:1 to 1:3	40:1 to 1:1	18:1 to 3:1
silthiofam	75:1 to 1:6	25:1 to 1:2	18:1 to 2:1
simeconazole	150:1 to 1:12	50:1 to 1:4	15:1 to 2:1
spiroxamine	225:1 to 1:2	75:1 to 3:1	45:1 to 7:1
streptomycin	150:1 to 1:3	50:1 to 1:1	30:1 to 4:1
sulfur	3000:1 to 9:1	1000:1 to 25:1	600:1 to 67:1
tebuconazole	75:1 to 1:6	25:1 to 1:2	15:1 to 2:1
tebufloquin	45:1 to 1:6	15:1 to 1:2	9:1 to 2:1
tecloftalam	1500:1 to 1:12	500:1 to 1:4	120:1 to 14:1
tecnazene	1500:1 to 1:12	500:1 to 1:4	120:1 to 14:1
terbinafine	1500:1 to 1:12	500:1 to 1:4	120:1 to 14:1
tetraconazole	150:1 to 1:12	50:1 to 1:4	15:1 to 2:1
thiabendazole	450:1 to 1:2	150:1 to 3:1	90:1 to 10:1
thifluzamide	150:1 to 1:3	50:1 to 1:1	24:1 to 3:1
thiophanate	450:1 to 2:1	150:1 to 4:1	90:1 to 11:1
thiophanate-methyl	450:1 to 2:1	150:1 to 4:1	90:1 to 11:1
thiram	1500:1 to 2:1	500:1 to 5:1	300:1 to 34:1
tiadinil	120:1 to 1:3	40:1 to 1:1	18:1 to 3:1

Mixing Partner	Typical Weight Ratio	More Typical Weight Ratio	Most Typical Weight Ratio
tolclofos-methyl	1500:1 to 2:1	500:1 to 5:1	300:1 to 34:1
tolyfluanid	1500:1 to 1:12	500:1 to 1:4	120:1 to 14:1
triadimefon	150:1 to 1:12	50:1 to 1:4	15:1 to 2:1
triadimenol	150:1 to 1:12	50:1 to 1:4	15:1 to 2:1
triazoxide	1500:1 to 1:12	500:1 to 1:4	120:1 to 14:1
tricyclazole	150:1 to 1:3	50:1 to 1:1	24:1 to 3:1
tridemorph	300:1 to 1:1	100:1 to 3:1	60:1 to 8:1
trifloxystrobin	60:1 to 1:6	20:1 to 1:2	16:1 to 2:1
triflumizole	150:1 to 1:3	50:1 to 1:1	24:1 to 3:1
triforine	150:1 to 1:3	50:1 to 1:1	24:1 to 3:1
trimorphamide	450:1 to 1:3	150:1 to 1:1	60:1 to 7:1
triticonazole	150:1 to 1:12	50:1 to 1:4	15:1 to 2:1
uniconazole	150:1 to 1:12	50:1 to 1:4	15:1 to 2:1
validamycin	1500:1 to 1:12	500:1 to 1:4	24:1 to 3:1
valifenalate	60:1 to 1:6	20:1 to 1:2	16:1 to 2:1
valiphenal	60:1 to 1:6	20:1 to 1:2	16:1 to 2:1
vinclozolin	1200:1 to 2:1	400:1 to 5:1	120:1 to 14:1
zineb	1500:1 to 2:1	500:1 to 5:1	300:1 to 34:1
ziram	1500:1 to 2:1	500:1 to 5:1	300:1 to 34:1
zoxamide	60:1 to 1:6	20:1 to 1:2	16:1 to 2:1
5-chloro-6-(2,4,6-trifluorophenyl)-7-(4-methylpiperidin-1-yl)[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pyrimidine	150:1 to 1:12	50:1 to 1:4	12:1 to 2:1
<i>N</i> -[2-[4-[[3-(4-chlorophenyl)-2-propyn-1-yl]oxy]-3-methoxyphenyl]ethyl]-3-methyl-2-[(methylsulfonyl)amino]butanamide	60:1 to 1:6	20:1 to 1:2	16:1 to 2:1
<i>N</i> -[2-[4-[[3-(4-chlorophenyl)-2-propyn-1-yl]oxy]-3-methoxyphenyl]ethyl]-3-methyl-2-[(ethylsulfonyl)amino]butanamide	60:1 to 1:6	20:1 to 1:2	16:1 to 2:1
2-butoxy-6-iodo-3-propyl-4 <i>H</i> -1-benzopyran-4-one	30:1 to 1:12	10:1 to 1:4	6:1 to 1:2
3-[5-(4-chlorophenyl)-2,3-dimethyl-3-isoxazolidinyl]pyridine	150:1 to 1:3	50:1 to 1:1	24:1 to 3:1
4-fluorophenyl <i>N</i> -[1-[[[1-(4-cyanophenyl)ethyl]sulfonyl]methyl]propyl]carbamate	60:1 to 1:6	20:1 to 1:2	16:1 to 2:1

Mixing Partner	Typical Weight Ratio	More Typical Weight Ratio	Most Typical Weight Ratio
<i>N</i> -[[[(cyclopropylmethoxy)amino][6-(difluoromethoxy)-2,3-difluorophenyl]-methylenc]benzeneacetamide	15:1 to 1:30	5:1 to 1:10	3:1 to 1:3
α -[methoxyimino]- <i>N</i> -methyl-2-[[[1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy]imino]-methyl]benzeneacetamide	90:1 to 1:6	30:1 to 1:2	24:1 to 3:1
<i>N</i> -[4-[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenoxy]-2,5-dimethylphenyl]- <i>N</i> -ethyl- <i>N</i> -methylmethanimidamide	150:1 to 1:6	50:1 to 1:2	24:1 to 3:1
<i>N</i> -(4-chloro-2-nitrophenyl)- <i>N</i> -ethyl-4-methylbenzenesulfonamide	150:1 to 1:6	50:1 to 1:2	24:1 to 3:1
2-[[[3-(2,6-dichlorophenyl)-1-methyl-2-propen-1-ylidene]amino]oxy]methyl]- α -(methoxyimino)- <i>N</i> -methylbenzeneacetamide	90:1 to 1:6	30:1 to 1:2	18:1 to 2:1
2-[[[3-(2,6-dichlorophenyl)-1-methyl-2-propen-1-ylidene]amino]oxy]methyl]- α -(methoxyimino)- <i>N</i> -methylbenzeneacetamide	150:1 to 1:3	50:1 to 1:1	36:1 to 4:1
3-chloro-5-(4-chlorophenyl)-6-methyl-4-(2,4,6-trifluorophenyl)pyridazine	90:1 to 1:6	30:1 to 1:2	24:1 to 3:1
<i>N</i> -[9-(dichloromethylene)-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methanonaphthalen-5-yl]-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide	90:1 to 1:6	30:1 to 1:2	24:1 to 3:1
pentyl <i>N</i> -[6-[[[[(1-methyl-1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl)phenylmethylene]amino]oxy]methyl]-2-pyridinyl]carbamate	90:1 to 1:6	30:1 to 1:2	24:1 to 3:1

Examples of other biologically active compounds or agents with which a solid form of Compound 1 can be formulated are: insecticides such as abamectin, acephate, acetamiprid, amidoflumet (S-1955), avermectin, azadirachtin, azinphos-methyl, bifenthrin, bifenazate, 3-bromo-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-*N*-[4-cyano-2-methyl-6-[(methylamino)carbonyl]phenyl]-1*H*-pyrazole-5-carboxamide, buprofezin, carbofuran, cartap, chlorantraniliprole, chlorfenapyr, chlorfluazuron, chlorpyrifos, chlorpyrifos-methyl, chromafenozide, clothianidin, cyflumetofen, cyfluthrin, beta-cyfluthrin, cyhalothrin, lambda-cyhalothrin, cypermethrin, cyromazine, deltamethrin, diafenthiuron, diazinon, dieldrin, diflubenzuron, dimefluthrin, dimethoate, dinotefuran, diofenolan, emamectin, endosulfan, esfenvalerate, ethiprole, fenothiocarb, fenoxycarb, fenpropathrin, fenvalerate, fipronil, flonicamid,

flubendiamide, flucythrinate, tau-fluvalinate, flufenimer (UR-50701), flufenoxuron, fonophos, halofenozide, hexaflumuron, hydramethylnon, imidacloprid, indoxacarb, isofenphos, lufenuron, malathion, meperfluthrin, metaflumizone, metaldehyde, methamidophos, methidathion, methomyl, methoprene, methoxychlor, metofluthrin, 5 monocrotophos, methoxyfenozide, nitenpyram, nithiazine, novaluron, noviflumuron (XDE-007), oxamyl, parathion, parathion-methyl, permethrin, phorate, phosalone, phosmet, phosphamidon, pirimicarb, profenofos, profluthrin, pymetrozine, pyrafluprole, pyrethrin, pyridalyl, pyrifluquinazon, pyriprole, pyriproxyfen, rotenone, ryanodine, spinetoram, spinosad, spirotetramat, sulfoxaflo, sulprofos, 10 tebufenozide, teflubenzuron, tefluthrin, terbufos, tetrachlorvinphos, tetramethylfluthrin, thiacloprid, thiamethoxam, thiodicarb, thiosultap-sodium, tralomethrin, triazamate, trichlorfon and triflumuron; and biological agents including entomopathogenic bacteria, such as *Bacillus thuringiensis* subsp. *aizawai*, *Bacillus thuringiensis* subsp. *kurstaki*, and the encapsulated delta-endotoxins of *Bacillus thuringiensis* (e.g., Cellcap, MPV, MPVII); 15 entomopathogenic fungi, such as green muscardine fungus; and entomopathogenic virus including baculovirus, nucleopolyhedro virus (NPV) such as HzNPV, AfNPV; and granulosis virus (GV) such as CpGV.

Solid forms of Compound 1 and compositions thereof can be applied to plants genetically transformed to express proteins toxic to invertebrate pests (such as *Bacillus* 20 *thuringiensis* delta-endotoxins). The effect of the exogenously applied fungicidal compositions of this invention may be synergistic with the expressed toxin proteins.

Table 8 lists specific combinations of invertebrate pest control agents with a component (a) illustrative mixtures or compositions of the present invention comprising solid forms of Compound 1. The first column of Table 8 lists the specific invertebrate pest 25 control agents (e.g., "Abamectin" in the first line). The second column of Table 8 lists the mode of action (if known) or chemical class of the invertebrate pest control agents. The third column of Table 8 lists embodiment(s) of ranges of weight ratios for rates at which the invertebrate pest control agent is typically applied relative to a component (a) (e.g., "50:1 to 1:50" of abamectin relative to an illustrative mixtures or compositions of the present invention comprising a solid form of Compound 1 by weight). Thus, for example, the first 30 line of Table 8 specifically discloses the combination of a component (a) mixtures or compositions of the present invention comprising a solid form of Compound 1 (e.g., polymorph Form B) with abamectin is typically applied in a weight ratio between 50:1 to 1:50. The remaining lines of Table 8 are to be construed similarly.

Table 8

Invertebrate Pest Control Agent	Mode of Action or Chemical Class	Typical Weight Ratio
Abamectin	macrocyclic lactones	50:1 to 1:50
Acetamiprid	neonicotinoids	150:1 to 1:200
Amitraz	octopamine receptor ligands	200:1 to 1:100
Avermectin	macrocyclic lactones	50:1 to 1:50
Azadirachtin	ecdysone agonists	100:1 to 1:120
Beta-cyfluthrin	sodium channel modulators	150:1 to 1:200
Bifenthrin	sodium channel modulators	100:1 to 1:10
Buprofezin	chitin synthesis inhibitors	500:1 to 1:50
Cartap	nereistoxin analogs	100:1 to 1:200
Chlorantraniliprole	ryanodine receptor ligands	100:1 to 1:120
Chlorfenapyr	mitochondrial electron transport inhibitors	300:1 to 1:200
Chlorpyrifos	cholinesterase inhibitors	500:1 to 1:200
Clothianidin	neonicotinoids	100:1 to 1:400
Cyfluthrin	sodium channel modulators	150:1 to 1:200
Cyhalothrin	sodium channel modulators	150:1 to 1:200
Cypermethrin	sodium channel modulators	150:1 to 1:200
Cyromazine	chitin synthesis inhibitors	400:1 to 1:50
Deltamethrin	sodium channel modulators	50:1 to 1:400
Dieldrin	cyclodiene insecticides	200:1 to 1:100
Dinotefuran	neonicotinoids	150:1 to 1:200
Diofenolan	molting inhibitor	150:1 to 1:200
Enamectin	macrocyclic lactones	50:1 to 1:10
Endosulfan	cyclodiene insecticides	200:1 to 1:100
Esfenvalerate	sodium channel modulators	100:1 to 1:400
Ethiprole	GABA-regulated chloride channel blockers	200:1 to 1:100
Fenothiocarb		150:1 to 1:200
Fenoxycarb	juvenile hormone mimics	500:1 to 1:100
Fenvalerate	sodium channel modulators	150:1 to 1:200
Fipronil	GABA-regulated chloride channel blockers	150:1 to 1:100
Flonicamid		200:1 to 1:100
Flubendiamide	ryanodine receptor ligands	100:1 to 1:120
Flufenoxuron	chitin synthesis inhibitors	200:1 to 1:100
Hexaflumuron	chitin synthesis inhibitors	300:1 to 1:50
Hydramethylnon	mitochondrial electron transport inhibitors	150:1 to 1:250

Invertebrate Pest Control Agent	Mode of Action or Chemical Class	Typical Weight Ratio
Imidacloprid	neonicotinoids	1000:1 to 1:1000
Indoxacarb	sodium channel modulators	200:1 to 1:50
Lambda-cyhalothrin	sodium channel modulators	50:1 to 1:250
Lufenuron	chitin synthesis inhibitors	500:1 to 1:250
Metaflumizone		200:1 to 1:200
Methomyl	cholinesterase inhibitors	500:1 to 1:100
Methoprene	juvenile hormone mimics	500:1 to 1:100
Methoxyfenozide	ecdysone agonists	50:1 to 1:50
Nitenpyram	neonicotinoids	150:1 to 1:200
Nithiazine	neonicotinoids	150:1 to 1:200
Novaluron	chitin synthesis inhibitors	500:1 to 1:150
Oxamyl	cholinesterase inhibitors	200:1 to 1:200
Pymetrozine		200:1 to 1:100
Pyrethrin	sodium channel modulators	100:1 to 1:10
Pyridaben	mitochondrial electron transport inhibitors	200:1 to 1:100
Pyridalyl		200:1 to 1:100
Pyriproxyfen	juvenile hormone mimics	500:1 to 1:100
Ryanodine	ryanodine receptor ligands	100:1 to 1:120
Spinetoram	macrocyclic lactones	150:1 to 1:100
Spinosad	macrocyclic lactones	500:1 to 1:10
Spirodiclofen	lipid biosynthesis inhibitors	200:1 to 1:200
Spiromesifen	lipid biosynthesis inhibitors	200:1 to 1:200
Tebufenozide	ecdysone agonists	500:1 to 1:250
Thiacloprid	neonicotinoids	100:1 to 1:200
Thiamethoxam	neonicotinoids	1250:1 to 1:1000
Thiodicarb	cholinesterase inhibitors	500:1 to 1:400
Thiosultap-sodium		150:1 to 1:100
Tralomethrin	sodium channel modulators	150:1 to 1:200
Triazamate	cholinesterase inhibitors	250:1 to 1:100
Triflumuron	chitin synthesis inhibitors	200:1 to 1:100
<i>Bacillus thuringiensis</i>	biological agents	50:1 to 1:10
<i>Bacillus thuringiensis</i> delta-endotoxin	biological agents	50:1 to 1:10
NPV (e.g., Gemstar)	biological agents	50:1 to 1:10

One embodiment of invertebrate pest control agents (e.g., insecticides and acaricides) for mixing with a solid form of Compound 1 (e.g., polymorph Form B) include sodium channel modulators such as bifenthrin, cypermethrin, cyhalothrin, lambda-cyhalothrin, cyfluthrin, beta-cyfluthrin, deltamethrin, dimefluthrin, esfenvalerate, fenvalerate, indoxacarb, metofluthrin, profluthrin, pyrethrin and tralomethrin; cholinesterase inhibitors such as chlorpyrifos, methomyl, oxamyl, thiodicarb and triazamate; neonicotinoids such as acetamiprid, clothianidin, dinotefuran, imidacloprid, nitenpyram, nithiazine, thiacloprid and thiamethoxam; insecticidal macrocyclic lactones such as spinetoram, spinosad, abamectin, avermectin and emamectin; GABA (γ -aminobutyric acid)-regulated chloride channel blockers such as endosulfan, ethiprole and fipronil; chitin synthesis inhibitors such as buprofezin, cyromazine, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, noviflumuron and triflumuron; juvenile hormone mimics such as diofenolan, fenoxycarb, methoprene and pyriproxyfen; octopamine receptor ligands such as amitraz; ecdysone agonists such as azadirachtin, methoxyfenozide and tebufenozide; ryanodine receptor ligands such as ryanodine, anthranilic diamides such as chlorantraniliprole, flubendiamide, 3-bromo-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-*N*-[4-cyano-2-methyl-6-[(1-methylethyl)amino]carbonyl]phenyl]-1*H*-pyrazole-5-carboxamide, 3-bromo-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-*N*-[4-cyano-2-methyl-6-[(methylamino)carbonyl]phenyl]-1*H*-pyrazole-5-carboxamide, 3-chloro-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-*N*-[4-cyano-2-methyl-6-[(methylamino)carbonyl]phenyl]-1*H*-pyrazole-5-carboxamide and 3-chloro-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-*N*-[4-cyano-2-methyl-6-[(1-methylethyl)amino]carbonyl]phenyl]-1*H*-pyrazole-5-carboxamide; nereistoxin analogs such as cartap; mitochondrial electron transport inhibitors such as chlorfenapyr, hydramethylnon and pyridaben; lipid biosynthesis inhibitors such as spirotetramat and spiromesifen; cyclodiene insecticides such as dieldrin; cyflumetofen; fenothiocarb; flonicamid; metaflumizone; pyrafluprole; pyridalyl; pyriprole; pymetrozine; spirotetramat; and thiosultap-sodium. One embodiment of biological agents for mixing with a solid form of Compound 1 include nucleopolyhedro virus such as HzNPV and AfNPV; *Bacillus thuringiensis* and encapsulated delta-endotoxins of *Bacillus thuringiensis* such as Cellcap, MPV and MPVII; as well as naturally occurring and genetically modified viral insecticides including members of the family Baculoviridae as well as entomophagous fungi. Of note is a composition comprising a solid form of Compound 1 and at least one additional biologically active compound or agent selected from the Invertebrate Pest Control Agents listed in Table 8 above.

General references for agricultural protectants (i.e. insecticides, fungicides, nematocides, acaricides, herbicides and biological agents) include *The Pesticide Manual, 13th Edition*, C. D. S. Tomlin, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K., 2003 and *The BioPesticide Manual, 2nd Edition*, L. G. Copping, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K., 2001.

The following TESTS demonstrate the control efficacy of formulations of solid forms of Compound 1 on specific pathogens. The pathogen control protection afforded by the formulations of solid forms of Compound 1 is not limited, however, to these species.

5

BIOLOGICAL EXAMPLES OF THE INVENTION

General protocol for preparing test suspensions for Tests A–E: The formulated compositions comprising polymorph Form B of Compound 1 tested were dispersed in water to provide aqueous suspensions containing 54 ppm of Compound 1. The diluted aqueous suspensions were then sprayed on young test plants just prior to the point of run-off to provide an application rate equivalent to 50 g ai/ha.

10

TEST A

Grape seedlings were inoculated with a spore suspension of *Plasmopara viticola* (the causal agent of grape downy mildew) and incubated in a saturated atmosphere at 20 °C for 24 h. After an additional 24 hr drying period, the test suspension was sprayed on the grape seedlings and then moved to a growth chamber at 20 °C for 4 days, after which the test units were placed back into a saturated atmosphere at 20 °C for 24 h. Upon removal, disease ratings were visually made.

15

TEST B

The test suspension was sprayed on grape seedlings which were then allowed to dry in a drying room overnight. The following day the seedlings were inoculated with a spore suspension of *Plasmopara viticola* (the causal agent of grape downy mildew) and incubated in a saturated atmosphere at 20 °C for 24 h. The seedlings were then moved to a growth chamber at 20 °C for 5 days, after which the test units were placed back into a saturated atmosphere at 20 °C for 24 h. Upon removal, disease ratings were visually made.

20

25

TEST C

Four-week-old potato plants were inoculated with a spore suspension of *Phytophthora infestans* (the causal agent of potato late blight) and incubated in a saturated atmosphere at 20 °C for 24 h. After a short drying period, the test suspension was sprayed on the potato plants and then moved to a growth chamber at 20 °C for 5 days, after which disease ratings were made.

30

TEST D

The test suspension was sprayed on 4-week old potato plants which were then allowed to dry in a drying room overnight. The following day the plants were inoculated with a spore suspension of *Phytophthora infestans* (the causal agent of potato late blight) and incubated in a saturated atmosphere at 20 °C for 24 h, and then moved to a growth chamber at 20 °C for 4 days, after which disease ratings were visually made.

35

TEST E

Four-week-old potato plants were inoculated with single 5 µl drop containing a spore suspension of *Phytophthora infestans* (the causal agent of potato late blight) on each of 2 leaves. They were incubated in a saturated atmosphere at 20 °C for 24 h. After an additional 24 hr drying period, the test suspension was sprayed on the potato plants and then they were

5 moved to a growth chamber at 20 °C for 3 days after which the test units were placed back into a saturated atmosphere at 20 °C for 24 h and the % inhibition of sporulation was measured. Percent inhibition of sporulation was measured by excising lesions from the leaf, placing in sterile water and counting the number of spores per ml using a hemacytometer.

Results for Tests A–E are given in Table A. In the table, a rating of 100 indicates

10 100% disease control (Tests A–D) or 100% inhibition of sporulation (Test E), and a rating of 0 indicates no disease control (relative to the controls). A dash (-) indicates no test results. An asterisk (*) indicates the compounds were tested at 5.4 ppm.

Table A

Formulation Example	Test A	Test B*	Test C	Test D*	Test E
No.					
14d	99	100	100	100	-
14c	99	100	99	100	-
13a	74	99	99	100	-
14a	99	100	99	100	-
13b	98	100	99	100	-
13c	99	100	99	100	-
14e	99	100	99	99	-
13d	99	-	99	-	-
13e	96	-	99	100	-
12b	-	-	-	-	87
12c	-	-	39	-	-

15 General protocol for preparing test suspensions for Tests F–H: The formulated compositions comprising polymorph Form B of Compound 1 tested were dispersed in water to provide aqueous suspensions of Compound 1. The diluted aqueous suspensions were then sprayed on young test plants just prior to the point of run-off to provide an application rate equivalent to 90 or 100 g ai/ha for grape testing (Test F) and an application rate of 25 g ai/ha

20 for potato testing (Test G and H).

TEST F

5 Grape seedlings were inoculated with a spore suspension of *Plasmopara viticola* (the causal agent of grape downy mildew) and incubated in a saturated atmosphere at 20 °C for 24 h. After an additional 48 hr drying in a growth chamber at 20 °C, the test suspension was sprayed on the grape seedlings. Seedlings were then moved into a growth chamber at 20 °C for 4 days, after which the test units were placed back into a saturated atmosphere at 20 °C for 24 h. Upon removal, disease ratings were visually made.

TEST G

10 Ten-week-old, clonally propagated potato plants were inoculated with a spore suspension of *Phytophthora infestans* (the causal agent of potato late blight) and incubated in a saturated atmosphere at 15 °C for 24 h. After a short drying period, the test suspension was sprayed on the potato plants and then moved to a growth chamber at 24 °C for 5 days, after which disease ratings were visually made.

TEST H

15 Eleven-week-old, clonally propagated potato plants were inoculated with a spore suspension of *Phytophthora infestans* (the causal agent of potato late blight) and incubated in a saturated atmosphere at 15 °C for 24 h. After a short drying period, the test suspension was sprayed on the potato plants and then moved to a greenhouse at constant 27 °C for 5 days, after which disease ratings were visually made.

20 Results for Tests F–H are given in Table B. In the table, a rating of 100 indicates 100% disease control and a rating of 0 indicates no disease control (relative to the controls). A dash (-) indicates no test results for a particular formulation.

Table B

Formulation Example	Test F	Test G	Test H
No.			
16a	90	-	66
16b	88	-	91
16c	92	90	83
16d	-	100	-
16e	94	100	89
16f	-	100	-
16h	-	99	-
16i	-	90	-
16g	91	99	-
16j	95	100	93
16m	93	99	97
16k	86	100	-
16l	96	100	91

<u>Formulation Example</u>			
<u>No.</u>	<u>Test F</u>	<u>Test G</u>	<u>Test H</u>
15a	-	82	69
15b	-	93	-
15c	-	92	-
15d	-	98	-
15e	-	96	87

General protocol for preparing test compositions for Tests I–K: Amisulbrom was formulated and ametoctradin was obtained as unformulated, technical-grade materials. Compound 1 were formulated as an oil dispersion containing a mixture of POE (polyoxyethylene) 40 sorbitol hexaoleate, POE 20 sorbitan trioleate, and alkyl-peg resin surfactants in a liquid carrier consisting of a distilled C18 fatty acid methyl ester. Ametoctradin was first dissolved in acetone and then suspended at the desired concentration (in ppm) in acetone and purified water (50/50 mix by volume) containing 250 ppm of the surfactant Trem® 014 (polyhydric alcohol esters). Amisulbrom was dispersed in sufficient water to give the desired concentration, and neither organic solvent nor surfactant was added to the suspension. The resulting test mixtures were then used in Tests I–K. Spraying a 200 ppm test mixture to the point of run-off on the test plants was the equivalent of a rate of 800 g/ha. The tests were replicated three times and the results reported as the mean average of the three replicates.

The presence of a synergistic effect between two active ingredients was established with the aid of the Colby equation (see Colby, S. R. “Calculating Synergistic and Antagonistic Responses of Herbicide Combinations”, *Weeds*, (1967), 15, 20-22):

$$p = A + B - \left[\frac{A \times B}{100} \right]$$

Using the method of Colby, the presence of a synergistic interaction between two active ingredients is established by first calculating the predicted activity, p, of the mixture based on activities of the two components applied alone. If p is lower than the experimentally established effect, synergism has occurred. In the equation above, A is the fungicidal activity in percentage control of one component applied alone at rate x. The B term is the fungicidal activity in percentage control of the second component applied at rate y. The equation estimates p, the expected fungicidal activity of the mixture of A at rate x with B at rate y if their effects are strictly additive and no interaction has occurred.

TEST I

The test mixture was sprayed to the point of run-off on tomato seedlings. The following day the seedlings were inoculated with a spore suspension of *Phytophthora*

infestans (the causal agent of tomato late blight) and incubated in a saturated atmosphere at 20 °C for 24 h, and then moved to a growth chamber at 20 °C for 4 days, after which time disease ratings were made.

TEST J

5 The test mixture was sprayed to the point of run-off on cucumber seedlings. The following day the seedlings were inoculated with a spore suspension of *Pseudoperonospora cubensis* (the causal agent of cucumber downy mildew) and incubated in saturated atmosphere at 20 °C for 24 h, and moved to a growth chamber at 20 °C for 6 days, after which time disease ratings were made.

TEST K

10 Tomato seedlings were inoculated with a spore suspension of *Phytophthora infestans* (the causal agent of tomato late blight) and incubated in a saturated atmosphere at 20 °C for 17 h. After a short drying period, the test suspension was sprayed to the point of run-off on the tomato seedlings, which were then moved to a growth chamber at 20 °C for 3 days, after
15 which time visual disease ratings were made.

Results for Tests I to K are given in Tables C–E. Each table corresponds to a set of evaluations performed together at the same time. In each table, a rating of 100 indicates 100 % disease control and a rating of 0 indicates no disease control (relative to the controls).
20 Columns labeled “Obsd” indicate the average of results observed from three replications. Columns labeled “Exptd” indicate the expected value for each treatment mixture using the Colby equation.

Table C

25 Observed and Expected Effects of Compound 1 Alone and Mixtures with Amisulbrom and Ametoctradin in Controlling Tomato Late Blight and Cucumber Downy Mildew

Application Rate (ppm) of Compound 1	Component (b)	Application Rate (ppm) of Component (b)	Test I		Test J	
			Obsd	Exptd	Obsd	Exptd
0	–	0	0	–	0	–
0.00001	–	0	39	–	17	–
0.0001	–	0	63	–	47	–
0.001	–	0	72	–	40	–
0.01	–	0	100	–	94	–
0.1	–	0	100	–	100	–
0	amisulbrom	0.08	57	–	0	–
0	amisulbrom	0.4	52	–	0	–
0	amisulbrom	2	82	–	95	–

Application Rate (ppm) of Compound 1	Component (b)	Application Rate (ppm) of Component (b)	Test I		Test J	
			Obsd	Exptd	Obsd	Exptd
0	amisulbrom	10	100	—	100	—
0	amisulbrom	40	100	—	100	—
0.001	amisulbrom	0.08	46	88	0	40
0.001	amisulbrom	0.4	67	86	0	40
0.001	amisulbrom	2	80	95	85	97
0.001	amisulbrom	10	100	100	100	100
0.001	amisulbrom	40	100	100	100	100
0.01	amisulbrom	0.08	91	100	40	94
0.01	amisulbrom	0.4	99	100	82	94
0.01	amisulbrom	2	100	100	100	100
0.01	amisulbrom	10	100	100	100	100
0.01	amisulbrom	40	100	100	100	100
0	ametoctradin	0.08	8	—	0	—
0	ametoctradin	0.4	23	—	0	—
0	ametoctradin	2	63	—	0	—
0	ametoctradin	10	83	—	26	—
0	ametoctradin	40	83	—	95	—
0.001	ametoctradin	0.08	8	74	0	40
0.001	ametoctradin	0.4	39	78	0	40
0.001	ametoctradin	2	63	90	0	40
0.001	ametoctradin	10	67	95	63	56
0.001	ametoctradin	40	97	95	96	97
0.01	ametoctradin	0.08	100	100	53	94
0.01	ametoctradin	0.4	90	100	77	94
0.01	ametoctradin	2	100	100	93	94
0.01	ametoctradin	10	100	100	97	96
0.01	ametoctradin	40	100	100	100	100

Table D

Observed and Expected Effects of Compound 1 Alone and Mixtures with Amisulbrom and
Ametoctradin in Controlling Tomato Late Blight

Application Rate (ppm) of Compound 1	Component (b)	Application Rate (ppm) of Component (b)	Test I	
			Obsd	Exptd
0	—	0	0	—

Application Rate (ppm) of Compound 1	Component (b)	Application Rate (ppm) of Component (b)	Test I	
			Obsd	Exptd
0.001	ametoctradin	40	87	97

Table E

Observed and Expected Effects of Compound 1 Alone and Mixtures with Amisulbrom and Ametoctradin in Controlling Tomato Late Blight

Application Rate (ppm) of Compound 1	Component (b)	Application Rate (ppm) of Component (b)	Test K	
			Obsd	Exptd
0	—	0	0	—
0.001	—	0	0	—
0.01	—	0	17	—
0.1	—	0	80	—
1	—	0	99	—
10	—	0	100	—
0	amisulbrom	0.4	0	—
0	amisulbrom	2	0	—
0	amisulbrom	10	0	—
0	amisulbrom	40	0	—
0	amisulbrom	200	0	—
0.01	amisulbrom	0.4	0	17
0.01	amisulbrom	2	0	17
0.01	amisulbrom	10	0	17
0.01	amisulbrom	40	0	17
0.01	amisulbrom	200	0	17
0.1	amisulbrom	0.4	64	80
0.1	amisulbrom	2	40	80
0.1	amisulbrom	10	33	80
0.1	amisulbrom	40	63	80
0.1	amisulbrom	200	77	80
0	ametoctradin	0.4	0	—
0	ametoctradin	2	0	—
0	ametoctradin	10	0	—
0	ametoctradin	40	0	—
0	ametoctradin	200	0	—
0.01	ametoctradin	0.4	0	17

Application Rate (ppm) of Compound 1	Component (b)	Application Rate (ppm) of Component (b)	Test K	
			Obsd	Exptd
0.01	ametoctradin	2	0	17
0.01	ametoctradin	10	0	17
0.01	ametoctradin	40	0	17
0.01	ametoctradin	200	0	17
0.1	ametoctradin	0.4	72	80
0.1	ametoctradin	2	72	80
0.1	ametoctradin	10	80	80
0.1	ametoctradin	40	86	80
0.1	ametoctradin	200	88	80

Tables C–E show compositions of the present invention comprising mixtures of Compound 1 with component (b) compounds demonstrating synergistic control of tomato late blight and cucumber downy mildew. As control cannot exceed 100 %, the increase above expected fungicidal activity can be greatest when the separate active ingredient components alone are at application rates providing considerably less than 100 % control. Synergy may not be evident at low application rates where the individual active ingredient components alone have little activity. However, in some instances greater activity was observed for combinations wherein individual active ingredients alone at the same application rates had essentially no activity. As demonstrated above, this invention provides an advantageous method of combating tomato late blight (*Phytophthora infestans*) and cucumber downy mildew (*Pseudoperonospora cubensis*) diseases.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A crystalline polymorph of 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-3-isoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanone designated Form B characterized by a powder X-ray diffraction pattern having
5 at least the 2θ reflection positions

<u>2θ</u>
14.902
18.123
18.87
20.204
20.883
21.79
24.186
26.947

2. A method for preparing a desired crystalline polymorph of 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-3-isoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanone comprising forming a reaction mixture by
10 contacting 2-bromo-1-[4,5-dihydro-5-(2,6-difluorophenyl)-3-isoxazolyl]ethanone and 1-[2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl]-4-piperidinecarbothioamide in the presence of an alkanol solvent; neutralizing the reaction mixture with base; and adding water and seed crystals of the desired crystalline polymorph to the reaction mixture.

15 3. The method of Claim 2 wherein the alkanol solvent is selected from methanol and ethanol, including mixtures thereof.

4. A method for preparing a crystalline polymorph of 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-3-isoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanone designated Form B characterized by a powder
20 X-ray diffraction pattern having at least the 2θ reflection positions

94

<u>2θ</u>
14.902
18.123
18.87
20.204
20.883
21.79
24.186
26.947

comprising mixing a crystalline polymorph of 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-3-isoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanone designated Form A characterized by a powder X-ray diffraction pattern having at least the 2 θ reflection positions

<u>2θ</u>
13.321
17.353
17.563
19.329
22.93
24.326
25.852
26.792

- 5 with a solvent comprising an alkanol to form a slurry; adding seed crystals of polymorph Form B to the slurry; and maintaining the slurry while polymorph Form A converts to polymorph Form B.

5. The method of Claim 4 wherein the solvent comprises up to about 30% water by volume and the alkanol is selected from methanol and ethanol, including mixtures thereof.

- 10 6. The method of Claim 4 wherein the slurry consists essentially of a mixture of 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-3-isoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanone with methanol or with methanol and water, or consists essentially of a mixture of 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-3-isoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanone with ethanol or with ethanol and water.
- 15

7. The method of Claim 4 wherein the polymorph Form A mixed with the solvent is in admixture with polymorph Form B.

8. A fungicidal composition comprising (a) at least one solid form of 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-3-isoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanone; and (b) at least one additional component selected from the group consisting of surfactants, solid diluents and liquid carriers.

5 9. The fungicidal composition of Claim 8 wherein component (a) comprises a crystalline polymorph of 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-3-isoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanone designated Form A characterized by a powder X-ray diffraction pattern having at least the 20 reflection positions

<u>2θ</u>
13.321
17.353
17.563
19.329
22.93
24.326
25.852
26.792

10

10. The fungicidal composition of Claim 8 wherein component (a) comprises a crystalline polymorph of 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-3-isoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanone designated Form B characterized by a powder X-ray diffraction pattern having at least the 20 reflection positions

15

<u>2θ</u>
14.902
18.123
18.87
20.204
20.883
21.79
24.186
26.947

11. The fungicidal composition of Claim 8 comprising a liquid carrier forming a continuous liquid phase in which component (a) is dispersed.

12. The fungicidal composition of Claim 11 wherein the liquid carrier forming the continuous liquid phase contains at least about 50% water by weight of the liquid carrier.

13. The fungicidal composition of Claim 12 further comprising a water-immiscible liquid component emulsified in the continuous liquid phase.

5 14. The fungicidal composition of Claim 11 wherein the liquid carrier forming the continuous liquid phase is water-immiscible.

15. A fungicidal composition comprising (a) at least one solid form of 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-3-isoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidiny]-2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanone; and (b) at least one other fungicide and/or
10 insecticide.

16. A fungicidal composition of Claim 15 wherein component (b) is selected from the fungicides: ametoctradin, amisulbrom, azoxystrobin, benthiavalicarb, benthiavalicarb-isopropyl, Bordeaux mixture, boscalid (nicobifen), carboxin, chlorothalonil, copper hydroxide, copper oxychloride, copper sulfate, cyazofamid, cymoxanil, cyproconazole,
15 difenoconazole, dimethomorph, famoxadone, fluazinam, fludioxonil, fluopicolide, flusilazole, folpet, fosetyl-aluminum, iprovalicarb, kresoxim-methyl, mancozeb, mandipropamid, metalaxyl, metalaxyl M, myclobutanil, orysastrobin, penthiopyrad, phosphonic acid, phosphorous acids and salts, picoxystrobin, propamocarb, propamocarb-HCl, propiconazole, proquinazid, pyraclostrobin, quinoxyfen, spiroxamine, tebuconazole,
20 tetraconazole, trifloxystrobin and valiphenal.

17. A method for controlling plant diseases caused by fungal plant pathogens comprising applying to a plant or portion thereof, or to a plant seed, a fungicidally effective amount of at least one solid form of 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-3-isoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidiny]-2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanone.
25

1/2

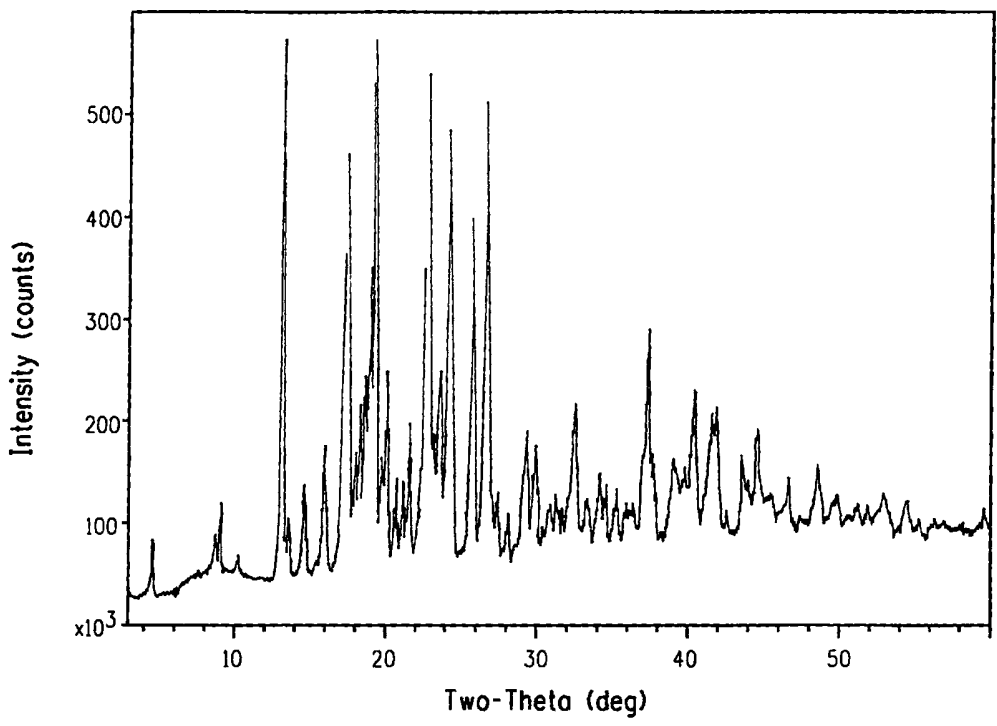


FIG. 1

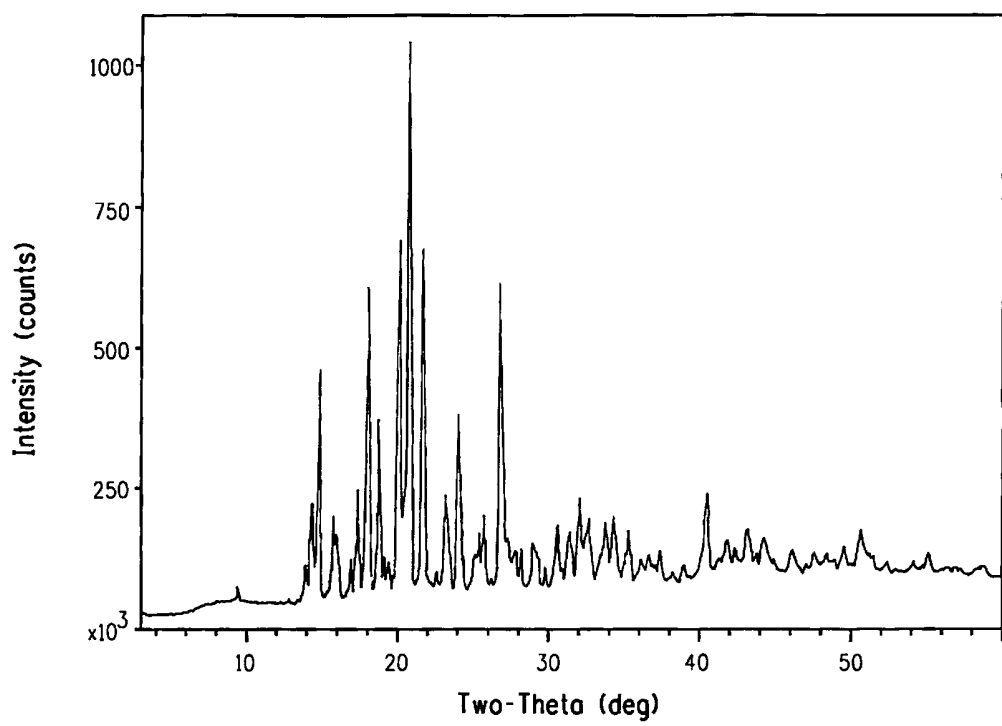


FIG. 2

FORMAS SÓLIDAS DE UNA AMIDA AZOCÍCLICA

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con las formas sólidas de
5 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 y sus composiciones, y los métodos de
su uso como fungicidas.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El estado sólido de los compuestos químicos puede ser
amorfo (es decir, sin un orden de intervalo largo en las
posiciones de los átomos) o cristalino (es decir, átomos
dispuesto en un patrón de repetición ordenada). Mientras que
15 solo se conoce una forma cristalina para la forma sólida de
muchos compuestos, se han descubierto polimorfos para
algunos compuestos. El término "polimorfo" se refiere a una
forma particular cristalina (es decir, una estructura de red
cristalina) de un compuesto químico que puede existir en más
20 de una forma cristalina en el estado sólido. Los polimorfos
pueden diferir en las propiedades químicas y físicas (es
decir, fisicoquímicas) como la forma cristalina, la densidad,
la dureza, el color, la estabilidad química, el punto de
fusión, la hidrosopicidad, la suspensibilidad y el índice

de disolución, y dichas propiedades biológicas como la disponibilidad biológica.

La predicción de las propiedades fisicoquímicas como el punto de fusión para una forma cristalina o las formas
5 cristalinas en las que el estado sólido de un compuesto químico puede existir sigue siendo imposible. Además, aun predecir si un estado sólido de un compuesto puede estar presente en más de una forma cristalina no es posible.

La Publicación de patente PCT WO 08/013925 describe la
10 amida acíclica fungicida 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 y los métodos para su preparación como también la utilidad de este compuesto como fungicida. Ahora han sido descubiertas nuevas
15 formas sólidas de este compuesto, sus composiciones y los métodos de su preparación y uso.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Esta invención se relaciona con las formas sólidas de 1-
20 [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 (Compuesto 1). Más particularmente, esta invención está dirigida a un polimorfo cristalino del Compuesto 1 designado Forma B caracterizado por un patrón de difracción

Application Rate (ppm) of Compound 1	Component (b)	Application Rate (ppm) of Component (b)	Test 1	
			Obsd	Exptd
0.00001	—	0	0	—
0.0001	—	0	0	—
0.001	—	0	80	—
0.01	—	0	93	—
0.1	—	0	100	—
0	amisulbrom	0.016	0	—
0	amisulbrom	0.08	9	—
0	amisulbrom	0.4	63	—
0	amisulbrom	2	85	—
0	amisulbrom	10	86	—
0.0001	amisulbrom	0.016	0	0
0.0001	amisulbrom	0.08	50	9
0.0001	amisulbrom	0.4	40	63
0.0001	amisulbrom	2	74	85
0.0001	amisulbrom	10	97	86
0.001	amisulbrom	0.016	53	80
0.001	amisulbrom	0.08	9	90
0.001	amisulbrom	0.4	0	88
0.001	amisulbrom	2	92	95
0.001	amisulbrom	10	97	99
0	ametoctradin	0.08	9	—
0	ametoctradin	0.4	0	—
0	ametoctradin	2	0	—
0	ametoctradin	10	94	—
0	ametoctradin	40	93	—
0.0001	ametoctradin	0.08	24	9
0.0001	ametoctradin	0.4	47	0
0.0001	ametoctradin	2	80	0
0.0001	ametoctradin	10	79	94
0.0001	ametoctradin	40	87	93
0.001	ametoctradin	0.08	0	85
0.001	ametoctradin	0.4	9	89
0.001	ametoctradin	2	26	96
0.001	ametoctradin	10	76	96

de rayos X de polvo con al menos las 20 posiciones de reflexión 14,902, 18,123; 18,87; 20,204; 20,883; 21,79; 24,186 y 26,947.

Esta invención se relaciona además con los métodos para la preparación directa de varias formas sólidas del Compuesto 1 (es decir, que no comienzan con otra forma sólida del Compuesto 1). Más particularmente, esta invención está dirigida a un método para preparar un polimorfo cristalino deseado del Compuesto 1 que comprende: la formación de una mezcla de reacción mediante el contacto de 2-bromo-1-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil]etanona y 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidinacarbotioamida en presencia de un disolvente alcohólico; la neutralización de la mezcla de reactivo con base; la adición de agua y cristales de semilla del polimorfo cristalino deseado a la mezcla de reacción. Esta invención se relaciona además con los métodos para la conversión de una forma sólida del Compuesto 1 en otra. Más particularmente, esta invención está dirigida a un método para preparar un polimorfo cristalino del Compuesto 1 designado Forma B, el método que comprende: la mezcla de un polimorfo cristalino del Compuesto 1 designado Forma A caracterizada por un patrón de difracción de rayos x de polvo con al menos las 20 posiciones de reflexión 13,321; 17,353; 17,563; 19,329; 22,93; 24,326; 25,852 y 26,792 con un disolvente que comprende un alcohol para formar una suspensión; la adición a la suspensión de cristales de semilla de la Forma

B polimorfa; y el mantenimiento de la suspensión mientras la Forma A polimorfa se convierte en la Forma B polimorfa.

Esta invención se relaciona además con una composición fungicida que comprende (a) al menos una forma sólida del
5 Compuesto 1; y (b) al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste de surfactantes, diluyentes sólidos y portadores líquidos.

Esta invención se relaciona, además, con una composición fungicida que comprende (a) al menos una forma
10 sólida del Compuesto 1; y (b) al menos otro fungicida (por ejemplo, al menos otro fungicida con un diferente sitio de acción) y/o insecticida.

Esta invención se relaciona, además, con un método para controlar enfermedades de plantas causadas por patógenos
15 fúngicos de plantas; el método comprende la aplicación en una planta o porción de ésta, o en una semilla de planta, de una cantidad de efectividad fungicida de al menos una forma sólida del Compuesto 1 (por ejemplo, como una composición descrita en la presente).

20

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La FIGURA 1 es un patrón de difracción de rayos x de polvo de la Forma A de cristal polimorfo del Compuesto 1 que muestra un conteo de intensidad absoluta graficado frente a
25 2 θ posiciones de reflexión.

La FIGURA 2 es un patrón de difracción de rayos x de polvo de la Forma B de cristal polimorfo del Compuesto 1 que muestra un conteo de intensidad absoluta graficado frente a 2θ posiciones de reflexión.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como se usa en la presente, los términos “comprende,” “que comprende,” “incluye,” “que incluye,” “tiene,” “que tiene,” “contiene” o “que contiene”, o cualquier otra variante
5 de éstos, pretenden abarcar una inclusión no excluyente. Por ejemplo, una composición, un proceso, método, artículo o aparato que comprende una lista de elementos no se limita necesariamente sólo a esos elementos, sino que puede incluir otros que no estén expresamente listados o sean inherentes a
10 tal composición, proceso, método, artículo o aparato. Además, a menos que se especifique expresamente lo contrario, la disyunción se relaciona con un “o” incluyente y no con un “o” excluyente. Por ejemplo, una condición A o B se satisface mediante cualquiera de los siguientes criterios: A es
15 verdadero (o actual) y B es falso (o no actual), A es falso (o no actual) y B es verdadero (o actual), y tanto A como B son verdaderos (o actuales).

Además, los artículos indefinidos “un(a)” y “unos(as)” que preceden a un elemento o componente de la invención
20 están previstos para ser no restrictivos con respecto a la cantidad de instancias (es decir, ocurrencias) del elemento o componente. Por consiguiente, “un(a)” o “unos(as)” deben interpretarse para incluir uno o por lo menos uno, y la forma singular de la palabra del elemento o componente

también incluye el plural, a menos que el número obviamente indique que es singular.

Como se hizo referencia en la presente descripción y reivindicaciones, "planta" incluye los miembros de Kingdom
5 Plantae, particularmente las plantas de semillas (Spermatopsida), en todas las etapas de la vida, que incluyen plantas jóvenes (por ejemplo, la germinación de semillas que se desarrollan en plántulas) y etapas maduras y de reproducción (por ejemplo, plantas que producen flores y
10 semillas). Las porciones de plantas incluyen miembros geotrópicos que, generalmente, crecen debajo de la superficie del medio de crecimiento (por ejemplo, el suelo), como raíces, tubérculos, bulbos y además miembros que crecen sobre el medio de crecimiento, tal como follaje (que
15 incluyen tallos y hojas), flores, frutas y semillas.

Como se usa en la presente, el término "plántula", solo o en una combinación de palabras se refiere a una planta joven que se desarrolla del embrión de una semilla.

El término "miscible en agua", en el contexto de
20 "disolvente miscible en agua", se refiere a un disolvente líquido (que incluye las mezclas de compuestos de disolvente) que es completamente soluble en agua (y soluble en agua en el disolvente) en todas las proporciones a la temperatura del (por ejemplo, la reacción) medio que comprende el disolvente

miscible en agua. El metanol, etanol, acetona y acetonitrilo son ejemplos de disolventes miscibles en agua.

En cambio, el término "inmiscible en agua" en el contexto de una sustancia que es un "compuesto orgánico inmiscible en agua", un "componente líquido inmiscible en agua" o un "portador líquido inmiscible en agua" denota que la sustancia no es soluble en agua (y soluble en agua en la sustancia) en todas las proporciones a temperaturas relevantes (para composiciones formuladas a aproximadamente temperatura ambiente, por ejemplo, aproximadamente 20 °C). Generalmente las sustancias inmiscibles en agua usadas como portadores líquidos u otros componentes líquidos en composiciones formuladas tienen menos solubilidad en agua y el agua tiene menos solubilidad en las sustancias inmiscibles en agua. A menudo, las sustancias inmiscibles en agua usadas en la formulación son solubles en agua al extremo de menos de aproximadamente 1 %, o menos de aproximadamente 0.1 %, o aun menos de aproximadamente 0.01 % en peso a aproximadamente 20 °C.

La expresión "fase líquida continua" en el contexto de composiciones formuladas líquidas se refiere a la fase líquida formada por el portador líquido. La fase líquida continua proporciona el medio líquido de volumen en el que otros componentes de formulación se disuelven, se dispersan

(como las partículas sólidas) o se emulsifican (como las gotas líquidas). Cuando el portador líquido es acuoso (agua que contiene opcionalmente compuestos solubles en agua disueltos), se forma un líquido emulsificado en el líquido
5 acuoso mediante un componente líquido inmiscible en agua.

Las modalidades de la presente invención incluyen:

Modalidad 1. El polimorfo cristalino de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-
10 1*H*-pirazol-1-il]etanona (Compuesto 1) designado Forma A en la Breve descripción de la invención y caracterizado por un patrón de difracción de rayos x de polvo con al menos las 2θ posiciones de reflexión

15	<u>2θ</u>
	13.321
	17.353
	17.563
	19.329
20	22.93
	24.326
	25.852
	26.792

Modalidad 2. El polimorfo cristalino de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-
25

5 piperidinil-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona (Compuesto 1) designado Forma B en la Breve descripción de la invención y caracterizado por un patrón de difracción de rayos x de polvo con al menos las 2θ posiciones de reflexión.

10

<u>2θ</u>
14.902
18.123
18.87
20.204
20.883
21.79
24.186
26.947

15

20

Modalidad 3. El método descrito en la Breve descripción de la invención para preparar un polimorfo cristalino deseado del Compuesto 1; el método comprende formar una mezcla de reacción preparada mediante el contacto de 2-bromo-1-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil]etanona y 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidinacarbotioamida en presencia de un disolvente alcanol; neutralizar la mezcla de reacción con base; y adicionar agua y

cristales de semilla del polimorfo cristalino deseado de la mezcla de reacción.

5 Modalidad 4. El método de la Modalidad 3, en donde la mezcla de reacción se forma mediante el contacto de 2-bromo-1-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil]etanona y 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidinacarbotioamida en una relación molar que varía de aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 1:1,2.

10 Modalidad 5. El método de la Modalidad 4, en donde la relación molar es aproximadamente 1:1.

 Modalidad 6. El método de cualquiera de las Modalidades 3 a 5, en donde el disolvente alcanol se selecciona de los alcanoles más bajos (es decir, alcanoles de C₁-C₄)
15 (que incluyen las mezclas de éstos).

 Modalidad 7. El método de la Modalidad 6, en donde el disolvente alcanol se selecciona del metanol y etanol (que incluyen las mezclas de éstos).

20 Modalidad 8. El método de cualquiera de las modalidades 3 a 7, en donde el 2-bromo-1-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil]etanona y 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidinacarbotioamida se contactan en presencia del disolvente alcanol a una temperatura de reacción de al
25 menos aproximadamente 20 °C.

Modalidad 9. El método de la Modalidad 8, en donde la temperatura de reacción es al menos aproximadamente 45 °C.

5 Modalidad 10. El método de cualquiera de las Modalidades 3 a 9, en donde el 2-bromo-1-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil]etanona y 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidinacarbotioamida se contactan en presencia del disolvente alcohol a una temperatura de reacción no mayor que aproximadamente 60 °C.

10 Modalidad 11. El método de la Modalidad 10, en donde la temperatura de reacción es no más de aproximadamente 55 °C.

15 Modalidad 12. El método de cualquiera de las Modalidades 3 a 11, en donde la base comprende una sal de metales alcalinos de ácido carbónico o un ácido carboxílico.

Modalidad 13. El método de la Modalidad 12, en donde la base comprende acetato sódico o bicarbonato sódico.

20 Modalidad 14. El método de la Modalidad 13, en donde la base comprende acetato sódico.

Modalidad 15. El método de cualquiera de las Modalidades 3 a 14, en donde al menos aproximadamente 1 equivalente de la base (relativa al reactante seleccionado de 2-bromo-1-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil]etanona y 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-

25

4-piperidinacarbotioamida que se encuentra en menor cantidad molar) se agrega a la mezcla de reacción.

5 Modalidad 16. El método de cualquiera de las Modalidades 3 a 15, en donde no más de aproximadamente 1.5 equivalentes de la base se agrega para neutralizar la mezcla de reacción.

10 Modalidad 17. El método de cualquiera de las modalidades 3 a 16; el método comprende un paso adicional, en donde se agrega un segundo disolvente alcanol a la mezcla de reacción después de la etapa de contactar 2-bromo-1-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil]etanona y 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidinacarbotioamida en presencia del (primer) disolvente alcanol antes de la etapa de neutralizar la
15 mezcla de reacción con base.

Modalidad 18. El método de cualquiera de las Modalidades 3 a 17, en donde se agrega el agua en una cantidad de al menos aproximadamente 5 % del volumen del disolvente alcanol o disolventes que forman la mezcla de reacción.

20 Modalidad 19. El método de la Modalidad 18, en donde se agrega el agua en una cantidad de al menos aproximadamente 10 % del volumen del disolvente alcanol o disolventes que forman la mezcla de reacción.

25 Modalidad 20. El método de cualquiera de las Modalidades 3 a 19, en donde se agrega el agua en una cantidad de

hasta aproximadamente 50 % del volumen del disolvente alcohol o disolventes que forman la mezcla de reacción.

5 Modalidad 21. El método de la modalidad 20, en donde se agrega el agua en una cantidad de hasta aproximadamente 40 % del volumen del disolvente alcohol o disolventes que forman la mezcla de reacción.

10 Modalidad 22. El método de la modalidad 21, en donde se agrega el agua en una cantidad de hasta aproximadamente 30 % del volumen del disolvente alcohol o disolventes que forman la mezcla de reacción.

● Modalidad 23. El método de la modalidad 22, en donde se agrega el agua en una cantidad de hasta aproximadamente 25 % del volumen del disolvente alcohol o disolventes que forman la mezcla de reacción.

15 Modalidad 24. El método de cualquiera de las Modalidades 3 a 23 que comprende, después de agregar el agua y los cristales de semillas a la mezcla de reacción, la etapa adicional de enfriar la mezcla de reacción a una temperatura menor a aproximadamente 40 °C.

● 20 Modalidad 25. El método de la Modalidad 24, en donde después de agregar el agua y los cristales de semillas a la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se enfría a una temperatura menor que aproximadamente 30 °C.

Modalidad 26. El método de cualquiera de las Modalidades 3 a 25, en donde los cristales de semillas son la Forma A polimorfa de la Modalidad 1.

5 Modalidad 27. El método de cualquiera de las Modalidades 3 a 25, en donde los cristales de semillas son la Forma B polimorfa de la Modalidad 2.

Modalidad 27a. El método de cualquiera de las Modalidades 3 a 27a, en donde la mezcla de reacción se agita después de agregar cristales de semillas.

10 Modalidad 27b. El método de la Modalidad 27a, en donde la mezcla de reacción se agita revolviendo los cristales de semillas.

Modalidad 28. El método descrito en la Breve descripción de la invención para preparar la Forma B polimorfa de la Modalidad 2; el método comprende mezclar la Forma A polimorfa de la Modalidad 1 con un disolvente que comprende un alcohol para formar una suspensión; adicionar cristales de semillas de la Forma B polimorfa a la suspensión; y mantener la suspensión mientras la Forma A polimorfa se convierte en Forma B polimorfa.

20 Modalidad 29. El método de la Modalidad 28, en donde al menos aproximadamente 5 % por volumen (relativo al volumen de los componentes distintos del agua en el disolvente que comprende un alcohol) de agua se agrega
25 al disolvente que comprende un alcohol.

Modalidad 30. El método de la Modalidad 29, en donde se agrega al menos aproximadamente 10 % por volumen de agua al disolvente que comprende un alcohol.

5 Modalidad 31. El método de la Modalidad 30, en donde se agrega al menos aproximadamente 20 % por volumen de agua al disolvente que comprende un alcohol.

10 Modalidad 32. El método de cualquiera de las Modalidades 28 a 31, en donde no más de aproximadamente 50 % por volumen (relativo al volumen de los componentes distintos del agua en el disolvente que comprende un alcohol) de agua se agrega al disolvente que comprende un alcohol.

Modalidad 33. El método de la modalidad 32, en donde no más de aproximadamente 40 % por volumen se agrega al disolvente que comprende un alcohol.

15 Modalidad 34. El método de la modalidad 33, en donde no más de aproximadamente 30 % por volumen se agrega al disolvente que comprende un alcohol.

20 Modalidad 35. El método de cualquiera de las Modalidades 29 a 34, en donde el disolvente que comprende un alcohol no contiene más de aproximadamente 5 % por volumen de agua antes de agregar el agua.

Modalidad 36. El método de cualquiera de las Modalidades 29 a 35, en donde el disolvente que comprende un alcohol mezclado con la Forma A polimorfa consiste esencialmente

en uno o más alcoholes y opcionalmente agua (y opcionalmente contiene el Compuesto 1 disuelto).

5 Modalidad 36a. El método de las Modalidades 28 a 36, en donde la suspensión consiste esencialmente del Compuesto 1 (en una o más formas sólidas o disueltas) y uno o más alcoholes y, opcionalmente, agua.

10 Modalidad 36b. El método de cualquiera de las modalidades 28 a 36a, en donde el alcohol se selecciona de los alcoholes más bajos (es decir alcoholes de C₁-C₄) (que incluyen las mezclas de éstos).

Modalidad 36c. El método de la Modalidad 36b, en donde el alcohol se selecciona del metanol y etanol (que incluyen las mezclas de éstos).

15 Modalidad 36d. El método de la Modalidad 36c, en donde el alcohol es metanol.

20 Modalidad 36e. El método de cualquiera de las Modalidades 28 a 36a, en donde la suspensión consiste esencialmente del Compuesto 1 con metanol o con metanol y agua, o consiste esencialmente de una mezcla del Compuesto 1 con etanol o con etanol y agua.

25 Modalidad 37. El método de cualquiera de las Modalidades 28 a 36e, en donde la suspensión se mantiene a una temperatura de al menos aproximadamente 20 °C antes de la etapa de agregar cristales de semilla de la Forma B polimorfa y luego continua durante la etapa de mantener

la suspensión con la Forma A polimorfa que se convierte en la Forma B polimorfa.

5 Modalidad 37. El método de la Modalidad 37, en donde la suspensión se mantiene a una temperatura de al menos aproximadamente 30 °C antes de la etapa de agregar cristales de semilla de la Forma B polimorfa y luego continua durante la etapa de mantener la suspensión con la Forma A polimorfa que se convierte a la Forma B polimorfa.

10 Modalidad 39. El método de la Modalidad 38, en donde la suspensión se mantiene a una temperatura de al menos aproximadamente 40 °C antes de la etapa de agregar cristales de semilla de la Forma B polimorfa y luego continua durante la etapa de mantener la suspensión con la Forma A polimorfa que se convierte a la Forma B polimorfa.

15 Modalidad 40. El método de la Modalidad 39, en donde la suspensión se mantiene a una temperatura de al menos aproximadamente 50 °C antes de la etapa de agregar cristales de semilla de la Forma B polimorfa y luego continua durante la etapa de mantener la suspensión con la Forma A polimorfa que se convierte a la Forma B polimorfa.

20 Modalidad 41. El método de cualquiera de las Modalidades 28 a 40, en donde la suspensión se mantiene a una

25

temperatura no mayor que aproximadamente 100 °C antes de la etapa de agregar cristales de semilla de la Forma B polimorfa y luego continua durante la etapa de mantener la suspensión con la Forma A polimorfa que se convierte a la Forma B polimorfa.

5

Modalidad 42. El método de la modalidad 41, en donde la suspensión se mantiene a una temperatura no mayor que aproximadamente 80 °C antes de la etapa de agregar cristales de semilla de la Forma B polimorfa y luego continua durante la etapa de mantener la suspensión con la Forma A polimorfa que se convierte a la Forma B polimorfa.

10

Modalidad 43. El método de la Modalidad 42, en donde la suspensión se mantiene a una temperatura no mayor que aproximadamente 60 °C antes de la etapa de agregar los cristales de semillas de la Forma B polimorfa y luego continua durante la etapa de mantener la suspensión mientras la Forma A polimorfa se convierte en una Forma B polimorfa.

15

Modalidad 44. El método de cualquiera de las Modalidades 28 a 43, en donde la suspensión se agita durante la etapa de mantener la suspensión mientras la Forma A polimorfa se convierte a la Forma B polimorfa.

20

Modalidad 45. El método de la Modalidad 44, en donde la suspensión se revuelve para agitar la suspensión.

25

Modalidad 46. El método de cualquiera de las Modalidades 28 a 45 que comprenden además la etapa adicional de recolectar la Forma B polimorfa (después de mantener la suspensión mientras la Forma A polimorfa se convierte a la Forma B polimorfa).

Modalidad 47. Un método de cualquiera de las Modalidades 28 a 46, en donde la Forma A polimorfa mezclada con el disolvente alcanol se encuentra en una mezcla con la Forma B polimorfa.

Modalidad 48. Una composición fungicida que comprende (a) al menos una forma sólida de 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; y (b) al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste de surfactantes, diluyentes sólidos, y portadores líquidos.

Modalidad 49. La composición de la Modalidad 48, en donde el componente (a) comprende la Forma A polimorfa de la modalidad 1.

Modalidad 50. La composición de la Modalidad 48, en donde el componente (a) comprende la Forma B polimorfa de la modalidad 2.

Modalidad 51. La composición de la Modalidad 50, que comprende un portador líquido que forma una fase líquida continua en la que se dispersa el componente (a).

Modalidad 52. La composición de la Modalidad 51, en donde el portador líquido que forma la fase líquida continua comprende agua (es decir el portador líquido es un portador líquido acuoso).

5 Modalidad 53. La composición de la Modalidad 52, en donde el agua es al menos aproximadamente 50 % en peso del portador líquido que forma la fase líquida continua.

10 Modalidad 54. La composición de la Modalidad 53, en donde el agua es al menos aproximadamente 60 % en peso del portador líquido que forma la fase líquida continua.

Modalidad 55. La composición de la Modalidad 54, en donde el agua es al menos aproximadamente 70 % en peso del portador líquido que forma la fase líquida continua.

15 Modalidad 56. La composición de la Modalidad 55, en donde el agua es al menos aproximadamente 80 % en peso del portador líquido que forma la fase líquida continua.

Modalidad 57. La composición de la Modalidad 56, en donde el agua es al menos aproximadamente 90 % en peso del portador líquido que forma la fase líquida continua.

20 Modalidad 58. La composición de cualquiera de las Modalidades 50 a 57 que comprende:

- (a) de aproximadamente 1 a aproximadamente 25 % de la Forma B polimorfa de la Modalidad 2;

- (b1) de aproximadamente 50 a aproximadamente 70 % de agua;
- (b2) de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 10 % de un componente surfactante con una propiedad dispersante; y
- (c) de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5 % de un componente de agente de suspensión;
- en peso basado en el peso total de la composición

Modalidad 59. La composición de la Modalidad 58, en donde el componente (b2) (es decir, el componente surfactante con una propiedad dispersante) comprende al menos un agente de dispersión seleccionado del grupo que consiste de alcoholes alcoxilados, copolímeros de injerto metil metacrilato, copolímeros de bloque en base a ácido poli-12-hidroxiesteárico y polietilenglicol y copolímeros de bloque óxido de polietileno-óxido de polipropileno.

Modalidad 60. La composición de cualquiera de las Modalidades 51 a 59 que contiene menos de aproximadamente 5 % en peso de compuestos orgánicos inmiscibles en agua en una fase líquida.

Modalidad 61. La composición de la Modalidad 60 que contiene menos de aproximadamente 1 % en peso de los

compuestos químicos orgánicos inmiscibles en agua en una fase líquida.

5 Modalidad 62. La composición de cualquiera de las Modalidades 51 a 61, en donde la fase líquida continua es la única fase líquida en la composición (es decir, la composición es una composición de fase de un único líquido).

10 Modalidad 63. La composición de cualquiera de las Modalidades 52 a 57, que además comprende un componente líquido inmiscible en agua.

● Modalidad 64. La composición de la Modalidad 63, en donde el componente líquido inmiscible en agua se emulsifica en la fase líquida continua.

15 Modalidad 65. La composición de la Modalidad 63 o 64 que comprende:

 (a) de aproximadamente 10 a aproximadamente 25 % de la Forma B polimorfa de la Modalidad 2;

 (b1) de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 % de agua;

● 20 (b2) de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 % de un componente surfactante con una propiedad dispersante; y

 (c) de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5 % de un componente de agente de suspensión; y

(d) de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 %
del componente líquido inmiscible en agua;
en peso basado en el peso total de la
composición

5 Modalidad 66. La composición de la Modalidad 65, en
donde el componente (b2) (es decir, el componente
surfactante con una propiedad dispersante) tiene además
una propiedad emulsificadora.

10 Modalidad 67. La composición de cualquiera de las
Modalidades 63 a 66, en donde el componente líquido
inmiscible en agua (es decir el componente (d)) comprende
al menos una sustancia seleccionada de ésteres de
glicerina de ácidos grasos, ésteres alquil más bajos de
ácidos grasos y aceites minerales.

15 Modalidad 68. La composición de la Modalidad 67, en
donde el componente (d) comprende al menos una sustancia
seleccionada de ésteres metil de ácidos grasos y ésteres
de glicerina de cadena media (C₇ a C₉) de ácidos grasos.

20 Modalidad 69. La composición de cualquiera de las
Modalidades 65 a 68, en donde el componente (b2)
comprende al menos una sustancia seleccionada del grupo
que consiste de sulfonatos de dodecilbenceno cálcico,
sulfatos de tallowamina etoxilados, surfactantes no
iónicos etoxilados (por ejemplo, aceite de ricino
25 etoxilado y tristirilfenoles etoxilados), hexaésteres de

ácido graso de sorbitol etoxilado, alquil poliglicosidos, copolímeros de bloque basados en ácido poli-12-hidroxiesteárico y polietilenglicol, alcoholes alcoxilados y copolímeros de bloque de óxido de polietileno-óxido de polipropileno.

5

Modalidad 69a. La composición de cualquiera de las Modalidades 65 a 68, en donde el componente (b2) comprende al menos una sustancia seleccionada del grupo que consiste de sulfonatos de dodecilbenceno cálcico, sulfatos de tallowamina etoxilados, surfactantes no iónicos etoxilados (por ejemplo, aceite de ricino etoxilado y tristirilfenoles etoxilados), copolímeros de bloque en base a poli-ácido 12-hidroxiesteárico y polietilenglicol, alcoholes alcoxilados y copolímeros de bloque óxido de polietileno-óxido de polipropileno.

10

15

Modalidad 70. La composición de cualquiera de las Modalidades 63 a 69, que además comprende un componente antiespuma en una cantidad de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 5 % en peso de la composición.

20

Modalidad 71. La composición de cualquiera de las Modalidades 63 a 70 que además comprende un componente biocida en una cantidad de aproximadamente 0.001 % a aproximadamente 1 % en peso de la composición.

25

Modalidad 72. La composición de cualquiera de las Modalidades 63 a 71, que además comprende un componente

anticongelante en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % en peso de la composición.

5 Modalidad 73. La composición de cualquiera de las Modalidades 63 a 62, que además comprende un componente tampón de pH en una cantidad de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 10 % de la composición en peso.

Modalidad 74. La composición de la Modalidad 51, en donde el portador líquido que forma la fase líquida continua es inmiscible en agua.

10 Modalidad 75. La composición de la Modalidad 74, en donde la composición contiene no más de aproximadamente 10 % de agua en peso.

Modalidad 76. La composición de la Modalidad 75, en donde la composición contiene no más de aproximadamente 15 5 % de agua en peso.

Modalidad 77. La composición de cualquiera de las Modalidades 74 a 76 que comprende:

- (a) de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 % de la Forma B polimorfa de la Modalidad 2;
- 20 (b1) de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 % del componente líquido inmiscible en agua;
- (b2) de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 % de un componente surfactante con una propiedad dispersante; y

(c) de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 %
de un componente de agente de suspensión;
en peso basado en el peso total de la
composición

5 Modalidad 78. La composición de la Modalidad 77, en
donde el componente (b2) (es decir, el componente
surfactante con una propiedad dispersante) tiene además
una propiedad emulsificadora.

10 Modalidad 79. La composición de la Modalidad 77 o 78,
que además comprende agua en una cantidad de
aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5 % en peso.

15 Modalidad 80. La composición de cualquiera de las
Modalidades 77 a 79, en donde el componente (b1)
comprende al menos una sustancia seleccionada del grupo
que consiste de ésteres de glicerina de cadena media (C₇
a C₉) de ácidos grasos, ésteres alquil más bajos y
aceites minerales.

20 Modalidad 81. La composición de cualquiera de las
Modalidades 77 a 80, en donde el componente (b2)
comprende al menos una sustancia seleccionada del grupo
que consiste de sulfonatos de dodecilbenceno cálcico,
sulfatos de tallowamina etoxilados, surfactantes no
iónicos etoxilados (por ejemplo, aceite de ricina
etoxilado y tristirilfenoles etoxilados, alquil

poliglicósidos, hexaésteres de ácidos grasos de sorbitol etoxilado, y resinas alquídicas polietilenglicol.

5 Modalidad 81a. La composición de cualquiera de las Modalidades 77 a 80, en donde el componente (b2) comprende al menos una sustancia seleccionada del grupo que consiste de sulfonatos de dodecilbenceno cálcico, sulfatos de tallowamina etoxilados, surfactantes no iónicos etoxilados (por ejemplo, aceite de ricino etoxilado y tristirilfenoles etoxilados) y resinas alquídicas polietilenglicol.

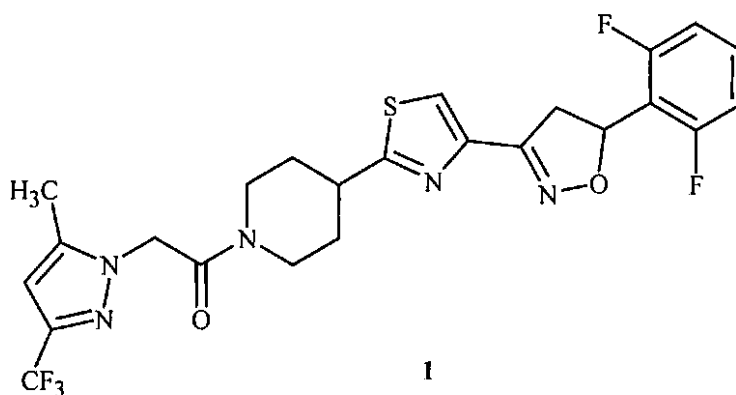
10 Modalidad 82. La composición de cualquiera de las Modalidades 77 a 81, en donde el componente (c) comprende al menos una sustancia seleccionada del grupo que consiste de sílicas fuméricas, sílicas orgánicamente modificadas y arcillas betoníticas orgánicamente modificadas.

15 Modalidad 83. La composición de cualquiera de las Modalidades 48 a 82, en donde la composición comprende además uno o más ingredientes activos adicionales seleccionados de fungicidas e insecticidas.

20 Modalidad 84. La composición de la Modalidad 83, en donde uno o más de los ingredientes activos se encuentran en una cantidad desde 0.1 a aproximadamente 40 % en peso de la composición.

Las modalidades de esta invención, incluidas las Modalidades 1-84 que anteceden, así como cualquier otra modalidad aquí descrita, pueden combinarse de cualquier manera.

El Compuesto 1 es 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 y tiene las siguientes estructuras moleculares:



15

La estructura molecular del Compuesto 1 puede existir como dos estereoisómeros distintos (es decir enantiómeros). Sin embargo, la presente invención se relaciona con una mezcla racémica del Compuesto 1 que comprende cantidades equivalentes de dos enantiómeros posibles.

Se ha descubierto ahora 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 hay un orden de intervalo largo en las posiciones de las moléculas (por ejemplo, espumas y barnices). Estas

formas sólidas incluyen además formas cristalinas, en las que las moléculas constituyentes están dispuestas en un patrón de repetición ordenada 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 de cristal (por ejemplo, tipo red cristalina) en el estado sólido. El término "polimorfos de envase" se refiere a las formas cristalinas particulares de un Compuesto con diferentes envases cristalinos. Las formas cristalinas del Compuesto 1 en esta invención se relacionan con las modalidades en las que se incluye un polimorfo simple (es decir, una forma cristalina simple) y para modalidades que incluyen una mezcla de polimorfos (es decir, formas cristalinas diferentes). Los polimorfos pueden diferir en las propiedades químicas y físicas y propiedades biológicas como la forma cristalina, la densidad, la dureza, el color, la estabilidad química, el punto de fusión, la higroscopicidad, la suspensibilidad, el índice de disolución y la disponibilidad biológica. Una persona con experiencia en la técnica apreciará que un polimorfo del Compuesto 1 puede exhibir los efectos benéficos (por ejemplo, la adaptación para la preparación de formulaciones útiles, el rendimiento biológico mejorado) relativos a otro polimorfo o a una

mezcla de polimorfos del Compuesto 1. Las diferencias con respecto a la estabilidad química, capacidad de filtración, solubilidad, higroscopicidad, punto de fusión, densidad sólida y flotabilidad pueden tener un efecto significativo en el desarrollo de métodos de producción y formulaciones, y en la calidad y eficacia de agentes de tratamiento vegetal. Ahora se ha logrado la preparación y el aislamiento de polimorfos particulares del Compuesto 1.

Una forma polimorfa cristalina del Compuesto 1 se designa como Forma A. Esta forma sólida es no solvatada y racémica. La Forma A puede caracterizarse por la difracción de rayos x de polvo (XRPD), el análisis de estructura de rayos x de cristal simple y calorimetría de barrido diferencial (DSC).

El patrón de difracción de rayos x de polvo de la Forma A polimorfa del Compuesto 1 se muestra en la FIGURA 1. Los valores correspondientes están tabulados en la Tabla 1 del Ejemplo de caracterización 1. La Forma A polimorfa del Compuesto 1 puede identificarse mediante un patrón de difracción de rayos x de polvo con al menos las 20 posiciones de reflexión.

<u>2θ</u>
13.321
17.353

5

17.563
19.329
22.93
24.326
25.852
26.792

La difracción de rayos x de cristal puede además usarse para caracterizar la Forma A polimorfa. Una descripción completa de una difracción de rayos x de cristal de la Forma A polimorfa se proporciona en el Ejemplo de caracterización 2. Los cristales de la Forma A polimorfa tienen una célula de unidad triclinica y exhiben generalmente una morfología similar a una aguja.

La Forma A polimorfa del Compuesto 1 puede caracterizarse además por calorimetría de barrido diferencial. La DSC indica que el punto de fusión de la Forma A polimorfa es aproximadamente 127 °C. Los detalles de un experimento DSC se proporcionan en el Ejemplo de caracterización 3, La Forma A polimorfa es físicamente estable y no está hidratada en su forma sólida pura (mostrada en el Ejemplo de caracterización 4).

La Forma A polimorfa del Compuesto 1 puede prepararse disolviendo la forma sólida amorfa del Compuesto 1 en un disolvente a temperatura ambiente (ilustrado en el Ejemplo

de preparación 1) o cerca del punto de ebullición del disolvente y luego enfriándola nuevamente a temperatura ambiente o menor. El metanol, etanol o las mezclas de metanol y agua son disolventes particularmente útiles para este método. La Forma A polimorfa puede prepararse además directamente durante la preparación del Compuesto 1 (ver Ejemplos de preparación 1 y 2).

Una segunda forma polimorfa cristalina del Compuesto 1, designado como Forma B, fue aislada originalmente de un experimento de determinación de solubilidad/MSZW (ancho de zona metaestable) para la Forma A de cristal (ver Ejemplo de preparación 3). Esta forma sólida es no solvatada y racémica. La Forma B polimorfa puede caracterizarse por la difracción de rayos x de polvo, el análisis de estructura de rayos x de cristal simple y calorimetría de barrido diferencial.

El patrón de difracción de rayos x de polvo de la Forma B polimorfa del Compuesto 1 se muestra en la FIGURA 2. Los 2 θ valores correspondientes están tabulados en la Tabla 2 del Ejemplo de caracterización 1. La Forma B polimorfa del Compuesto 1 puede identificarse mediante un patrón de difracción de rayos x de polvo con al menos las 2 θ posiciones de reflexión.

<u>2θ</u>
14.902
18.123
18.87
20.204

5

21.79
24.186
26.947

La difracción de rayos x de cristal puede además usarse para caracterizar la Forma B polimorfa. Una descripción completa de una difracción de rayos x de cristal de la Forma B polimorfa se proporciona en el Ejemplo de caracterización 5, Los cristales de la Forma B polimorfa tienen una célula de unidad ortorrómbica y exhiben, generalmente, una morfología similar a una cuchilla.

La difracción de rayos x de cristal simple muestra que las Formas A y B polimorfas son polimorfos de envase que contienen configuraciones moleculares primariamente diferentes del Compuesto 1. La Forma A contiene, generalmente, una conformación molecular y la Forma B, generalmente, está compuesta de una mezcla de aproximadamente 71 % de una configuración molecular y aproximadamente 29 % de otra configuración molecular. Las configuraciones moleculares menores en la Forma B representa las configuraciones moleculares en la Forma A. La diferencia

principal entre las principales configuraciones moleculares en la Forma B y las configuraciones moleculares en la Forma A involucra la rotación de la unión que une el anillo de piperidina con el anillo de tiazol.

5 La Forma B polimorfa del Compuesto 1 puede caracterizarse además por calorimetría de barrido diferencial. La DSC indica que el punto de fusión de la Forma B polimorfa es aproximadamente 148 °C. Los detalles de un experimento DSC se proporcionan en el Ejemplo de
10 caracterización 3, La Forma B polimorfa es físicamente estable y no está hidratada en su forma sólida pura (mostrada en el Ejemplo de caracterización 4).

 La Forma B polimorfa puede prepararse calentando la Forma A polimorfa sólida en metanol/agua y luego enfriando,
15 agregan cristales de semillas de Forma B polimorfa y filtrando (Ejemplo de preparación 4). La Forma B polimorfa puede prepararse directamente durante la preparación del Compuesto 1 (Ejemplo de preparación 5).

 La estabilidad relativa de las Formas A y B
20 polimórficas del Compuesto 1 se caracterizó con calorimetría de barrido diferencial y un experimento de interconversión competitiva (ver Ejemplo de caracterización 6). Estos experimentos respaldan la conclusión que la Forma B polimorfa es más termodinámicamente estable que la Forma A

polimorfa y por lo tanto la transformación de la Forma A polimorfa en la Forma B polimorfa es irreversible.

El Compuesto 1 puede existir además como un sólido amorfo. El patrón XRPD del Compuesto 1 sólido amorfo no muestra señales significativas y por lo tanto se distingue fácilmente de los patrones de las Formas A y B polimorfas.

La forma amorfa del Compuesto 1 puede caracterizarse además por Calorimetría de Barrido Diferencial Modulada (MDSC). Como se describió en el Ejemplo de caracterización 7, se determinó la temperatura de transición vítrea de una forma amorfa del Compuesto 1 en aproximadamente 68 °C. Esta forma amorfa del Compuesto 1 es estable y no hidratada en su forma sólida pura (mostrada en el Ejemplo de caracterización 4).

La forma sólida amorfa puede prepararse mediante evaporación para la sequedad de las soluciones que contienen el Compuesto 1 en un disolvente (por ejemplo, espuma obtenida de la concentración del disolvente de cromatografía en el Ejemplo de preparación 1), mediante el enfriamiento del Compuesto 1 derretido (que se obtiene calentando cualquier forma sólida por encima del punto de fusión), o secando por aspersión una solución del Compuesto 1.

Como ya se mencionó, las Formas A y B polimorfas pueden prepararse directamente durante la preparación del Compuesto 1. En el Esquema 1 se muestra un método para preparar la Forma A o Forma B polimorfa directamente a partir de

materiales de partida precursores. El método involucra la mezcla de un Compuesto de la Fórmula 2 y un Compuesto de la Fórmula 3 en presencia de un disolvente alcohólico. Cuando se completa la reacción, la mezcla es tratada con base para neutralizar la equivalencia del ácido generado. La mezcla de reacción es diluida luego con agua para disolver las sales y fomentar la cristalización del producto de la solución. Además, se agregan los cristales de semilla del polimorfo cristalino deseado para provocar que el producto se cristalice en la forma polimórfica particular.

La reacción del Esquema 1 puede correrse usando un ligero exceso de cualquiera de los compuestos de partida de la Fórmula 2 o 3. Generalmente la relación molar del Compuesto de la Fórmula 2 con el Compuesto de la Fórmula 3 se encuentra en el intervalo de aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 1:1,2. Cabe destacar una relación molar de aproximadamente 1:1 (por ejemplo, 1,05:1). A pesar de que los disolventes miscibles en agua (por ejemplo, acetona, acetonitrilo o alcoholes) en general funcionan bien para la reacción para preparar el Compuesto 1, los disolventes alcohólicos funcionan particularmente bien tanto para la reacción que forma el Compuesto 1 y la cristalización de la Forma A o B polimorfa. Cabe destacar los alcoholes más bajos (es decir alcoholes de C₁-C₄). El metanol y el etanol son particularmente útiles para solubilizar materiales de partida y promover la cristalización

limpia del producto. El grupo saliente X en el Compuesto de la
Fórmula 3 puede ser, por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro,
metanosulfonata o trifluorometanosulfonato. El cloruro, yoduro
y especialmente el bromuro son grupos salientes
5 particularmente útiles para este método. Cuando X es Cl (es
decir, cloruro), puede convertirse en situ en Br (es decir,
bromuro) agregando un equivalente de una sal de bromuro (por
ejemplo, bromuro de sodio, bromuro de litio o bromuro
tetrabutylamonio) a la mezcla de reacción. Los compuestos de
10 la Fórmula 2 y 3 reaccionan para formar el Compuesto 1 a
temperatura ambiente; sin embargo, la mezcla de reacción puede
calentarse además a la temperatura de reflujo del disolvente.
Calentar a o cerca del punto de ebullición del disolvente es
particularmente útil para proporcionar una velocidad de
15 reacción más rápida. Las reacciones que corren en o cerca del
punto de ebullición del disolvente se completan en
aproximadamente 0.5 horas a aproximadamente 1.5 horas.

Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se
diluye, usualmente, con más disolvente alcanol (por ejemplo,
20 de 0.5 a 1.5 veces el volumen original del disolvente) para
promover la agitación, luego se agregan agua y base. El
disolvente alcanol agregado posteriormente para promover la
agitación puede ser un disolvente diferente del usado para
conducir la reacción, pero el disolvente es, generalmente, el
25 mismo. Las reacciones forman 1 equivalente (relativo al

reactivo limitante, es decir, el Compuesto de la Fórmula 2 o 3 que se encuentra en menor cantidad molar) de ácido, que en ausencia de base protonará el producto de la Fórmula 1. Por lo tanto, generalmente, al menos aproximadamente 1 equivalente de una base es agregado para neutralizar el ácido formado. Puede agregarse más de 1 equivalente de base, a pesar de que para minimizar el costo y la eliminación de los desperdicios, generalmente, no se agrega más de aproximadamente 1.5 equivalente de base. Se puede usar una amplia variedad de bases para neutralizar el ácido formado, y aun las bases comparativamente débiles son adecuadas. Se prefieren las bases solubles en agua debido a que tanto la base de exceso como el ácido conjugado formado a partir de la neutralización del ácido son solubles en un medio de reacción que contiene agua y, por lo tanto, no contamina el producto de cristalización. Los ejemplos de bases solubles en agua adecuadas incluyen sales de metales alcalinos de ácido carbónico y ácidos carboxílicos. El bicarbonato sódico y el acetato sódico son particularmente útiles para este método, debido a que son bases solubles en agua disponibles a un bajo costo.

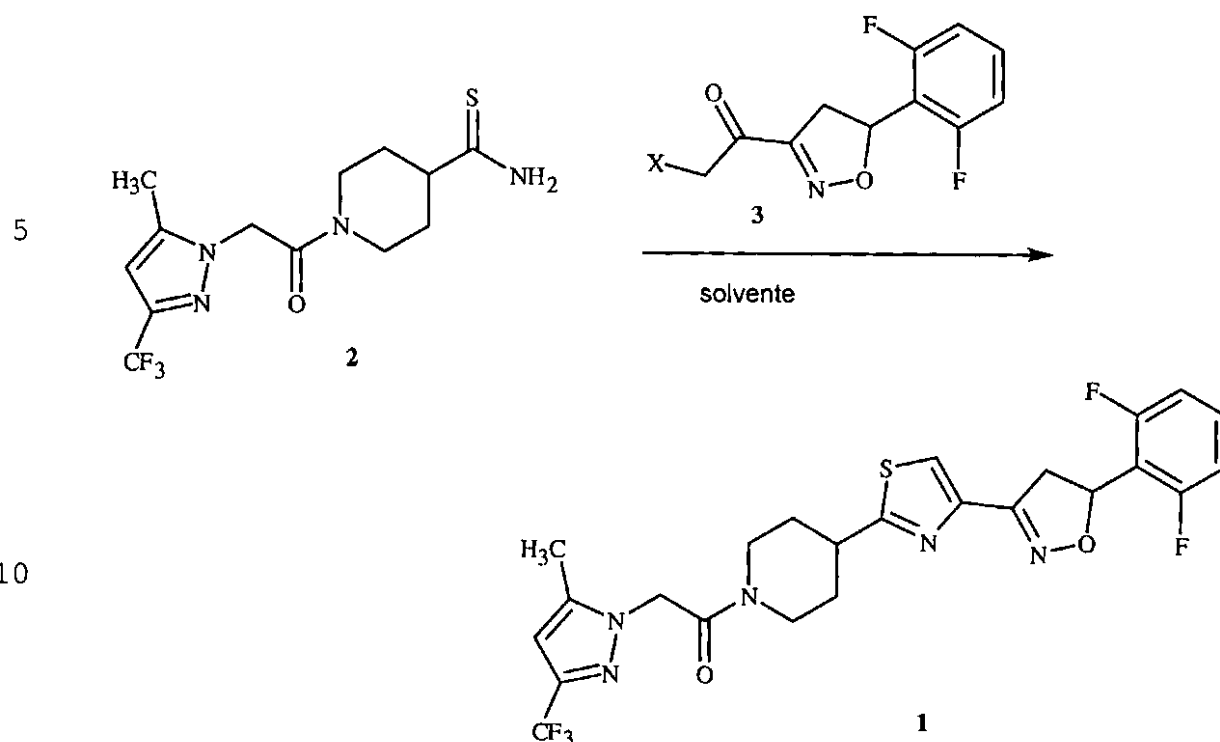
Se agrega agua a la mezcla de reacción para mejorar la solubilidad de los subproductos y reducir la solubilidad del producto, promoviendo así la cristalización limpia del polimorfo deseado. La cantidad de agua agregada, generalmente, varía de aproximadamente 5 % a aproximadamente 30 % en volumen

relativa a la fase líquida. Además de la base y el agua, se agrega de forma opcional un agente oxidizante para remover impurezas que contiene sulfuro y produce mal olor derivado de la tioamida de la Fórmula 2. Para este fin es particularmente
5 útil una solución de peróxido de hidrógeno. Cuando se agrega peróxido de hidrógeno, la cantidad es, generalmente, aproximadamente 5 a 20 % de moles relativa a la cantidad de tioamida de la Fórmula 2 usada en la reacción.

Después de la adición de base y agua, la mezcla de
10 reacción se deja enfriar de aproximadamente 15 a 25 °C por debajo del punto de ebullición del disolvente, punto en el cual se agregan los cristales de semillas del polimorfo deseado. Enfriar la mezcla de reacción previene la disolución de cristales de semillas antes de que puedan iniciar la
15 cristalización del producto. Después de la adición de los cristales de semillas, la mezcla de reacción se agita, preferentemente, (por ejemplo, revolviendo o sacudiendo) para promover la nucleación y el crecimiento incipiente de los cristales. La agitación se continua opcionalmente mientras se
20 produce la cristalización. La mezcla de reacción se enfría preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 °C para asegurar la completa cristalización del producto de la mezcla de reacción y para facilitar la manipulación de la mezcla de reacción. La mezcla es filtrada luego para
25 recolectar el polimorfo cristalino deseado del Compuesto 1.

- hoja en blanco
-

Esquema 1



caracterizado además porque X es Cl, Br, I, OS(O)₂CH₃ o OS(O)₂CF₃

15 La Forma B polimorfa puede prepararse a partir de la Forma A polimorfa debido a que la Forma B polimorfa es la forma cristalina más termodinámicamente estable. La conversión de la Forma A polimorfa en la Forma B polimorfa puede lograrse mezclando la Forma A polimorfa con un

20 disolvente alcohólico para formar una suspensión, agregar cristales de semillas de la Forma B polimorfa a la suspensión, y mantener la suspensión mientras que la Forma A polimorfa se convierte en la Forma B polimorfa.

Los disolventes que comprenden un alcohol que funciona

25 bien para la conversión de la Forma A polimorfa en la Forma B

polimorfa, debido a que la Forma A polimorfa es algo soluble en alcoholes, y que no solo la polaridad de los alcoholes limita la solubilidad de la Forma B, sino que la solubilidad puede reducirse además agregando agua. Los alcoholes que no
5 son costosos y funcionan bien para esta conversión son los alcoholes más bajos (es decir, de alcoholes de C_1-C_4), a los que se les puede agregar agua (generalmente, hasta aproximadamente 30 % por volumen). Cabe destacar los alcoholes metanol y etanol. Un ejemplo de la conversión de la
10 Forma A polimorfa en la Forma B polimorfa en etanol puro se describe en el experimento de interconversión competitiva del Ejemplo de caracterización 6. Agregar agua a un disolvente que comprende un alcohol reduce la solubilidad de la Forma B polimorfa, lo que permite así una recuperación más completa y
15 por lo tanto eficiente de la Forma B a partir de la mezcla de reacción. Incluir agua puede aumentar también el índice de cristalización de la Forma B polimorfa. Generalmente, se agrega al menos de aproximadamente 5 % por volumen hasta aproximadamente 50 % por volumen de agua relativo al volumen
20 de componentes (por ejemplo, alcoholes) en el disolvente a diferencia del agua ya en el disolvente. Generalmente, el disolvente que comprende un alcohol contiene no más de aproximadamente 5 % por volumen de agua antes de agregar agua. Además, generalmente, después de la adición de agua, el
25 disolvente contiene aproximadamente 5 % por volumen hasta

aproximadamente 33 % por volumen de agua. El tiempo y la temperatura necesarios para completar la conversión de la Forma A polimorfa a la Forma B polimorfa están inversamente relacionados. Para la conversión de la Forma A polimorfa a la Forma B polimorfa la temperatura de la mezcla de reacción es, generalmente, al menos aproximadamente 5 °C y no más de aproximadamente 100 °C. Debido a que el metanol y el etanol normalmente hierven a temperaturas considerablemente más bajas que 100 °C, cuando el disolvente comprende metanol o etanol, la temperatura es, generalmente, no más de aproximadamente 60 °C. A bajas temperaturas (por ejemplo, 5 a 25 °C) la reacción es lenta, requiriendo de aproximadamente 12 a aproximadamente 48 h para completar la conversión a la Forma B polimorfa. A temperaturas más altas (por ejemplo, 45 a 60 °C) la reacción es rápida, requiriendo de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 4 h para completar la conversión a la Forma B polimorfa. Un ejemplo de una conversión realizada en este intervalo de temperatura superior se describe en el Ejemplo de preparación 4.

20 Completar la conversión puede determinarse fácilmente filtrando un sólido de una alícuota y comparando su temperatura de fusión a los puntos de fusión de las Formas A y B polimorfas.

A pesar de que no es necesario agregar cristales a la Forma B polimorfa para iniciar la conversión (como se ilustró

en el Ejemplo de preparación 3), la adición de cristales de semillas garantiza que la conversión comience sin demoras y puede ayudar a acelerar la conversión. Un ejemplo de la conversión con cristales de semillas se describe en el

5 Ejemplo de preparación 4.

La conversión polimorfa se beneficia, generalmente, de alguna forma de agitación (por ejemplo, revolviendo o sacudiendo), y por lo tanto el equipo para la conversión polimorfa, usualmente, se proporciona para la agitación.

10 Particularmente al comienzo de la conversión polimorfa, la cristalización de la Forma B polimorfa puede acelerarse agitando la mezcla de reacción, pero la conversión puede completarse en ausencia de agitación. El Ejemplo de preparación 4 describe una reacción, en donde la conversión

15 se inició revolviendo en presencia de cristales de semillas y fue completada por el enfriamiento sin agitación.

Las modalidades de esta invención se relacionan con las mezclas de las Formas A y B polimorfas del Compuesto 1. Una mezcla de las Formas A y B polimorfas puede prepararse

20 simplemente mezclando una muestra de Forma A polimorfa con una muestra de Forma B polimorfa. Cualquier método útil para mezclar polvos es adecuado para este método. Alternativamente, las mezclas de la Forma A y B polimorfas del Compuesto 1 pueden prepararse a partir de la Forma A polimorfa aislando la

25 mezcla de cristales después de varios períodos de tiempo

(determinados por el punto de fusión de las alícuotas) según se describe en los procedimientos de conversión anteriores. Este método puede usarse además para aumentar la cantidad de polimorfo B comenzando con una mezcla de formas de cristal.

5 Sin entrar en más detalles innecesarios se considera que una persona con experiencia en la técnica podrá usar al máximo la presente invención. Por lo tanto, los siguientes ejemplos se interpretarán como solamente ilustrativos, sin limitar la descripción en ningún sentido.

10

Ejemplo de preparación 1

Preparación del polimorfo A del compuesto 1

Para revolver una solución de 2-cloro-1-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil]etanona (que se obtuvo
15 siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 7, Etapa C en la Publicación de patente PCT WO 08/013925) (2.64 g, 10.2 mmol) en acetona (64 ml) se agregó 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidinacarbotioamida (que se obtuvo siguiendo el
20 procedimiento del Ejemplo 8, Etapa C en la Publicación de patente PCT WO 08/013925) (3.40 g, 10.2 mmol) y bromuro de sodio (1.57 g, 15.3 mmol). La mezcla de reacción se reflujo durante 3 horas, enfriada a temperatura ambiente y luego tratada con bicarbonato sódico sólido (0.92 g, 11.0 mmol)
25 durante 30 minutos. La mezcla se concentró y el residuo se

dividió entre agua y diclorometano. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), filtró y concentró para dar un producto de reacción crudo como un aceite. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (120 g) usando 50-100 % de acetato de etilo en hexanos como eluyente para dar como resultado un producto como una espuma sólida. La espuma vítrea fue usada en metanol a temperatura ambiente, a partir de la cual el producto se cristalizó como agujas (2.0 g, m.p. 127-130 °C).

10

Ejemplo de preparación 2

Otra preparación del polimorfo A del compuesto 1

Para una solución de 2-bromo-1-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil]etanona (que se obtuvo siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 12, Etapa E en la Publicación de patente PCT WO 08/013925) (192 g, 0.63 mol) en metanol (500 ml) se agregó 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidinacarbotioamida (que se obtuvo siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 8, Etapa C en la Publicación de patente PCT WO 08/013925) (220 g, 0.66 mol), y la mezcla de reacción se agitó de forma mecánica a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Los sólidos se disolvieron gradualmente y la mezcla de reacción se calentó a 42 °C. La mezcla de reacción se calentó a 48 °C durante 1.5 h, y luego

la fuente de calor se retiró para permitir que la reacción se enfríe. Se agregó metanol (1 L) a la mezcla de reacción, seguido de una adición por goteo de una solución de acetato sódico (54 g, 0.66 mol) en agua (120 ml) y peróxido de hidrógeno acuoso (7 g de 35 % en peso). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C, y se agregó agua (80 ml) por goteo, seguido de la eliminación de la fuente de calor externa. Después que la mezcla de reacción se enfrió a 38 °C y se volvió turbia, se agregaron cristales de semillas de la Forma A polimorfa. Gradualmente se formó una suspensión espesa cuando la mezcla se enfrió a aproximadamente 34 °C. Luego la suspensión se enfrió externamente a 20 °C. Los sólidos fueron recolectados por filtración, lavados con metanol/agua fría (2:1 por volumen) y secados en vacío a 50 °C para dar como resultado 264 g de Forma A polimorfa del Compuesto 1 como un sólido blanco (m.p. 125-128 °C).

Ejemplo de preparación 3

La preparación original del polimorfo B a partir del polimorfo A

Se utilizó un método politérmico para medir la solubilidad y el ancho de la zona metaestable (MSZW) de la Forma A polimorfa. Se utilizó un Reactor de Laboratorio Controlado LARA™ con un factor de turbiedad para detectar la desaparición de sólidos durante ensayos de disolución y el comienzo de la

cristalización durante sucesivos experimentos de enfriamiento. Una cantidad conocida de la Forma A polimorfa (7.2 g o 5.4 g) se cargó en un recipiente previamente enfriado que contiene 250 ml de metanol/agua (3:1 por volumen). Se revolvieron
5 continuamente las suspensiones a 400 rpm. Se aplicaron dos perfiles de calentamiento para calentar de 5 °C a 60 °C y enfriar de 60 °C a 5 °C a 0.40 y 0.75 °C/min. Los cambios ópticos de densidad detectados por transmitancia de luz fueron usados para rastrear la disolución y la cristalización del
10 material durante este ciclo de temperatura. Los ajustes de las concentraciones fueron realizados variando la cantidad de Forma A polimorfa a un volumen fijo del solvente.

Los perfiles de disolución/cristalización (% de transmitancia vs. temperatura) se obtuvieron en las dos
15 concentraciones (29 mg/ml y 21 mg/ml). Los perfiles de la segunda ronda fueron atípicos a la Forma A polimorfa sólida original. Los sólidos resultantes aislados por filtración en ambos experimentos exhibieron patrones XRPD que no eran característicos de la Forma A polimorfa. Esta nueva forma
20 sólida del Compuesto 1 se caracterizó además por el análisis de rayos X de cristal simple y calorimetría de barrido diferencial y fue determinada para ser un nuevo polimorfo (Forma B).

Ejemplo de preparación 4

La preparación del polimorfo B del compuesto 1 a partir del polimorfo A

La Forma A polimorfa del Compuesto 1 (210 g) se combinó con metanol (1.5 L) en un matraz Morton equipado con agitador magnético y se calentó a 60 °C. Se agregó agua (150 ml) durante 30 minutos mientras la mezcla se mantenía a 55-60 °C, y luego se agregaron cristales de semillas de Forma B polimorfa (10 g) a la mezcla. La temperatura se mantuvo a 55 °C durante 20 minutos, tiempo durante el cual la suspensión se redujo. La mezcla se transfirió a un frasco de Erlenmeyer y se dejó reposar a aproximadamente 45 °C durante 15 minutos. Se filtró la suspensión y el filtrado volvió al matraz Morton. El sólido recolectado se lavó con 2 x 100 ml de metanol/agua (4:1 por volumen), y los lavados fueron devueltos al matraz Morton. El sólido húmedo se secó en un horno de vacío a 60 °C. Se recalentaron el filtrado y los lavados en el matraz Morton a 55 °C y la Forma A polimorfa (200 g). Se repitió el procedimiento con esta mezcla y dos veces más con una Forma A polimorfa para un rendimiento total de 840 g de Forma B polimorfa que se derrite a 146-148 °C.

Ejemplo de preparación 5

La preparación del B polimorfo del compuesto 1

Para una solución de 2-bromo-1-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil]etanona (que se obtuvo siguiendo

un procedimiento similar al Ejemplo 12, Etapa E en la
Publicación de patente PCT WO 08/013925) (12 g, 40 mmol) en
metanol (45 ml) se agregó 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-
1*H*-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidinacarbotioamida (que se
5 obtuvo siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 8, Etapa C
en la Publicación de patente PCT WO 08/013925) (14 g,
42 mmol) y la mezcla de reacción se revolvió de forma
magnética a temperatura ambiente bajo una atmósfera de
nitrógeno. La mezcla se calentó a 55 °C durante 30 minutos y
10 se mantuvo a esa temperatura por otros 30 minutos. Se agregó
metanol (45 ml), seguido por una solución acuosa de acetato
sódico (3.5 g en 8 ml). La mezcla se enfrió a 50 °C, y se
agregó agua (6.5 ml) por goteo. Cuando la masa de reacción
se puso algo nublada, se agregaron cristales de semillas de
15 la Forma B polimorfa, y se permitió que la mezcla se
enfriara a 47 °C, temperatura en la cual comenzó a
producirse la cristalización. Se agregó más agua (18.5 ml),
y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego
hasta 10 °C con enfriamiento externo (baño de hielo). La
20 suspensión se filtró y los sólidos lavados con 50 % de
metanol/agua (2 x 10 ml). Después que los sólidos se secaron
con aire durante 2 horas se determinó el punto de fusión
(140-145 °C). El amplio intervalo de derretimiento sugirió
la presencia de alguna Forma A polimorfa, por lo que el
25 sólido se resuspendió en 3:1 de metanol/agua (120 ml) y

revuelto a temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido se recolectó luego por filtración, se lavó con 50 % de metanol/agua (2 x 10 ml) y secado en aire durante 1 hora y en un horno de vacío a 50 °C durante 18 horas. El sólido
5 blanco resultante (20 g) tenía un punto de fusión bien definido (143-145 °C) consistente con la Forma B polimorfa.

Ejemplo de caracterización 1

Experimentos de difracción de rayos x de polvo

10 La difracción de rayos x de polvo se usó para identificar las fases cristalizadas de las Formas A y B polimorfas del Compuesto 1. Para caracterizar las Formas A y B polimorfas se obtuvieron datos con un difractómetro de polvo automatizado Philips X'PERT Modelo 3040. Las muestras a temperatura
15 ambiente se probaron en un modo por lotes con un cargador de muestra de múltiples posiciones Modelo PW 1775 o Modelo PW 3065. El difractómetro se equipó con un corte variable automático, un detector de estado sólido X'Celerator y un filtro de níquel. La radiación fue Cu ($K\alpha$), 45 kV, 40 mA. Las
20 muestras eran polvos envasados en un contenedor de aluminio de muestra. Se recolectaron datos en los ángulos 2θ de 2 a 60 grados usando un barrido continuo con un tamaño de paso equivalente a 0.03 grados y un tiempo de conteo de 2.0 segundos por paso. Se usó el software MDI/Jade con un la base
25 de datos del Committee for Diffraction Data (Comité

Internacional para Datos de Difracción) para la identificación por fase y la comparación de patrones de difracción de las muestras con los de materiales de referencia.

5 Tabla 1

Máxima de rayos X de 2θ para el polimorfo A del Compuesto 1

<u>2θ</u>	<u>2θ</u>	<u>2θ</u>	<u>2θ</u>	<u>2θ</u>	<u>2θ</u>	<u>2θ</u>
4.595	17.563	22.116	29.924	35.937	43.67	51.904
8.773	18.104	22.684	30.388	36.409	43.974	52.962
9.145	18.366	22.93	30.841	37.348	44.624	54.268
10.293	18.69	23.621	31.306	37.691	45.533	54.447
13.321	18.996	24.326	31.692	39.028	46.661	55.353
13.701	19.329	25.852	32.109	39.771	47.5	56.401
14.685	19.81	26.792	32.565	40.441	48.63	56.938
15.515	20.118	27.412	33.302	41.083	49.556	58.087
15.99	20.717	28.087	34.131	41.66	49.834	58.507
17.086	21.194	28.583	34.53	41.887	50.646	59.265
17.353	21.615	29.331	35.246	42.609	51.198	

Tabla 2

Máxima rayos X de 2θ para el polimorfo B del Compuesto 1

<u>2θ</u>	<u>2θ</u>	<u>2θ</u>	<u>2θ</u>	<u>2θ</u>	<u>2θ</u>	<u>2θ</u>
9.594	19.208	25.807	32.145	38.355	47.204	55.279

5

10

13.01	19.508	26.208	32.756	39.081	47.776	56.395
14.081	20.204	26.947	33.513	40.615	48.547	57.101
14.489	20.883	27.413	33.825	41.416	48.95	58.479
14.902	21.79	27.814	34.388	41.932	49.669	58.931
15.931	22.718	28.255	35.201	42.515	50.814	
16.1	23.328	29.127	35.389	43.308	51.403	
16.998	24.186	29.318	36.264	43.853	52.479	
17.503	24.422	29.891	36.728	44.416	53.151	
18.123	25.224	30.651	37.039	46.234	54.347	
18.87	25.469	31.492	37.469	46.564	54.903	

Ejemplo de caracterización 2

Difracción de rayos x de cristal simple para la forma A

15 polimorfa

Se colocó una aguja incolora de la Forma A polimorfa del Compuesto 1 con dimensiones aproximadas de 0.56 x 0.13 x 0.04 mm en una fibra de vidrio en orientación aleatoria. Se realizaron el examen preliminar y la recolección de datos con radiación Mo K α (λ = 0.71073 Å) en un difractómetro Nonius KappaCCD equipado con monocromador plegado de luz incidente de cristal de grafito. Se realizaron refinamientos en una estación de trabajo por computadora que ejecutaba el programa SHELX97 en un sistema operativo LINUX. Se obtuvieron las constantes celulares y una matriz de orientación para la recolección de

datos de refinamientos con menos cuadrados usando los ángulos de configuración de 16278 reflexiones en el intervalo $2^\circ < \theta < 27^\circ$. La capacidad de crear mosaicos redefinida de Denzo/Scalepack es 0.68° que indica una calidad de cristal moderada. El grupo espacial se determinó mediante el programa XPREP. No hubo ausencias sistémicas, y el grupo espacial se determinó en $P -1$ (núm. 2). Se recolectaron los datos hasta un valor máximo de 2θ de 54.9° , a una temperatura de 150 ± 1 K.

Los parámetros celulares triclinicos y el volumen calculado se determinaron en: $a = 6.2489(2)$ Å, $b = 10.0340(5)$ Å, $c = 19.2458(10)$ Å, $\alpha = 83.1638(18)^\circ$, $\beta = 88.2845(19)^\circ$, $\gamma = 85.174(3)^\circ$, $V = 1193.67(9)$ Å³. El peso molecular del Compuesto **1** es 539.53 g mol⁻¹. Con $Z = 2$, la densidad resultante se calculó en 1.501 g cm⁻³. El grupo espacial se determinó en $P -1$ (núm. 2). La estructura de cristal de la Forma A adopta un grupo espacial centrosimétrico, a pesar de la presencia de un centro quiral a C22. El grupo espacial no quiral se produce debido a que la Forma A cristaliza como una mezcla racémica con capas alternas de *R* y *S* configuraciones moleculares absolutas.

El Compuesto **1** adopta una configuración molecular simple en su forma polimorfa. Los datos de los rayos x de cristal simple se detallan en las Tablas 3 y 4. Los coordinados atómicos ($\times 10^4$) y los parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{Å}^2 \times 10^3$) se detallan y $U(\text{eq})$ se define como un tercio del rastro

del tensor U_{ij} ortogonalizado. Las derivaciones estándar estimadas se muestran entre paréntesis.

Tabla 3

5 Coordenados atómicos y sus derivaciones estándar estimadas
para la Forma A polimorfa

	<u>Átomo</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Z</u>	<u>U (eq)</u>
10	S15	0.08617 (10)	0.07506 (6)	0.09057 (3)	0.02888 (19)
	F1	0.6509 (2)	0.12563 (19)	-0.47798 (9)	0.0562 (6)
	F2	0.5325 (3)	0.33158 (18)	-0.50243 (9)	0.0545 (6)
	F3	0.3923 (3)	0.17644 (19)	-0.54884 (8)	0.0505 (6)
	F25	-1.1151 (2)	0.24418 (15)	0.31793 (8)	0.0404 (5)
15	F29	-0.4850 (2)	0.46381 (15)	0.26681 (8)	0.0358 (4)
	O7	0.4288 (3)	0.13635 (17)	-0.22611 (9)	0.0327 (5)
	O21	-0.7571 (3)	0.38682 (18)	0.16391 (9)	0.0309 (5)
	N1	0.1681 (3)	0.2291 (2)	-0.33351 (10)	0.0251 (6)
	N2	0.3275 (3)	0.2679 (2)	-0.37866 (10)	0.0280 (6)
20	N8	0.3129 (3)	0.2991 (2)	-0.15860 (10)	0.0248 (5)
	N18	-0.1609 (3)	0.29174 (19)	0.06342 (10)	0.0235 (5)
	N20	-0.5695 (3)	0.3651 (2)	0.12246 (10)	0.0263 (6)
	C3	0.3141 (4)	0.1919 (3)	-0.43008 (13)	0.0269 (7)
	C4	0.1495 (4)	0.1056 (3)	-0.41880 (14)	0.0312 (8)
25	C5	0.0568 (4)	0.1321 (2)	-0.35583 (13)	0.0270 (7)
	C6	0.1402 (4)	0.2931 (3)	-0.27018 (13)	0.0266 (7)

5	C7	0.3078(4)	0.2355(2)	-0.21600(12)	0.0235(6)
	C9	0.1545(4)	0.4054(3)	-0.13909(14)	0.0262(7)
	C10	0.0191(4)	0.3496(3)	-0.07777(13)	0.0229(7)
	C11	0.1587(4)	0.2908(3)	-0.01565(13)	0.0234(7)
	C12	0.3373(4)	0.1893(3)	-0.03802(14)	0.0273(7)
10	C13	0.4610(4)	0.2492(3)	-0.10195(14)	0.0282(8)
	C14	0.0194(4)	0.2315(2)	0.04337(12)	0.0232(7)
	C16	-0.1423(4)	0.0948(3)	0.14017(13)	0.0261(7)
	C17	-0.2532(4)	0.2142(2)	0.11896(12)	0.0228(6)
	C19	-0.4565(4)	0.2613(2)	0.15104(12)	0.0230(6)
15	C22	-0.7599(4)	0.2817(3)	0.22422(13)	0.0257(7)
	C23	-0.5472(4)	0.1960(3)	0.21839(14)	0.0266(7)
	C24	-0.7990(4)	0.3514(2)	0.28886(12)	0.0239(6)
	C25	-0.9766(4)	0.3342(2)	0.33245(13)	0.0273(7)
	C26	-1.0239(4)	0.4035(3)	0.38979(14)	0.0350(8)
20	C27	-0.8830(5)	0.4950(3)	0.40448(14)	0.0355(8)
	C28	-0.6995(5)	0.5157(3)	0.36317(14)	0.0334(8)
	C29	-0.6646(4)	0.4439(3)	0.30746(13)	0.0271(7)
	C31	0.4699(4)	0.2064(3)	-0.48928(14)	0.0347(8)
	C51	-0.1311(5)	0.0752(3)	-0.31645(17)	0.0377(9)

Tabla 4

Coordenados de hidrógeno y sus desviaciones estándar

25 estimadas para la Forma A polimorfa

5

10

15

20

25

Átomo	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Z</u>	<u>U(eq)</u>
H4	0.106(4)	0.044(3)	-0.4467(14)	0.038(8)
H11	0.232(4)	0.363(3)	-0.0003(13)	0.028(7)
H16	-0.185(4)	0.029(2)	0.1774(13)	0.024(6)
H22	-0.883(4)	0.227(2)	0.2185(12)	0.024(6)
H26	-1.159(4)	0.391(3)	0.4176(14)	0.039(8)
H27	-0.914(4)	0.543(3)	0.4446(15)	0.043(8)
H28	-0.601(4)	0.573(3)	0.3733(15)	0.044(9)
H62	-0.004(4)	0.280(2)	-0.2527(12)	0.025(6)
H71	0.149(4)	0.389(3)	-0.2825(12)	0.024(6)
H91	0.236(4)	0.479(3)	-0.1279(13)	0.035(7)
H92	0.066(4)	0.440(2)	-0.1789(13)	0.027(7)
H101	-0.087(4)	0.419(3)	-0.0644(13)	0.030(7)
H102	-0.066(4)	0.279(2)	-0.0938(12)	0.020(6)
H121	0.442(4)	0.164(2)	0.0000(13)	0.027(7)
H122	0.274(4)	0.108(3)	-0.0494(13)	0.030(7)
H131	0.535(4)	0.331(3)	-0.0894(14)	0.037(7)
H132	0.566(3)	0.184(2)	-0.1181(11)	0.013(5)
H231	-0.451(4)	0.201(2)	0.2570(13)	0.025(7)
H232	-0.570(4)	0.098(3)	0.2172(13)	0.031(7)
H51A	-0.098(5)	0.037(3)	-0.2691(17)	0.051(9)
H51B	-0.245(5)	0.143(3)	-0.3110(15)	0.054(9)
H51C	-0.179(5)	0.005(3)	-0.3431(17)	0.059(10)

Ejemplo de caracterización 3

Experimentos de calorimetría de barrido diferencial

La calorimetría de barrido diferencial se realizó en un Calorímetro de barrido diferencial Thermal Analysis Q2000.

5 Se colocó una muestra (2.3 mg) en una cazuela de aluminio DSC. Las células de muestra fueron calentadas bajo una purga de nitrógeno a 10 °C/minuto. Se usó metal indio como estándar de calibración.

Se observó que la curva DSC para la Forma A polimorfa
10 del Compuesto 1 exhibía un fuerte endotermo, confirmado como el derretimiento mediante un microscopio, con una temperatura inicial de 120 °C (máximo señalado 127 °C). El calor de fusión se determinó en 63 J/g.

Se observó que la curva DSC para la Forma B polimorfa
15 del Compuesto 1 exhibía un fuerte endotermo, confirmado como el derretimiento mediante un microscopio, con una temperatura inicial de 144 °C (máximo señalado 148 °C). El calor de fusión se determinó en 82 J/g.

20 Ejemplo de caracterización 4

Los experimentos de estabilidad para las formas sólidas del compuesto 1

Se caracterizó la estabilidad física de la Forma A polimorfa. Las muestras de Forma A mantenidas a 40, 60, y
25 80 °C durante 4 días no fueron modificadas por XRPD. Las

muestras de la Forma A expuestas a 53, 75, y 85 % de humedad relativa a temperatura ambiente (10 días) tampoco se modificaron, según lo determina el XRPD.

Se caracterizó la estabilidad física de la Forma B polimorfa. Las muestras de la Forma B mantenidas a 40 °C y 25 °C durante 4 días no fueron modificadas por XRPD. Las muestras de la Forma B expuestas a 85 % de humedad relativa a temperatura ambiente (10 días) tampoco se modificaron, según lo determina el XRPD.

Se caracterizó la estabilidad física del material amorfo. Las muestras del Compuesto 1 amorfo expuestas a temperaturas elevadas (60, 80 y 100 °C) y humedades (75 y 85 % de humedad relativa) durante 10-12 días permanecieron no modificadas por XRPD. Esto indica que el sólido amorfo es físicamente estable en estas condiciones.

Ejemplo de caracterización 5

Difracción de rayos x de cristal simple para la forma B polimorfa

Se colocó una placa rectangular de la Forma B polimorfa del Compuesto 1 con dimensiones aproximadas de 0.20 x 0.09 x 0.02 mm en una fibra de vidrio en orientación aleatoria. Se realizaron el examen preliminar y la recolección de datos con radiación Mo K α (λ = 0.71073 Å) en un difractómetro Bruker Apex-II CCD equipado con un monocromador plegado de luz

incidente de cristal de grafito. Se realizaron refinamientos en una estación de trabajo por computadora que ejecutaba el programa SHELX97 en un sistema operativo LINUX. Se obtuvieron las constantes celulares y una matriz de orientación para la recolección de datos de 16001 reflexiones en el intervalo $1.63^\circ < \theta < 24.15^\circ$. Los datos fueron integrados usando el programa SAINT. El grupo espacial se determinó mediante el programa XPREP. El grupo espacial se determinó en Pbc_a (núm. 2) en base a las ausencias sistemáticas. Se recolectaron los datos hasta un valor máximo de 2θ de 48.30° , a una temperatura de 173 ± 1 K.

Los parámetros celulares ortorrómbicos y el volumen calculado se determinaron como: $a = 13.434(3)$ Å, $b = 14.661(3)$ Å, $c = 24.237(5)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 4773.5(17)$ Å³. El peso molecular del Compuesto 1 es $539.53 \text{ g mol}^{-1}$. Ancho $Z = 8$ la densidad resultante fue calculada en 1.501 g cm^{-3} . El grupo espacial se determinó en Pbc_a. La estructura de cristal de la Forma B polimorfa adopta un grupo espacial céntrico consistente para una mezcla racémica. Un extremo de la molécula esté desordenado. El Compuesto 1 adopta dos configuraciones moleculares diferentes en este polimorfo (una configuración molecular en 71 % de abundancia y otra en 29 % de abundancia). Los datos de rayos x de cristal simple se detallan en las Tablas 5 y 6. Se debe tener en cuenta que los átomos están numerados de forma diferente que para la Forma A

172

polimorfa (por ejemplo, el centro quiral, en donde se une el anillo isoxazolina con el anillo difluorofenil es C18 en la Forma B y C22 en la Forma A). Las coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y los parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) se detallan y $U(\text{eq})$ se define como un tercio del rastro del tensor U_{ij} ortogonalizado. Las derivaciones estándar estimadas se muestran entre paréntesis.

Tabla 5

10 Las coordenadas atómicas y sus derivaciones estándar
estimadas para la Forma B polimorfa

15

20

25

Átomo	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Z</u>	<u>U(eq)</u>
S(1)	4497(1)	1123(1)	3429(1)	45(1)
O(1)	4707(3)	5575(3)	4272(2)	52(1)
F(1)	6512(3)	8851(2)	5106(2)	68(1)
N(1)	6152(3)	6775(3)	4036(2)	34(1)
C(1)	5888(4)	8118(4)	4318(2)	36(2)
F(2)	6022(3)	9684(2)	4436(1)	64(1)
N(2)	6265(3)	7323(3)	4485(2)	34(1)
C(2)	5540(4)	8080(4)	3775(2)	37(1)
F(3)	4960(3)	8975(2)	4944(2)	71(1)
N(3)	5673(3)	4324(3)	4220(2)	40(1)
C(3)	5711(4)	7204(4)	3604(2)	36(1)
N(4)	6402(3)	1167(3)	3370(2)	37(1)

5

10

15

20

25

C(4)	5840(5)	8899(4)	4695(3)	47(2)
N(5)	7714(4)	-85(3)	2816(2)	57(2)
C(5)	5497(5)	6720(4)	3078(2)	53(2)
C(6)	6429(4)	5818(3)	4073(2)	39(2)
C(7)	5518(4)	5224(4)	4200(2)	36(1)
C(8)	6633(4)	3874(4)	4154(2)	44(2)
C(9)	6529(4)	3061(3)	3759(2)	38(2)
C(10)	5748(4)	2392(3)	3965(2)	33(1)
C(11)	4759(4)	2905(4)	4046(2)	41(2)
C(12)	4898(4)	3719(4)	4427(2)	42(2)
C(13)	5651(4)	1587(3)	3591(2)	34(1)
C(14)	6073(4)	443(4)	3044(2)	39(2)
C(15)	5070(4)	328(4)	3032(2)	40(2)
C(16)	6758(4)	-148(5)	2759(2)	55(2)
O(2)	8210(3)	-832(3)	2529(2)	31(1)
C(17)	6468(5)	-985(5)	2423(3)	41(2)
C(18)	7448(5)	-1473(5)	2325(3)	35(2)
C(19)	7691(6)	-1711(6)	1742(3)	27(2)
C(20)	7695(6)	-1087(5)	1315(3)	32(2)
C(21)	7878(8)	-1279(8)	777(5)	54(3)
C(22)	8032(7)	-2083(8)	631(4)	56(3)
C(23)	8080(8)	-2831(8)	992(4)	46(3)
C(24)	7899(6)	-2598(7)	1563(3)	37(2)
F(4)	7507(3)	-199(3)	1453(2)	50(2)

5

10

F(5)	7894(3)	-3249(3)	1975(2)	55(2)
O(2')	8096(9)	-369(10)	2270(6)	51(4)
C(17')	6361(10)	-510(12)	2161(7)	25(5)
C(18')	7349(12)	-517(12)	1837(7)	48(6)
C(19')	7621(15)	-1409(10)	1565(6)	29(6)
C(20')	7696(15)	-2233(12)	1832(7)	37(6)
C(21')	7952(15)	-3081(13)	1631(9)	39(6)
C(22')	8094(15)	-3067(12)	1146(8)	24(6)
C(23')	8102(12)	-2381(10)	746(7)	8(4)
C(24')	7820(20)	-1482(13)	992(8)	69(10)
F(4')	7558(10)	-2236(10)	2390(5)	79(5)
F(5')	7714(10)	-679(10)	714(5)	77(5)

15 Tabla 6

Coordenadas de hidrógeno para la Forma B polimorfa

20

25

<u>Átomo</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Z</u>	<u>U(eq)</u>
H(2A)	5252	8550	3573	45
H(5A)	6109	6499	2922	80
H(5B)	5185	7132	2824	80
H(5C)	5061	6214	3149	80
H(6A)	6922	5740	4361	47
H(6B)	6724	5625	3727	47
H(8A)	6870	3664	4509	53

5

10

15

20

H(8B)	7114	4304	4007	53
H(9A)	6343	3280	3396	46
H(9B)	7165	2752	3727	46
H(10A)	5964	2169	4327	39
H(11A)	4514	3113	3691	49
H(11B)	4268	2494	4202	49
H(12A)	4276	4052	4456	50
H(12B)	5077	3506	4793	50
H(15A)	4742	-124	2833	49
H(17A)	6010	-1369	2627	49
H(17B)	6161	-810	2077	49
H(18A)	7466	-2028	2550	42
H(21A)	7889	-812	517	65
H(22A)	8121	-2195	256	67
H(23A)	8216	-3422	875	55
H(17C)	6071	-1114	2186	29
H(17D)	5881	-94	1999	29
H(18B)	7363	-19	1568	58
H(21B)	8006	-3601	1848	47
H(22B)	8230	-3641	1002	29
H(23B)	8260	-2472	377	9

Ejemplo de caracterización 6

Experimentos de estabilidad relativa para la forma A y forma B polimorfas

La estabilidad relativa de las Formas A y B polimórficas del Compuesto **1** se caracterizó con calorimetría de barrido diferencial y un experimento de interconversión competitiva. Las transiciones de fases de sólidos pueden ser termodinámicamente reversibles o irreversibles. Los polimorfos cristalinos que se transforman de forma inversa a una temperatura de transición específica (T_{tr}) son denominados polimorfos enantiotrópicos. Los polimorfos cristalinos no son interconvertibles, el sistema es monotrópico (es decir, un polimorfo es termodinámicamente estable relativo al otro durante todo el intervalo de temperatura hasta el derretimiento). La relación entre las formas puede determinarse mediante la aplicación del calor de la regla de fusión (Burger, A.; Ramberger, R. *Mikrochim. Acta [Wein]*, **1979** II, 259-271). La regla establece que si la forma de derretimiento más alta tiene el menor calor de fusión, entonces las dos formas son enantiotrópicas. De lo contrario, son monotrópicas. En base a esta regla, los datos DSC (medidos en el Ejemplo de caracterización 3) muestran que la Forma A polimorfa ($mp \sim 120\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta H_f = 64\text{ J/g}$) y la Forma B polimorfa ($mp \sim 144\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta H_f = 82\text{ J/g}$) están monotropicalmente relacionadas. Más específicamente, la Forma B polimorfa es la forma más estable en todo el intervalo de temperatura hasta el derretimiento.

Para respaldar esta conclusión, se realizó un experimento de interconversión competitiva entre las Formas A y B polimorfas en etanol a temperatura ambiente. Se agregaron cantidades equivalentes de las Formas A y B al etanol saturado y se revolvió la suspensión continuamente durante 4 días. Los sólidos fueron recuperados mediante filtración por vacío e identificados como Forma B polimorfa por XRPD. Esto indica que la Forma B polimorfa es más estable que la Forma A polimorfa bajo estas condiciones, consistente con la predicción a partir de los datos DSC para las Formas A y B polimorfas.

Ejemplo de caracterización 7

Experimento de calorimetría de barrido diferencial modulada

La calorimetría de barrido diferencial modulada fue realizada en un calorímetro de barrido diferencial TA Instruments 2920 equipado con un sistema de refrigeración (RCS). El Compuesto 1 (4.4 mg) fue colocado en una placa de aluminio DSC. Se calibraron las mediciones de la temperatura y la capacidad del calor usando metal indio y zafiro como estándares de calibración, respectivamente. La temperatura de transición de gas fue determinada en aproximadamente 68 °C desde la media altura/inflección del cambio de etapa en el flujo de calor reversible versus la curva de temperatura.

Formulación/uso

Una forma sólida del Compuesto 1 se usará, generalmente, como un ingrediente activo fúngico en una composición, es decir una formulación, con al menos un componente adicional
5 seleccionado del grupo que consiste de surfactantes, diluyentes sólidos y portadores líquidos (es decir, fluidos líquidos que transportan ingredientes activos y posiblemente otros ingredientes, también denominados diluyentes líquidos). Los ingredientes de la formulación o composición se
10 seleccionan de acuerdo con las propiedades físicas del ingrediente activo, el modo de aplicación y factores ambientales, tales como tipo de suelo, humedad y temperatura.

Las formulaciones útiles de ingredientes activos fúngicos incluyen, generalmente, composiciones líquidas y
15 sólidas. Las composiciones líquidas incluyen soluciones (por ejemplo, concentrados emulsificables), emulsiones (que incluyen microemulsiones), dispersiones y suspensiones, y combinaciones de estas formas (por ejemplo, suspoemulsiones). El término "suspensión" se refiere particularmente a una
20 dispersión de partículas que han sido estabilizadas mediante la adición de un aditivo químico para minimizar o detener la sedimentación de un ingrediente activo. En una dispersión o suspensión de partículas (por ejemplo, concentrado de suspensión acuosa y formulaciones de dispersión de aceite),
25 un portador líquido forma una fase líquida continua en las

que las partículas (por ejemplo, de una forma sólida del Compuesto 1) están dispersas o suspendidas. En una composición que combina una suspensión o dispersión de partículas con una emulsión que contiene un segundo líquido (inmiscible) (por ejemplo, una formulación suspoemulsión), un portador líquido forma una fase líquida continua en la que no solo se encuentran suspendidas las partículas sino también que las gotas (es decir, la fase líquida no continua) del segundo líquido están emulsificadas.

10 Las dispersiones y suspensiones pueden ser acuosas (es decir, que contienen principalmente agua como el portador líquido) o no acuosas (es decir, que comprenden compuestos orgánicos inmiscibles en agua, denominados comúnmente "aceites", como el portador líquido) de acuerdo con la naturaleza del portador líquido que forma la fase líquida continua. Los tipos generales de composiciones líquidas acuosas incluyen concentrados solubles, concentrados de suspensión, suspensiones en cápsulas, emulsiones concentradas, microemulsiones y suspoemulsiones. Por lo tanto en 20 suspoemulsiones el portador líquido que forma la fase líquida continua es acuoso (es decir, contiene agua como su principal constituyente) y un componente líquido inmiscible en agua se emulsifica en el portador líquido acuoso. Los tipos generales de composiciones líquidas no acuosas incluyen concentrados 25 emulsificables, concentrados microemulsificables, concentrados

dispersables y dispersiones de aceite. Los concentrados de suspensiones contienen partículas dispersas en una fase líquida continua y existen como dispersiones de partículas en la adición al agua. Las suspoemulsiones y las dispersiones de aceite tanto para las dispersiones y emulsiones particuladas 5 que coexisten en la adición al agua, en donde una o más de estas fases pueden contener ingredientes activos. (En las presentes composiciones, las dispersiones particuladas comprenden una forma sólida del Compuesto 1.)

10 Los tipos comunes de composiciones sólidas incluyen polvos, gránulos, comprimidos, globulillos, pastillas, tabletas, películas rellenas (que incluyen recubrimientos para semillas) y similares, que pueden ser dispersables en agua ("que se puede mojar") o solubles en agua. Las películas y 15 recubrimientos formados a partir de líquidos formadores de películas son particularmente útiles para el tratamiento de semillas, además de tener aplicaciones en tipo de formulaciones líquidas y sólidas en general. Los ingredientes activos pueden ser encapsulados (que incluyen 20 microencapsulados) y, además, formados en una suspensión o dispersión líquida o en una formulación sólida para proteger el ingrediente activo o para controlar o retardar la liberación del ingrediente activo en la aplicación al objetivo. Alternativamente, toda la formulación, que incluye

el ingrediente activo, puede ser encapsulada (o "recubierta"). La encapsulación puede controlar o retardar la liberación del ingrediente activo. Las composiciones fuertes pueden prepararse y usarse como intermedios para el uso posterior en la preparación de formulaciones líquidas o sólidas más bajas.

A pesar de que las formas sólidas del Compuesto 1 de acuerdo con la presente invención pueden usarse para preparar soluciones líquidas, concentrados emulsificables y emulsiones al combinarse con un disolvente que disuelve las formas sólidas, las formas sólidas sólo pueden retener su identidad en composiciones formuladas que contienen el Compuesto 1 como un sólido (por ejemplo, partículas). Las composiciones fungicidas de la presente invención, en donde la composición comprende al menos una forma sólida del Compuesto 1 incluyen composiciones líquidas que contienen el Compuesto 1 como un sólido (por ejemplo, dispersiones, suspensiones, suspoemulsiones) y composiciones sólidas del Compuesto 1.

A pesar de que tanto la Forma A polimorfa como la forma sólida amorfa del Compuesto 1 pueden usarse para preparar las composiciones fungicidas de la presente invención, la Forma B polimorfa es especialmente útil para formar composiciones fungicidas, especialmente composiciones líquidas, que tienen una estabilidad física y química excelentes. A pesar de que tanto la Forma A polimorfa como la forma sólida amorfa del Compuesto 1 son relativamente estables cuando se aíslan y se

mantienen cerca de la temperatura ambiente, no obstante son inestables termodinámicamente en relación a la Forma B polimorfa. Por lo tanto, son susceptibles de forma inherente a la conversión a la Forma B polimorfa. Generalmente, el contacto con solventes promueve la conversión de formas cristalinas. Por lo tanto, las composiciones líquidas que comprenden la Forma A polimorfa o la forma sólida amorfa del Compuesto 1 son especialmente vulnerables a la recristalización espontánea a la Forma B polimorfa. Debido a una nucleación mínima y a un crecimiento lento, los cristales de la Forma B polimorfa formados, serán relativamente pocos pero grandes. Esto puede producir una disminución de la eficacia biológica y un aumento de la sedimentación del ingrediente activo, debido a que la actividad biológica alta y la capacidad de suspensión dependen de un tamaño pequeño de partícula del ingrediente activo sólido dispersado en las composiciones líquidas. Usar la Forma B polimorfa para preparar composiciones fungicidas elimina el riesgo de una recristalización posterior de las composiciones. Es importante una composición fungicida de la invención que comprende la Forma B polimorfa.

A pesar de que cualquier forma del Compuesto 1 puede usarse para preparar las composiciones líquidas, donde el Compuesto 1 se disuelve completamente (por ejemplo, soluciones, concentrados emulsificables), la Forma B polimorfa se usa de manera ventajosa para desarrollar recetas de formulaciones de

estos tipos de composiciones líquidas. Consistente con su temperatura de fusión más alta, generalmente, la Forma B polimorfa es menos soluble que la Forma A polimorfa y la forma sólida amorfa del Compuesto 1. Por lo tanto, los tipos y cantidades de solventes que se encontraron como suficientes para disolver la Forma B polimorfa, proporcionarán recetas para formulaciones estables, mientras que los tipos y cantidades de solventes que se encontraron como suficientes para disolver completamente la Forma A polimorfa, o la forma sólida amorfa del Compuesto 1 pueden producir una cristalización posterior de la Forma B polimorfa de la composición. Después de que se determina que los tipos y cantidades de solventes son suficientes para la solubilidad de la Forma B polimorfa, entonces, cualquier forma del Compuesto 1 puede usarse para producir la composición. Otras formas del Compuesto 1 pueden producirse con menos costo que la Forma B polimorfa y, por lo tanto, se prefieren para fabricar las composiciones en las cuales se disuelve el Compuesto 1.

Las formulaciones líquidas y sólidas que comprenden, por lo menos una forma sólida del Compuesto 1, generalmente, contendrán cantidades efectivas del ingrediente activo, diluyente sólido o portador líquido y surfactante, dentro de los siguientes intervalos aproximados, que agregan hasta 100 por ciento en peso. Los intervalos generales de las cantidades del ingrediente activo (es decir, una forma

sólida del Compuesto 1 y, opcionalmente, otros ingredientes activos), diluyente y componentes surfactantes en la presente composición, que comprenden por lo menos una forma sólida del Compuesto 1 son los siguientes:

5		Porcentaje en peso		
		<u>Ingrediente</u>		
		<u>activo</u>	<u>Diluyente</u>	<u>Surfactante</u>
	Gránulos	0.001-90	0-99.999	0-25
	dispersables en			
10	agua, tabletas y			
	polvos			
	Dispersiones	1-60	40-99	0-50
	oleosas,			
	suspensiones acuosas			
15	Polvos	1-25	70-99	0-5
	Gránulos y	0.001-95	5-99.999	0-20
	microesferas			
	Composiciones de	90-99	0-10	0-10
	alta resistencia			

20

Los diluyentes sólidos incluyen, por ejemplo, arcillas modificadas de forma tradicional y orgánica, tales como bentonita, montmorillonita, atapulguita y caolín, yeso, celulosa, dióxido de titanio, óxido de cinc, almidón,

25 dextrina, azúcares (por ejemplo, lactosa, sucrosa), sílice,

talco, mica, tierra de diatomeas, urea, carbonato de calcio, carbonato y bicarbonato de sodio y sulfato de sodio. Los diluyentes sólidos típicos se describen en Watkins et al., *Handbook of Insecticide Dust Diluents y Carriers*, 2.º Ed.,
5 Dorland Books, Caldwell, Nueva Jersey.

Los portadores líquidos para la formulación de ingredientes activos agrícolas, generalmente, son líquidos a temperatura ambiente (por ejemplo, 20 °C). Los portadores líquidos incluyen compuestos orgánicos "acuosos" (es decir,
10 agua que contiene opcionalmente compuestos solubles en agua) e "inmiscibles en agua" (por ejemplo, un líquido que contiene compuestos orgánicos inmiscibles en agua y, como máximo, una cantidad insignificante (por ejemplo, no más que aproximadamente 5 % en peso) de agua).

15 El término "portador líquido acuoso", como se usa en la presente, se refiere en particular a un portador líquido que comprende agua como el componente principal (es decir, por lo menos 50 % en peso). Además del agua, un portador líquido acuoso puede contener componentes solubles en agua disueltos,
20 que incluyen solventes miscibles en agua, tales como *N*-alquilpirrolidonas (por ejemplo, *N*-metilpirrolidinona), éteres de mono y di-alquilo de glicoles y poliglicoles (por ejemplo, éteres de monometilo de mono-, di- y tri-propilenglicol), etilenglicol, trietilenglicol, propilenglicol,

dipropilenglicol, polipropilenglicol, carbonato de propileno, glicerina, alcoholes, que pueden ser lineales, ramificados, saturados o insaturados (por ejemplo, metanol, etanol, *n*-propanol, alcohol isopropílico) y sulfóxido de dimetilo.

5 El término "portador líquido inmiscible en agua", como se usa en la presente, se refiere especialmente a un portador líquido que comprende uno o más compuestos orgánicos inmiscibles en agua, en una cantidad total de por lo menos aproximadamente 50 %, más generalmente, por lo menos
10 aproximadamente 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % del portador en peso. En este contexto, compuesto orgánico se refiere a moléculas que contienen carbono, así como otros átomos. Uno o más compuestos orgánicos inmiscibles en agua que forman portadores líquidos inmiscibles en agua para la presente
15 invención, son, generalmente, solubles en agua hasta un punto menor que aproximadamente 0.1 %, o menor que aproximadamente 0.01 %, o menor que aproximadamente 0.001 % en peso a 20 °C. A menudo los compuestos orgánicos líquidos inmiscibles en agua son descritos como "aceites". Ejemplos de compuestos orgánicos
20 inmiscibles en agua adecuados como portadores líquidos inmiscibles en agua para composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limita a: aceites minerales, también conocidos como petrolato líquido, parafina líquida, aceite de parafina, parafinas normales, isoparafinas y aceite

parafínico, compuesto por una mezcla de hidrocarburos líquidos de cadena larga obtenidos del petróleo. Los aceites minerales están disponibles comercialmente de fuentes múltiples, como un aceite mineral puro o mezclas de aceites minerales con emulsionantes, por ejemplo, Isopar® H (Deutsche Exxon Chemicals) o Suremix® (DuPont, Estados Unidos).

También útiles como compuestos orgánicos inmiscibles en agua adecuados como portadores líquidos inmiscibles en agua para las composiciones de la presente invención son los aceites de origen vegetal y animal. Generalmente, estos aceites se obtienen por presión o extracción con solvente de la semilla de la planta (por ejemplo, aceites de oliva, ricino, linaza, sésamo, maíz, maní, girasol, semilla de uva, cártamo, semilla de algodón, frijol de soya, semilla de colza, coco y almendra de palma) y el fraccionamiento de grasas de origen animal (por ejemplo, sebo vacuno, sebo porcino, grasa, aceite de hígado de bacalao, aceite de pescado). Estos aceites comprenden principalmente glicéridos de ácidos grasos, es decir, ésteres de glicerol de ácidos grasos saturados e insaturados (generalmente, C₆-C₂₂). Los ácidos grasos alquilados (por ejemplo, metilado, etilado, butilado) obtenido mediante transesterificación de ésteres de glicerol de origen vegetal y animal, que incluyen productos de grado más alto que han sido aún más purificados por destilación, están disponibles comercialmente y también son útiles como portadores líquidos

inmiscibles en agua para las presentes composiciones. Los ésteres de ácidos grasos de alcanoles C_1-C_4 (es decir, ácidos grasos esterificados con alcanoles C_1-C_4 en lugar de glicerol) tienen menores viscosidades que los aceites de semillas.

5 Generalmente, las porciones de ácidos grasos de estos ésteres consisten de una porción de carboxilato unida a la cadena de hidrocarburos, que puede ser ramificada o sin ramificar. La última es más típica de ésteres de origen vegetal o animal. Son importantes en particular los ésteres de ácidos grasos que son

10 ácidos grasos esterificados con alcanoles de C_1-C_2 (alquilésteres más bajos de ésteres grasos) por motivos que incluyen propiedades físicas favorables, disponibilidad comercial y costo. Los ésteres alcohol de ácidos grasos de una composición de la presente invención también pueden derivarse

15 de una mezcla de alcoholes (por ejemplo, metanol y etanol).

La cadena de hidrocarburos de ésteres de ácidos grasos comercialmente disponibles, puede ser saturada o insaturada, con el grado de insaturación, generalmente, no mayor que 1 o 2 uniones dobles de carbono-carbono. Los ésteres de ácidos

20 grasos formados a partir de ácidos grasos que contienen números pares e impares de carbono en la cadena de hidrocarburos, son útiles en las composiciones de la presente invención. A pesar de que las composiciones de la presente invención pueden incluir ésteres de ácidos grasos

25 de cadena corta (C_4-C_6), se prefieren mezclas con ésteres de

ácidos grasos de cadena más larga (C_{10} - C_{22}) y son útiles para controlar la polaridad y volatilidad de la composición, la solubilidad del ingrediente activo en el portador líquido inmiscible en agua y la solubilidad del portador líquido inmiscible en agua y otros portadores líquidos acuosos de la presente invención (por ejemplo, la fase líquida continua de una suspoemulsión). Son importantes los ácidos grasos obtenidos de fuentes naturales que, generalmente, contienen un número par de átomos de carbono (C_{10} - C_{22}) y ésteres de alcanol de estos ácidos grasos por motivos de disponibilidad comercial y costo. Los (C_{10} - C_{22}) ésteres de ácidos grasos con un número par de átomos incluyen: ácido erúcico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oléico, ácido linoléico y ácido linolénico.

Las composiciones de ácidos grasos comercialmente disponibles, obtenidas a partir de orígenes naturales (por ejemplo, aceites de semillas), generalmente, consisten de ácidos grasos que tienen un intervalo de longitudes de cadena y diferentes grados de insaturación. Estas mezclas pueden ser útiles en las composiciones de la presente invención sin necesidad de separar primero los ésteres de ácidos grasos. Es importante una composición líquida de la invención, donde el portador líquido comprende metilésteres de ácidos grasos derivados de aceites de semillas de girasol, frijol de soya, algodón o linaza, o semilla de

colza y, en especial, semilla de colza (por ejemplo, metilcanolato) o soya (por ejemplo, metilsoyato).

Los ésteres de ácidos grasos de alcanoles y los métodos para su preparación son muy conocidos en la técnica. Por ejemplo, "biodiesel" comprende, generalmente, ésteres de ácidos grasos de etanol o, más comúnmente, metanol. Se usan dos rutas principales para preparar ésteres alcanol de ácidos grasos, que son la transesterificación que comienza con otro éster de ácido graso (a menudo, un éster de origen natural con glicerol) y la esterificación directa que comienza con el ácido graso. Se conocen una variedad de métodos para estas rutas. Por ejemplo, la esterificación directa se puede llevar a cabo al poner en contacto un ácido graso con un alcanol en presencia de un catalizador de ácido fuerte, tal como el ácido sulfúrico. La transesterificación se puede llevar a cabo al poner en contacto un éster de ácido graso inicial con alcohol en presencia de un catalizador de ácido fuerte, tal como el ácido sulfúrico, pero más comúnmente, una base fuerte, tal como el hidróxido de sodio.

También útiles como portadores líquidos inmiscibles en agua para las composiciones líquidas de la presente invención son los ésteres de ácidos grasos alcoxilados, que incluyen glicéridos de ácidos grasos alcoxilados. Además de la utilidad como portadores líquidos, los ésteres de ácidos grasos alcoxilados también son útiles como surfactantes y pueden

autoemulsionarse. Los triglicéridos polialcoxilados (también conocidos como triglicéridos alcoxilados, glicéridos de ácidos grasos alcoxilados y poliglicéridos de ácidos grasos alcoxilados) a menudo son considerados como surfactantes

5 "seminaturales", ya que, generalmente, están fabricados a partir de la alcoxilación (por ejemplo, etoxilación o propoxilación) de ésteres de glicerol de ácidos grasos (es decir, ésteres de ácidos grasos de glicerol) de origen natural, tales como aceites vegetales (muchos de los cuales también se

10 llaman aceites de semillas). Alcoxilación se refiere a la inserción de unidades de oxietileno que tienen la fórmula " $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{-}$ ", que puede ser sustituida opcionalmente, con alquilo (es decir, unidades de alcoxilo) en moléculas de éster. Los términos más específicos de "etoxilación" y "propoxilación" se

15 refieren, respectivamente, a la inserción de unidades de oxietileno y unidades de oxipropileno (es decir, oxietileno sustituido con metilo). Generalmente, así se reconoce que los triglicéridos polialcoxilados comprenden unidades de oxietileno, opcionalmente, sustituidas con alquilo,

20 interpuestas entre cadena principal del glicerol y los ésteres sustituyentes derivados de ácidos grasos. Más específicamente, los triglicéridos polietoxilados comprenden unidades de oxietileno no sustituidas. En una molécula de triglicérido polialcoxilado, las cadenas de unidades de oxietileno

opcionalmente sustituidas con alquilo se interponen entre la cadena principal del glicerol y uno o más de los tres ésteres sustituyentes derivados de ácidos grasos. Generalmente, los triglicéridos polialcoxilados contienen de aproximadamente 3 a 5 aproximadamente 100, más generalmente, de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 y, más generalmente, de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 unidades derivadas de uno o más óxidos de alquilenos, tal como óxido de etileno u óxido de propileno. Generalmente, las unidades se derivan de óxido de etileno, 10 óxido de propileno o combinaciones de éstos y, más generalmente, las unidades son derivados de óxido de etileno.

En un método, los ésteres de ácidos grasos de glicerol (por ejemplo, aceites vegetales) son polietoxilados en un proceso que, generalmente, involucra un calentamiento con una 15 cantidad catalítica de un hidróxido o alcóxido de metal alcalino, opcionalmente, una cantidad catalítica de un alcohol (por ejemplo, glicerol) y una cantidad de óxido de etileno, que depende del grado de etoxilación deseada. Estas condiciones aparentemente etoxilan las porciones de alcohol con base de 20 glicerol con óxido de etileno para formar especies etoxiladas (que, generalmente, comprenden unidades múltiples derivadas de óxido de etileno en una cadena), que condensan en el extremo terminal de la cadena derivada del óxido de etileno con porciones carboxílicas para formar enlaces de éster (por 25 ejemplo, mediante una transesterificación catalizada por base),

así liberando más porciones de alcohol con base de glicerol, que entonces son etoxiladas y condensadas con porciones carboxílicas para formar ésteres. La etoxilación continúa hasta que se consume la cantidad de óxido de etileno agregada. Bajo estas condiciones, también se pueden etoxilar grupos hidroxilos en cadenas alquilo o alquenilo de un ácido carboxílico (por ejemplo, ácido ricinoléico en aceite de ricino). La preparación de ésteres de ácidos grasos etoxilados (que incluyen triglicéridos polietoxilados) con este método, se describen en la patente de Gran Bretaña núm. 1,050,497 y la patente de los Estados Unidos núm. 6,103,770. A pesar de que este método es útil para preparar el componente de triglicérido polialcoxilado para la presente composición, la alcoxilación de ésteres grasos usando hidróxidos o alcóxidos metálicos puede dejar una porción significativa de los ésteres grasos sin alcoxilar, como informa Cox y Werasooriya, *Journal of the American Oil Chemists' Society* **1997**, 74(7), 847-859. Además, dependiendo de las condiciones de la reacción, se pueden formar cantidades significativas de impurezas de ácidos grasos alcoxilados (también conocidos como alcoxilato de ácidos grasos).

En una modalidad de la presente composición, se minimiza la cantidad de triglicéridos sin modificar (por ejemplo, sin alcoxilar). Para esta modalidad, el componente de triglicérido polialcoxilado en el portador líquido se prepara mediante procesos que minimizan los triglicéridos residuales

sin modificar. Un proceso de etoxilación que minimiza los triglicéridos residuales sin modificar, involucra el calentamiento de los ésteres de ácidos grasos de glicerol (es decir, triglicéridos) con óxido de etileno, en presencia de
5 un catalizador heterogéneo de hidrocalcita calcinado o hidrofobizado (por ejemplo, ácido graso modificado), como se describe en la patente de los Estados Unidos núm. 5,292,910 y la publicación de la patente PCT WO 90/13533, especialmente en presencia de un cocatalizador (por ejemplo, hidróxido de
10 litio, sales de metal alcalinotérreo, sales de estaño) como se describe en la patente de los Estados Unidos núm. 6,008,392. La etoxilación que utiliza un catalizador heterogéneo de hidrocalcita calcinado o hidrofobizado, también minimiza la formación de impurezas de ácidos grasos
15 alcoxilados (por ejemplo, etoxilados). Cox y Werasooriya, *Journal of the American Oil Chemists' Society* **1997**, 74(7), 847-859 describe otro proceso de etoxilación que minimiza los triglicéridos residuales sin modificar, usando un catalizador alcoxi-etoxilato de calcio y aluminio, preparado como se
20 describe en patente de los Estados Unidos núm. 4,775,653.

En cada uno de los procesos de alcoxilación descritos anteriormente, los glicerol ésteres de ácidos grasos pueden propoxilar sustituyendo el óxido de propileno por todo o parte del óxido de etileno en los procedimientos de
25 alcoxilación. Además, los ésteres de ácidos grasos de

glicerol pueden alcoxilarse usando otros óxidos de alquileo (por ejemplo, óxido de butileno).

Ejemplos de compuestos orgánicos adicionales que son útiles como portadores líquidos en la composición de la presente invención incluyen: hidrocarburos aromáticos, alifáticos desaromatizados, alquilobencenos, alquilonaftalenos, cetonas (por ejemplo, ciclohexanona, 2-heptanona, isoforona y 4-hidroxi-4-metil-2-pentanona), ésteres (por ejemplo, acetato de isoamilo, hexilacetato, heptilacetato, octilacetato, nonilacetato, tridecilacetato e isobornilacetato, que incluyen ésteres de glicerol (por ejemplo triacetato de glicerol) y ésteres, tales como ésteres de lactato alquilado, ésteres dibásicos de γ -butirolactona), alcoholes, que pueden ser lineal, ramificado, o insaturado, (por ejemplo, *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) y limoneno. Portadores líquidos adicionales se describen en Marsden, *Solvents Guide*, 2ª Ed., Interscience, Nueva York, 1950.

Como ya se mencionó, las composiciones de suspoemulsión comprenden una fase líquida continua formada por un portador líquido acuoso en el cual se dispersan o suspenden partículas (por ejemplo, de una forma sólida de los Compuestos 1) y

además, se emulsiona un componente líquido inmiscible en agua en el portador acuoso. El término "componente líquido inmiscible en agua", como se usa en la presente, se refiere especialmente a un líquido inmiscible en agua que comprende uno o más compuestos orgánicos inmiscibles en agua, en una cantidad total de por lo menos aproximadamente 50 %, más generalmente, por lo menos aproximadamente 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % del portador en peso. El o los compuestos orgánicos inmiscibles en agua que conforman el componente líquido inmiscible en agua (por ejemplo, formulaciones de suspoemulsión) son, generalmente, solubles en agua en un grado menor que aproximadamente 1 %, o menor que aproximadamente 0.1 %, o menor que aproximadamente 0.01 % en peso a 20 °C. Especialmente útiles para las composiciones de suspoemulsión de la presente invención, son los componentes líquidos inmiscibles en agua que comprenden, por lo menos, una sustancia seleccionado del grupo formado por ésteres de glicerol de ácidos grasos (por ejemplo, aceites de origen vegetal y animal), alquilésteres más bajos de ácidos grasos (llamados, de forma alternativa, ésteres de ácidos grasos de alcoholes más bajos) y aceites minerales. Estos compuestos orgánicos inmiscibles en agua (sustancias) ya se han descrito en la descripción anterior de los portadores líquidos inmiscibles en agua.

Las composiciones sólidas y líquidas de la presente invención a menudo incluyen uno o más surfactantes. "Surfactante" es una abreviatura para agente activo de superficie, que refleja la tendencia de absorber en las superficies e interfaces. Generalmente, las moléculas del surfactante consisten de por lo menos dos partes, una que es soluble en un solvente específico, o mezcla de solventes (liofílico) y uno que es insoluble (liofóbico). Cuando el solvente es agua, las porciones insoluble en agua y soluble en agua del surfactante, se las menciona como las porciones hidrofóbica e hidrofílica, respectivamente. La porción hidrofóbica o no polar es, generalmente, aceite o soluble en solvente. La porción polar, o grupo "principal", generalmente, confiere un grado de solubilidad en agua al surfactante y puede ser iónico o no iónico. El tamaño relativo de los grupos hidrofóbico e hidrofílico, en gran parte, determina las propiedades activas de superficie del surfactante.

Considerando el tipo y número de grupos funcionales disponibles para formar la porción hidrofílica de una molécula de surfactante, los surfactantes a menudo se clasifican como no iónico, aniónico o catiónico. Los surfactantes no iónicos tienen un grupo o grupos funcionales polares que no ionizan en contacto con agua. Los surfactantes no iónicos útiles para las presentes composiciones incluyen,

pero no se limitan a: alcoholes lineales y ramificados, alquilofenoles, ácidos grasos, glicoles, aminas, u otros compuestos y los productos resultantes de su alcoxilación (por ejemplo, etoxilaciones, propoxilación), que incluyen

5 productos basados en alcoholes naturales y sintéticos y mezclas de éstos; alquilopolisacáridos; aminoetoxilatos, alcanolamidas y alcanolamidas etoxiladas; triglicéridos alcoxilados (por ejemplo, aceites etoxilados de frijol de soya, ricino y semilla de calza); alcoxilatos de alquilofenol

10 (por ejemplo, etoxilatos de octilfenol, etoxilatos de nonilfenol, etoxilatos de dinonilfenol y etoxilatos de dodecilfenol preparados de fenoles y óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o mezclas de éstos);

15 polímeros de bloque, de injerto y poliméricos aleatorios preparados de óxido de etileno u óxido de propileno y polímeros de bloque inverso, donde los bloques terminales se preparan de óxido de propileno; copolímeros de acrílico, acrilato/metacrilato y de injerto de acrílico/estireno, que, opcionalmente, contienen polioxietileno o polioxipropileno;

20 ácidos grasos etoxilados y/o aceites (por ejemplo, metilésteres etoxilados); tristirilfenoles etoxilados, (por ejemplo, aquellos preparados de óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o mezclas de éstos); ésteres de ácidos grasos, ésteres de glicerol, derivados con base de

25 lanolina, ésteres de sorbitán y sorbitol y sus alcoxilatos

correspondientes (por ejemplo, ésteres de ácidos grasos de sorbitán polietoxilado, ésteres de ácidos grasos de sorbitol polietoxilado y polietoxilados glicerol ésteres de ácidos grasos y otros derivados del sorbitán, tales como ésteres de sorbitán); copolímeros de bloque de óxido de polialquileno; copolímeros de polietilenglicol; resinas de peg alquido (polietilenglicol), polímeros de injerto o peine y polímeros estrella; copolímeros de injerto de metilmetacrilato; metilmetacrilatos de butilo e isobutilo; acrilato de etileno; anhídrido de etileno/maléico; copolímeros de acetato de etilenvinilo y similares; polietilenglicoles (pegs); ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos; surfactantes con base de silicona; y derivados del azúcar, tales como ésteres de sucrosa, alquilopoliglicosidas donde el número de unidades de glucosa (u otras unidades de azúcar) se refiere al grado de polimerización (D.P., por sus siglas en inglés), puede estar en el intervalo de 1 a 3 y las unidades alquilo pueden estar en el intervalo de C₆ a C₁₄ (consulte *Pure and Applied Chemistry* 72, 1255-1264), y polisacáridos de alquilo.

20 Los surfactantes no iónicos a menudo involucran una alcoxilación, tal como etoxilación o propoxilación. Como se conoce bien en la técnica, el término "etoxilación" y "propoxilación" se refiere al proceso que produce la formación o apéndice de cadenas que comprenden una o más unidades de

oxietileno ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$) u oxipropileno ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) formadas por la reacción del óxido de etileno o de propileno con grupos hidroxilos presentes en la química objetivo, que produce su esterificación, por ejemplo la conversión del alquilfenol en
5 etoxilato de alquilfenol. Si más de una unidad oxietilénica está presente, generalmente, en cada molécula surfactante, puede incluirse "polioxietileno" en el nombre del surfactante o, alternativamente, se puede incluir un número de POE (polioxietileno) en el nombre para indicar el número promedio
10 de unidades oxietilénicas por molécula.

Los surfactantes aniónicos son moléculas activas de superficie, en las cuales el grupo hidrofílico conectado a la porción lipofílica de la molécula forma un ión negativo (es decir, anión) cuando se coloca en una solución acuosa. Los
15 grupos hidrofílicos que contienen carga que se encuentran comúnmente en los surfactantes aniónicos incluyen: carboxilatos, sulfatos, sulfonatos y fosfatos.

Los surfactantes aniónicos útiles incluyen, pero no se limitan a: ácidos sulfónicos, sulfatos y sulfonatos (por
20 ejemplo, ácidos alquilarilsulfónicos y sus sales), alquilbencenosulfonatos y sus derivados, sulfatos de éter de estirilfenol y sulfonatos de aceites y ácidos grasos, derivados de difenilsulfonato, lignina y derivados de lignina, tales como lignosulfonatos, sulfonatos de olefina, sulfato de
25 éter de estirilfenol, sulfatos y sulfonatos de aceites y

ácidos grasos, sulfatos y sulfonatos de alquifenoles etoxilados, sulfatos de alcoholes, sulfatos de alcoholes etoxilados, sulfonatos de aminas y amidas, tales como *N,N*-alquilotauratos; alcohol carboxilado o etoxilato de alquifenoles, alquifenoles etoxilados, alcoholes, alcoholes etoxilados, alcohol carboxilado o etoxilato de alquifenoles; derivados de difenilsulfonato; lignina y derivados de lignina, tales como lignosulfonatos; ácidos maléico o succínico o sus anhídridos; sulfonatos de olefina; ésteres de fosfato (por ejemplo, ésteres de fosfato de alcoxilatos de alcohol, ésteres de fosfato de alcoxilatos de alquilofenol y surfactantes poliméricos de fosfato, tales como copolímeros aleatorios, copolímeros de bloque); etoxilatos de estirilfenol; surfactantes con base de proteína; derivados de sarcosina; sulfato de éter de estirilfenol; sulfonatos de benceno, cumeno, tolueno, xileno y dodecil y tridecilmencenos; sulfonatos de naftalenos condensados; sulfonatos de naftaleno y alquilnaftaleno; sulfonatos de petróleo fraccionado; sulfosuccinamatos; y sulfosuccinatos y sus derivados, tales como sales de sulfosuccinato de dialquilo.

Un surfactante catiónico es una molécula activa de superficie en la cual el grupo hidrofílico conectado a la porción lipofílica de la molécula forma un ión positivo (es decir, catión) cuando se coloca en una solución acuosa.

Los surfactantes catiónicos útiles incluyen, pero no se limitan a, amidas y amidas etoxiladas; aminas tales como N-alquil propanodiaminas, tripropilenotriaminas y dipropilenotetraminas y aminas etoxiladas, diaminas etoxiladas y aminas propoxiladas (preparadas a partir de las aminas y óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o mezclas de éstos); sales de amina tales como acetatos de amina y sales de diamina; sales amónicas cuaternarias tales como sales cuaternarias, sales cuaternarias etoxiladas y sales dicuaternarias; y óxidos de amina tales como óxidos de alquildimetilamina y óxidos de bis-(2-hidroxietil)-alquilamina.

Los surfactantes no iónicos, aniónicos y catiónicos y sus usos recomendados se describen en una variedad de referencias publicadas que incluyen *Emulsifiers and Detergents* de McCutcheon, las ediciones anuales americanas 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 y Sons, Nueva York, 1987.

Los surfactantes a menudo se clasifican como agentes de humedecimiento o dispersantes. De forma alternativa, dependiendo del uso previsto, los surfactantes también se clasifican por la medida del equilibrio entre sus grupos

polares y no polares, mediante un valor conocido como el equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB).

Cuando se agregan a agua o a un líquido acuoso, los surfactantes que reducen sustancialmente la tensión superficial del líquido, generalmente, se llaman agentes de humedecimiento, incluso si también pueden funcionar como dispersantes. Los surfactantes que tienen un mínimo efecto sobre la tensión superficial, pero dispersan de manera efectiva las partículas, generalmente, se categorizan como dispersantes. Los dispersantes pueden reducir la tendencia de las partículas sólidas a pegarse entre sí, ya sea en la presente composición antes de la dilución o después de la dilución con agua. Las partículas que se pegan entre sí pueden producir una floculación (es decir, las partículas se pegan entre sí de manera ligera) o coagulación (es decir, partículas que se aglomeran de forma irreversible). Los dispersantes, también llamados agentes de dispersión o componente de dispersión, pueden reducir las fuerzas de atracción entre partículas muy próximas. En la presente descripción y reivindicaciones, la capacidad para dispersar partículas en una fase líquida continua se la llama "una propiedad dispersante". Un componente surfactante (por ejemplo, en las composiciones formuladas) que comprende como constituyente, por lo menos, un dispersante u otro

surfactante que tenga una propiedad dispersante, además de otras propiedades surfactantes, es un componente surfactante que tiene una propiedad dispersante.

En la técnica de formulación se conoce una gran variedad
5 de dispersantes, que incluyen aquellos descritos en *Detergents and Emulsifiers*, las edición anual de McCutcheon, Allured Publ. Corp., Ridgewood, Nueva Jersey, así como en Sisely y Wood, "Encyclopedia of Surface Active Agents", Chemical Publ. Co., Inc., Nueva York, 1964. Ejemplos de dispersantes incluyen
10 lignosulfonatos, condensados de formaldehído de naftalenosulfonatos o alquilonaftalenosulfonatos (por ejemplo, MORWET D425), metilnaftalenosulfonatos condensados (por ejemplo, SUPRAGIL MNS/90), productos de condensación aniónica de alquilfenol, formaldehído y, opcionalmente, sulfito de
15 sodio, sales de poliácidos carboxílicos (por ejemplo, ácidos poliacrílicos), ésteres de fosfato de etoxilatos de tristirilfenol (por ejemplo, SOPROPHOR 3D33), alcoholes alcoxilados (por ejemplo, SYNPERONIC A11), polímeros de bloque de polioxietileno/polioxipropileno (por ejemplo, copolímeros
20 de las series PLURONIC F108, ATLOX 4912, ATLAS G-5000, SYNPERONIC PE), copolímeros de injerto de poliácido con base de óxido de etileno-óxido de propileno, tales como copolímeros de injerto de metilmetacrilato (por ejemplo, ATLOX 4913) y copolímeros de injerto de poli-12-hidroxiácido esteárico, por
25 ejemplo, con polietilenglicol (por ejemplo, ATLOX 4912) y

resinas de polietilenglicol alquido (por ejemplo, ATLOX 4914). Los dispersantes poliméricos, tales como ATLOX 4912, ATLOX 4914 y la sal de amonio de un éter sulfato de estirilfenilo etoxilado, también tienen propiedades emulsionantes débiles
5 que les permiten funcionar como estabilizantes de la emulsión, después de que se forma una suspoemulsión usando un equipo de mezclado de alta energía/alto rozamiento.

Son importantes, particularmente, como clases químicas de dispersantes especialmente útiles para composiciones acuosas
10 (por ejemplo, concentrados de suspensiones acuosas, suspoemulsiones) de la presente invención, son alcoholes alcoxilados, copolímeros de injerto de metilmetacrilato, copolímeros de bloque basado en poli-12-hidroxiácido esteárico y polietilenglicol y copolímeros de bloque de óxido de
15 polietileno-óxido de polipropileno. Las resinas de polietilenglicol alquido, se deben considerar como dispersantes para composiciones no acuosas, porque además de tener una propiedad dispersante, también tienen una propiedad emulsionante significativa, que ayuda a emulsionar el portador
20 inmiscible en agua de las composiciones después de la dilución con agua (por ejemplo, en un tanque de atomización).

Además de su capacidad para humectar superficies y dispersar partículas, los surfactantes también pueden ser útiles como emulsionantes. Una medida del equilibrio entre
25 las porciones polar y no polar de un surfactante, dada por

una cantidad llamada equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB), se ha descubierto que es extremadamente útil para seleccionar surfactantes para usar como emulsionantes. El HLB es una cantidad empírica que se representa mediante una escala
5 donde los materiales menos hidrofílicos tienen los números de HLB más bajos. El aumento del HLB se corresponde con el aumento de la característica hidrofílica. La determinación de HLB se realiza con diferentes técnicas y está disponible de muchas fuentes, que incluyen bibliografía de producto del
10 proveedor del surfactante y textos de surfactantes estándares. Los surfactantes con valores de HLB de aproximadamente <6 son, principalmente insolubles en agua y brindan dispersiones inestables en agua; los surfactantes con valores de HLB de aproximadamente 6-10 forman
15 dispersiones lechosas en agua; los surfactantes con valores de HLB de aproximadamente >10 son solubles y brindan soluciones translúcidas o transparentes en agua.

Generalmente, los surfactantes que son útiles como emulsionantes están en la interfase de aceite-agua, con su
20 porción lipófila inmersa en las gotitas de líquido inmiscibles en agua y su porción hidrófila que penetra la fase acuosa circundante, lo que reduce la tensión superficial. Los emulsionantes (componente emulsionante) pueden prevenir la coalescencia de pequeñas gotas del líquido inmiscible en agua
25 y, así, ayuda a mantener estables las dispersiones de las

pequeñas gotas del líquido inmiscible en agua en la fase acuosa, que son conocidas como emulsiones. Los emulsionantes son especialmente relevantes para las composiciones líquidas de la presente invención que son suspoemulsiones o
5 concentrados de suspensión/dispersión que al diluirse con agua forman suspensiones de partículas de una forma sólida del Compuesto 1 y también una emulsión de pequeñas gotas de líquido que comprenden otros componentes (por ejemplo, adyuvantes, otros ingredientes activos). En la presente
10 descripción y reivindicaciones, la capacidad para emulsionar un líquido en una fase líquida continua se llama "una propiedad emulsionante". Un componente surfactante (por ejemplo, en composiciones formuladas) que comprende como constituyente, por lo menos, un emulsionante u otro
15 surfactante que tiene una propiedad emulsionante, además de otras propiedades surfactantes es un componente surfactante que tiene una propiedad emulsionante.

Son importantes, particularmente, como clases químicas especialmente útiles de emulsionantes para las composiciones
20 líquidas de la presente invención que comprenden un componente líquido inmiscible en agua emulsionado en un portador acuoso (por ejemplo, suspoemulsiones) son sulfonatos de dodecílbenzeno cálcico, sulfatos de tallowamina etoxilados, surfactantes no iónicos etoxilados (por ejemplo, aceite de

ricina etoxilado y tristirilfenoles etoxilados), hexaésteres de ácidos grasos de sorbitol etoxilado, aceite de ricino etoxilado y alquilopoliglicosidas. Son importantes, particularmente, como clases útiles de emulsionantes para 5 composiciones no acuosas que se emulsionan al diluirse con agua (por ejemplo, en un tanque de atomización) son sulfonatos de dodecylbenceno cálcico y mezclas de sulfonatos de dodecylbenceno cálcico con sulfatos de tallowamina etoxilados, surfactantes no iónicos etoxilados (por ejemplo, 10 aceite de ricina etoxilado y tristirilfenoles etoxilados), alquilopoliglicosidas, hexaésteres de ácidos grasos de sorbitol etoxilado y triésteres de ácidos grasos de sorbitán. Las resinas de polietilenglico alquido también son importantes como surfactantes para tales composiciones no acuosas, debido 15 que además de tener una propiedad dispersante, también tienen propiedades emulsionantes significantes y una utilidad como auxiliares de depósito.

También son útiles para las presentes composiciones los surfactantes que se descubrieron útiles como antiespumantes y 20 eliminadores de espuma. Son importantes, en particular como antiespumantes para las composiciones de la presente invención las emulsiones polidimetilsiloxano en agua.

Las composiciones de esta invención también pueden contener auxiliares y aditivos para formulaciones conocidos 25 por los experimentados en la técnica como auxiliares de

formulación (puede considerarse que algunos de éstos pueden funcionar como diluyentes sólidos, diluyentes líquidos o surfactantes). Tales formulaciones auxiliares y aditivos pueden controlar: pH (amortiguador o amortiguador pH),
5 formación de espuma durante el procesamiento (antiespumantes, eliminadores de espuma o componente antiespuma), sedimentación de los ingredientes activos durante el almacenamiento (agentes de suspensión o componente de agente de suspensión), viscosidad (espesantes o mejoradores de
10 viscosidad), crecimiento microbiano en contenedor (antimicrobianos o componente biocida), congelamiento del producto (anticongelantes o componente anticongelante), color (colorantes y pigmentos), desteñido (formadores de película o adhesivos), evaporación (retardantes de evaporación) y otros
15 atributos de la formulación. Los ejemplos de auxiliares y aditivos de formulación incluyen los mencionados en el Volumen 2 de *McCutcheon: Functional Materials*, ediciones anuales norteamericanas e internacionales publicadas por McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner
20 Publishing Co.; y la publicación del PCT núm. WO 03/024222.

Las composiciones líquidas de la presente invención se benefician, especialmente, porque incluyen uno o más agentes de formulación, descritos en la presente como "agentes de suspensión". Los agentes de suspensión incluyen espesantes y

agentes estructurantes. Los espesantes son aditivos orgánicos o inorgánicos, líquidos o sólidos que aumentan la viscosidad de dispersiones acuosas o no acuosas. Los agentes estructurantes imparten estructura a las dispersiones acuosas o no acuosas. Aumentar la viscosidad o estructurar la dispersión, a su vez, “estabiliza” la formulación retardando, minimizando o eliminando la sedimentación del ingrediente activo y/o reduciendo la velocidad y el grado de separación de fase que ocurre durante el almacenamiento. Muchos agentes de suspensión aumentan tanto la viscosidad como la estructura. Una lista extensa de espesantes y sus aplicaciones se puede encontrar en el Volumen 2 de McCutcheon de 2005: *Functional Materials* publicado por MC Publishing Company.

Los agentes de suspensión pueden agregarse a las formulaciones por muchos motivos, por ejemplo, para afectar las propiedades de vertido y dispersión de una formulación. Sin embargo, los dos motivos principales para su uso son inhibir la formación de sedimento y el desarrollo de una cantidad no deseada de separación de fase, que pueden ser percibidos como una señal de mala calidad. Generalmente, la sedimentación y separación de fase ocurre en dispersiones donde la viscosidad es demasiado baja para impedir efectivamente la velocidad de sedimentación del ingrediente activo y/o cuando hay un antagonista o insuficiente interacción entre las partículas de la dispersión (es decir,

ingrediente activo y agentes estructurantes) para formar una red de partículas estabilizada y autoportante. Las composiciones de concentrado de suspensión (SC, por sus siglas en inglés), suspoemulsión (SE) y dispersión de aceite (OD, por sus siglas en inglés) se estabilizan de manera deseable hasta el grado de que sólo se forma una traza de sedimento en la parte inferior del recipiente y no más que aproximadamente 5 por ciento de separación de fase es visible después de 18 meses a dos años de almacenamiento. Sin embargo, dependiendo de la naturaleza del sedimento y la facilidad con que se pueden reconstituir las SC, SE, o OD (por ejemplo, después de invertir el recipiente varias veces), también pueden considerarse aceptables sedimentos hasta varios milímetros y una separación de fase de hasta aproximadamente 20 por ciento.

Generalmente, se incluye a los agentes de suspensión en las composiciones SC, SE y OD y se ha descubierto que muchos son efectivos en concentraciones bajas. Por ejemplo, los polisacáridos pueden espesar la fase acuosa continua de una composición SC o SE, cuando se agrega en una cantidad menor a 0.5 %; cantidades menores que aproximadamente 0.2 % son típicas de productos de calidad comercial que se encuentran actualmente en el mercado.

Los agentes de suspensión forman la clase de materiales conocida como arcillas, arcillas modificadas orgánicamente, sílice y sílice modificado orgánicamente funcionan bien

solos o en combinación con otros componentes en las composiciones de la presente invención. Los términos "arcilla" y "sílice" en la presente invención, se refieren a materiales de origen natural compuestos principalmente de
5 minerales de grano fino que muestran una o ambas características de (1) plasticidad cuando está húmedo o (2) endurecimiento cuando se seca y/o cocina. Sin quedar limitado por una teoría particular, se piensa que las arcillas, arcillas modificadas orgánicamente, sílice y
10 sílice modificado orgánicamente aumentan la viscosidad a través de la formación de una estructura de red suelta que comprende arcillas dispersadas, arcillas modificadas orgánicamente, sílice y partículas de sílice modificado orgánicamente, que se sostienen entre sí mediante una unión
15 de hidrógeno y/o fuerzas electrostáticas de intervalo largo.

Las arcillas se clasifican, a menudo, como parte de uno de tres grupos principales: caolinita, montmorillonita-esmectita, e illita. Las arcillas más "naturales" son mezclas de estos diferentes tipos, junto con otros minerales
20 desgastados. A pesar de que la composición de arcillas puede variar, muchas de sus propiedades son producto de su tamaño de partícula fina, por ejemplo, absorbencia, aglutinación o pegajosidad, una vez humedecidos y secados, plasticidad cuando está húmeda, la capacidad para formar suspensiones coloidales

cuando se dispersan en agua y la tendencia a flocular en agua de diferentes durezas, es decir, de contenido de electrolitos. El amplio intervalo de propiedades únicas las hace útiles en tipos de formulaciones sólidas y líquidas.

5 Las arcillas de bentonita, por ejemplo, son esmectitas formadas principalmente por la alteración de cenizas volcánicas. Se dilatan al ser expuestos a la humedad y tienen la capacidad de absorber agua y otros materiales al entrar en contacto. De forma similar, las arcillas de atapulguita son
10 aluminosilicatos de magnesio cristalinos hidratados de origen natural que producen una estructura de cadena tridimensional que proporciona propiedades de absorción únicas, haciéndolas útiles como diluyentes, aglutinantes y absorbentes en composiciones sólidas, por ejemplo polvos humectantes,
15 gránulos dispersables en agua, gránulos extrudidos.

Las arcillas de bentonita también son fácilmente dispersables en agua y tienen la capacidad para formar suspensiones coloidales cuando se dispersan en agua y la tendencia a flocular en agua dependiendo de su dureza, es
20 decir, del contenido de electrolitos. Estas propiedades hacen que las arcillas de bentonita sean útiles como agentes estructurantes en concentrados de suspensiones acuosas, suspoemulsiones y también en dispersiones oleosas, dependiendo de la polaridad del portador líquido inmiscible en agua.

Las arcillas de atapulguita son aluminosilicatos de magnesio cristalinos hidratados de origen natural que producen una estructura de cadena tridimensional que produce propiedades coloidales únicas en portadores acuosos y portadores líquidos inmiscibles en agua. Estas propiedades hacen que las arcillas de atapulguita sean útiles como agentes estructurantes en concentrados de suspensiones acuosas, suspoemulsiones y dispersiones oleosas.

Las arcillas de bentonita que han sido "modificadas orgánicamente" haciendo reaccionar cationes orgánicos, tales como un amonio cuaternario, con la superficie de la sal sódica de la arcilla de bentonita que también son especialmente adecuadas para usar espesando dispersiones oleosas formando una red estructurada de partículas de bentonita. La reacción cambia la naturaleza de la superficie de las partículas de arcilla de hidrofílica a hidrofóbica (descrito de forma alternativa como oleofílico). Esta funcionalización de la superficie de las partículas de arcilla proporciona a estas arcillas la capacidad de impartir diferentes características reológicas a las formulaciones basadas en solvente o basadas en aceite, a las cuales son adicionadas.

Las arcillas especialmente útiles adecuadas para usar en los concentrados de suspensiones acuosas, composiciones de recubrimiento de semillas con concentrado de suspensión,

suspoemulsiones y dispersiones oleosas de la presente invención, incluyen, pero no se limitan a: arcillas de atapulguita, tales como Attagel® 40 (BASF Corp.) y Attagel® 50 (BASF Corp.). Las arcillas especialmente útiles para usar en
5 las composiciones de dispersión de aceite de la presente invención, también incluyen, pero no se limitan a: bentonitas modificadas orgánicamente, tales como Garamite® 1458 (Southern Clay Products, Inc.), Bentone® 760 (Southern Clay Products, Inc.), Claytone® 40 (Southern Clay Products, Inc.) y
10 Tixogel® EZ100 (Southern Clay Products, Inc.).

El sílice es una sustancia cristalina blanca o incolora que consiste en dióxido de silicio (SiO_2), que se encuentra de manera abundante como cuarzo, arena, sílex, ágata y muchos otros minerales y usados en muchas industrias para fabricar una
15 amplia variedad de materiales, especialmente vidrio y hormigón. Generalmente, las partículas de sílice tienen grupos de silanol (Si-OH) libre en su superficie lo que la hace hidrofílica.

Las composiciones de sílice comercialmente disponibles se fabrican por precipitación, secado por aspersión o hidrólisis
20 por llama de alta temperatura (sílice de arco). La superficie y el tamaño de las partículas de sílice dependen del proceso de fabricación particular. Las variaciones de superficie y de tamaño de las partículas de sílice, a su vez, alteran las propiedades y funcionalidad del sílice que interactúa con los

portadores acuosos y portadores líquidos inmiscibles en agua de la presente invención.

El sílice de arco tiene propiedades más adecuadas para las composiciones de la presente invención. El sílice de arco es hidrofílico debido a los grupos de silanol (Si-OH) libre en la superficie de sus partículas. El sílice de arco también comprende agregados de partículas de submicrones con un área de superficie que excede $100 \text{ m}^2/\text{g}$. El tamaño submicrón de la partícula de, la naturaleza de la superficie y el área de superficie grande del sílice de arco, juntos promueven el desarrollo de una red estructurada y el consecuente aumento en la viscosidad de las composiciones líquidas de la presente invención. Además, se ha descubierto que la naturaleza hidrofílica del sílice de arco se mantiene funcional incluso en composiciones que comprenden portadores líquidos inmiscibles en agua, por ejemplo, dispersiones oleosas, siempre que el portador líquido inmiscible en agua tenga suficiente polaridad para permitir la formación de una estructura de red suelta y el posterior aumento de viscosidad. Tales estructuras de red sueltas se piensa que se producen como resultado de la capacidad de las partículas de sílice de interactuar a través de la unión de hidrógeno y/o fuerzas electrostáticas de intervalo largo.

Mientras que también puede usarse sílice precipitado más grueso o secado por aspersion en las composiciones de la

presente invención, se pueden obtener mejores resultados con el sílice de arco, especialmente cuando se desaglutina mediante prensado en húmedo u otros medios de reducción o trituración de tamaño.

5 Otra ventaja del sílice de arco hidrofílico es que tiene un pH levemente ácido, por ejemplo pH 4-6 para Aerosil® 200 (Evonik Degussa, GmbH), que ayuda a prevenir la degradación química de los fungicidas de base sensible y el crecimiento de cristales que se producen por un aumento inaceptable de la solubilidad de los fungicidas que pueden formularse junto con el Compuesto 1 y cuya solubilidad aumenta a medida que el pH de la composición aumenta, por ejemplo, cimoxanil.

Por estos motivos, se prefiere el sílice de arco como forma de sílice para usar en la preparación de una suspoemulsión, concentrado de suspensión y en composiciones de dispersión de aceite de la presente invención. Un sílice de arco especialmente útil para preparar las composiciones de la presente invención es Aerosil® 200 (Evonik Degussa, GmbH).

El sílice también puede volverse hidrofóbico terminando la cadena de los grupos de silanol libre en la superficie de las partículas con grupos hidrofóbicos, por ejemplo, haciéndolos reaccionar con clorotrimetilsilana, o 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano. Tales tratamientos de superficie producen un "sílices modificados orgánicamente" que son útiles para usar en composiciones donde un portador líquido inmiscible en

agua proporciona la fase líquida continua de la suspensión por ejemplo, composiciones de dispersión de aceite de la presente invención. Un sílice hidrofóbicamente modificado particularmente útil para la preparación de composiciones de la presente invención es Aerosil® R972 (Evonik Degussa, GmbH).

Para obtener una viscosidad y una red estructurada adecuada para estabilizar las composiciones de la presente invención, el uso de un único agente de suspensión puede no ser suficiente, porque se prefiere tanto el aumento de viscosidad como la estructuración de la suspensión o dispersión. Hasta cierto punto, este problema puede superarse en formulaciones que contienen un portador líquido inmiscible en agua mediante la adición de 0.1 a aproximadamente 3 % en peso de por lo menos un solvente prótico, tal como agua, un alcohól C₁-C₁₂ (recto o de cadena) o un glicol C₂-C₃, que "activa" la superficie de una sílice hidrofílico y, así, proporciona suficiente estructura y viscosidad para estabilizar la composición. Sin quedar limitado por una teoría particular, una explicación posible para la activación del sílice hidrofílico mediante la adición de un solvente prótico, es que los solventes próticos transfieren protones (H⁺) a los grupos de superficie de silanol (Si-OH) en el sílice, lo que permite que las partículas de sílice desarrollen una carga, que, a

su vez, extiende el intervalo de fuerzas interactivas entre las partículas de sílice, así aumentando la viscosidad y el alcance de la interacción de las partículas entre sí que produce una red de partículas estructuradas capaces de
5 estabilizar la dispersión.

Es importante una composición líquida de la presente invención que comprende sílice de arco y un solvente prótico seleccionado de agua, metanol, etanol y etilenglicol. Sin embargo, por motivos de costo y seguridad medioambiental, se
10 prefiere el agua en las composiciones de dispersión de aceite donde se añade un solvente prótico.

Otros agentes de suspensión que pueden usarse solos o en combinación para aumentar la viscosidad o impartir estructura, incluye polímeros solubles en el portador
15 líquido. Los polisacáridos de alto peso molecular son agentes de suspensión útiles en las composiciones donde el agua conforma el portador líquido. Los surfactantes incluidos en las composiciones líquidas de la presente invención para promover la dispersión y/o emulsificación, a menudo
20 interactúan de manera cooperativa con agentes de suspensión para reducir la tendencia a la sedimentación de las partículas de formas sólidas del Compuesto 1.

La forma sólida amorfa del Compuesto 1 puede incorporarse en composiciones sólidas (a menudo llamadas "secas") de la
25 presente invención, disolviendo primero el Compuesto 1 en un

solvente, aplicando la solución a un portador sólido y entonces evaporar el solvente. Las formas cristalinas del Compuesto 1 (por ejemplo, formas polimorfas A y B), que incluyen sus mezclas con otros ingredientes activos, generalmente, se incorporan a las composiciones sólidas de la presente invención triturando primero la forma sólida del Compuesto 1 en presencia de un diluyente líquido o seco. Las formulaciones sólidas a menudo se preparan usando procesos de molienda en seco, que producen diámetros promedio de partícula en el intervalo de 2 a 10 μm . Las formulaciones sólidas también pueden prepararse usando procesos de molienda líquidos seguidos de la eliminación del líquido, generalmente agua, usando tecnologías tales como secado por aspersión. Las formulaciones sólidas también pueden prepararse combinando una molienda en seco con la incorporación de agua y/u otros líquido(s) adecuados para formar una pasta adecuada para la extrusión, granulación en cazuela o en lecho fluidizado, u otra técnica de aglomeración, donde el paso de secado es, a menudo pero no siempre, requerido para alcanzar la composición, tamaño, forma y propiedades físicas deseadas de la formulación buscada. Los polvos pueden prepararse mediante mezclado y, generalmente, mediante trituración (tal como con un molino de martillo o un molino con energía fluida). Los gránulos y microesferas pueden prepararse atomizando el material activo sobre portadores granulares preformados o mediante técnicas de aglomeración. Para obtener más información

con respecto a las técnicas de aglomeración, consulte Browning, "Agglomeration", *Chemical Engineering*, Diciembre 4, 1967, páginas 147-48, *Chemical Engineer's Handbook* de Perry, 4ª edición, McGraw-Hill, Nueva York, 1963, páginas 8-57 y
5 siguientes y la patente WO 91/13546. A menudo, también pueden prepararse lechadas acuosas usando técnicas de concentrado de suspensión (consulte, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos núm. 3,060,084), entonces procesando más por secado por aspersión para formar la composición seca, por ejemplo polvo
10 humectante o gránulos dispersables en agua. Los comprimidos pueden prepararse como se describe en la patente de los Estados Unidos núm. 4,172,714. Los gránulos dispersables en agua y solubles en agua pueden prepararse como se enseña en las patentes de los Estados Unidos núms. 4,144,050; 3,920,442 y
15 alemana DE 3,246,493. Las tabletas pueden prepararse como se enseña en las patentes de los Estados Unidos núms. 5,180,587; 5,232,701 y 5,208,030. Las películas pueden prepararse como se enseña en las patentes de Gran Bretaña GB 2,095,558 y de los Estados Unidos núm. 3,299,566.

20 Los métodos para fabricar las suspensiones y dispersiones de partículas en líquidos son bien conocidas e incluyen trituración con molino de bolas, trituración con molino de glóbulos, molienda con arena, molienda coloide o molienda con aire, combinadas con mezclado de alta velocidad. La
25 preparación de las dispersiones y suspensiones de las

partículas en las presentes composiciones líquidas (por ejemplo, concentrados de suspensiones acuosas, dispersiones oleosas, suspoemulsiones) generalmente implica primero fabricar una lechada de una forma sólida del Compuesto 1 y uno
5 o más otros ingredientes de la formulación. Para preparar formulaciones de concentrado de suspensión acuoso, todos los ingredientes diferentes del ingrediente activo (por ejemplo, una forma sólida del Compuesto 1), generalmente, primero se combinan con el agua y entonces se adiciona el ingrediente
10 activo para formar la lechada. La preparación de suspoemulsiones puede comenzar con la preparación de la porción del concentrado de suspensión acuoso de la suspoemulsión y el componente líquido inmiscible en agua y el emulsionante se adicionan después de que se logra el tamaño de
15 partícula deseado de la forma sólida del Compuesto 1 mediante la molienda. Dependiendo del tamaño de partícula de la forma sólida del Compuesto 1 y cualquier otro ingrediente activo, se puede usar un paso inicial de premolienda para reducir las dimensiones de las partículas en la lechada a menos de un
20 milímetro antes de la molienda con el medio. Tales técnicas incluyen pasos de secado y prensado en húmedo, por ejemplo, la molienda coloide del lechado particulado grueso antes de la molienda con el medio, o molienda de martillo del ingrediente activo y/o mezcla del ingrediente activo y uno o más de los
25 componentes de la formulación, tales como sílice o arcilla.

Una vez que se decide el tamaño de partícula promedio de la lechada, se puede cargar el tamaño adecuado del medio de molienda (por ejemplo, vidrio o cerámica) al molino del medio y la velocidad del flujo a través del molino del medio se configura para optimizar la velocidad de reducción de tamaño de partícula. Las mejores prácticas para la molienda con el medio de lechadas son bien conocidas en la técnica. Para preparar formulaciones de concentrados de suspensión acuosos, generalmente, el molino contiene un medio de vidrio o cerámica en un intervalo de tamaño de aproximadamente 0.8 a 1.0 mm. Si la funcionalidad del agente de suspensión se degrada por el alto rozamiento que acompaña la molienda con el medio, el agente de suspensión se puede adicionar después o cerca del final del paso de molienda con el medio. En las composiciones líquidas de la presente invención, una forma sólida del Compuesto 1 se reduce, generalmente, a diámetros promedio de partícula menores que $\sim 3 \mu\text{m}$. El diámetro de partícula promedio es, de preferencia, menor que $\sim 2 \mu\text{m}$ y, más generalmente, menor que $\sim 1 \mu\text{m}$ para proporcionar la mejor disponibilidad biológica del ingrediente activo. El diámetro de partícula promedio (es decir, media) es la media del momento del volumen, también conocido como la media del volumen y la media de De Broucker. Los principios del análisis del tamaño de partícula son del conocimiento de aquellos con experiencia en la técnica; para obtener un trabajo técnico que proporcione un resumen,

consulte A. Rawle, "Basic Principles of Particle Size Analysis" (documento MRK034 publicado por Malvern Instruments Ltd., Malvern, Worcestershire, GB).

Para la preparación de las composiciones de
5 suspoemulsión, después que la porción acuosa de la composición
es triturada para lograr el diámetro de partícula promedio
deseado del ingrediente activo (es decir, una forma sólida del
Compuesto 1 mezclada, opcionalmente, con otros ingredientes
activos sólidos), el líquido inmiscible en agua y los
10 componentes emulsionantes (generalmente, premezclados) son,
generalmente, adicionados con agitación para completar la
preparación de la suspoemulsión. Las composiciones de
suspoemulsión pueden prepararse sin que incluyan surfactantes
considerados como los emulsionantes principales incluyendo
15 surfactantes poliméricos conocidos por ser dispersantes y
usando un equipo de mezclado de alta energía/ alto rozamiento.

También puede estar presente una forma sólida del
Compuesto 1 en una composición sólida o líquida de la presente
invención en una forma encapsulada o microencapsulada para
20 proteger el Compuesto 1 de un ingrediente de la formulación
incompatible, o para controlar o demorar la liberación del
Compuesto 1 después de la aplicación de la composición.

Para obtener mayor información con respecto a la técnica
de formulación, véanse T. S. Woods, "The formulator's Toolbox

- Product Forms for Modern Agriculture" en *Pesticide Chemistry y Bioscience, The Food-Environment Challenge*, T. Brooks y T. R. Roberts, Eds., Actas del 9.º Congreso Internacional sobre Química de Pesticidas, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999, págs. 120-133. Véanse también la patente de los Estados Unidos núm. 3,235,361, Col. 6, línea 16 a la Col. 7, línea 19, y los Ejemplos 10-41; la patente de los Estados Unidos núm. 3,309,192, de Col. 5, línea 43 a Col. 7, línea 62, y los Ejemplos 8, 12, 15, 39, 41, 52, 53, 58, 132, 138-140, 162-164, 166, 167 y 169-182; la patente de los Estados Unidos núm. 2,891,855, de la col. 3, línea 66 a col. 5, línea 17, y los Ejemplos 1-4; Klingman, *Weed Control as a Science*, John Wiley y Sons, Inc., Nueva York, 1961, págs. 81-96; Hance et al., *Weed Control Handbook*, 8.º Ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989; y *Developments in Formulation Technology*, PJB Publications, Richmond, Inglaterra, 2000.

Los siguientes ejemplos de formulaciones están presentes para ilustrar aún más, pero no para limitar la descripción de ninguna manera. Todos los porcentajes se proporcionan en peso y todas las formulaciones se preparan usando técnicas convencionales. Sin más elaboración, se piensa que alguien con conocimiento en la técnica, usando las explicaciones y referencias anteriores puede utilizar la presente invención en su máximo alcance.

Ejemplo de formulación 1Concentrado de alta resistencia

	Forma B polimorfa del Compuesto 1	75 %
	sílice precipitado secado por	24 %
5	aspersión	
	Sílice sintético fino y amorfo	1 %

Las composiciones de alta resistencia se preparan mezclando y moliendo en seco para formar un producto intermedio para uso posterior en la preparación de formulaciones líquidas y sólidas de menor resistencia.

Ejemplo de formulación 2

	<u>Polvos</u>	(a)	(b)
15	Forma A polimorfa del	5.0 %	8.0 %
	Compuesto 1		
	talco	94.0 %	2.0 %
	Caolín	-	87 %
	Silicoaluminato sódico	1.0 %	-
20	Montmorillonita (calcinada)	-	3.0 %

Los polvos listos para usar se obtienen mezclando la forma sólida del Compuesto 1 con el portador sólido. Los polvos también pueden prepararse mediante molienda en seco usando un molino adecuado, dependiendo del fin de la aplicación.

Ejemplo de formulación 3

	<u>Polvo humectante</u>	(a)	(b)	(C)
	Forma A polimorfa del	25.0 %	60.0 %	75.0 %
5	Compuesto 1			
	Laurilsulfato de sodio	2.5 %	-	-
	Disobutilnaftalenesulfonat	-	-	5.0 %
	o de sodio			
	Éter de alquil	-	2.0 %	-
10	polioxietileno			
	Éter de octilfeno de			
	polietilenglicol	-	2.5 %	-
	(etoxilato 7-8 mol)			
	Sulfonato de naftaleno	-	1.5 %	-
15	sódico			
	Dodecilfenol	-	-	2.0 %
	polietilenglicol éter			
	Sulfonato sódico de	5.0 %	-	5.0 %
	lignina			
20	Sílice de arco hidrofílico	2.5 %	-	-
	Arcilla de caolinita	65.0 %	34.0 %	13.0 %

La forma sólida del Compuesto 1 se mezcla extensamente
 25 con los ingredientes de la formulación y la mezcla resultante

se tritura en seco usando un molino adecuado (por ejemplo, molino de martillo, molino clasificador de aire). Los polvos humectables pueden diluirse con agua para proporcionar suspensiones con una concentración deseada.

5

Ejemplo de formulación 4

	<u>Gránulo</u>	(a)	(b)
	forma amorfa del Compuesto 1	5.0 %	10.0 %
	sílice de arco hidrofílico	1.0 %	-
10	gránulos de arcilla de caolinita	94.0 %	-
	gránulos de atapulguita (materia de baja volatilidad, 0.71/0.30 mm;	-	90.0 %
15	Tamices estándar de los Estados Unidos. núms. 25-50)		

El Compuesto 1 se disuelve en cloruro de metileno, la solución se atomiza sobre el portador sólido y el solvente es entonces evaporado al vacío.

20

Ejemplo de formulación 5

	<u>Gránulo recubierto</u>	(a)	(b)
	Gránulos del Ejemplo 4	97.0 %	95.0 %
25	polietilenglicol (MW <1000)	3.0 %	5.0 %

Los gránulos del Ejemplo 4 se humedecen y se aplica el polietilenglicol de forma uniforme mientras se mezclan los gránulos. De esta manera se obtienen gránulos recubiertos
5 libras de polvo.

Ejemplo de formulación 6

	<u>Gránulo dispersable en agua</u>	(a)	(b)
	Forma A polimorfa del	10 %	50 %
10	Compuesto 1		
	condensado de		
	alquilonaftalenosulfonato	2 %	5 %
	formaldehído sódico		
	Lignosulfonato de amonio	8 %	-
15	Sulfato de amonio	5 %	-
	Sulfonato de alquilo	-	3 %
	Alquilnaftalenosulfonato	-	2 %
	sódico		
	Homopolímero reticulado de		
20	N-vinil-2-pirrolidona	-	2 %
	Silicona encapsulada	-	1 %
	Arcilla de caolinita	75 %	37 %

Las formulaciones de WG del Ejemplo de la formulación 6 se preparan mediante molienda de martillo y/o molienda por aire de una mezcla de todos los ingredientes seguidos por una granulación (por ejemplo, lecho fluidizado o granulación en cazuela). Los gránulos secos, generalmente, se adicionan a un tanque de atomización en la cantidad necesaria para producir una mezcla de atomización con la concentración deseada del ingrediente activo.

10 Ejemplo de formulación 7

	<u>Microesfera extrudida</u>	(a)	(b)
	Forma A polimorfa del	10 %	25 %
	Compuesto 1		
	Lignosulfonato de sodio	2 %	5 %
15	Carboximetilcelulosa	1 %	5 %
	Sulfato sódico anhidro	-	10 %
	Sulfonato de lignina de	-	5 %
	calcio crudo		
	Alquilnaftalenosulfonato	-	1 %
20	sódico		
	Arcilla de caolinita	87 %	-
	Bentonita de	-	49 %
	calcio/magnesio		

25

La forma sólida del Compuesto 1 se mezcla con los ingredientes de la formulación y la mezcla se tritura y humedece con agua. Esta mezcla se extruye y entonces se seca en una corriente de aire.

5

Ejemplo de formulación 8

Tratamiento de la semilla

	Forma B polimorfa del Compuesto 1	20.00 %
	Copolímero de polivinilpirrolidona-	5.00 %
10	acetato de vinilo	
	Ácido de cera de montana	5.00 %
	Sulfonato de lignina de calcio	1.00 %
	Copolímeros de bloque de	1.00 %
	polioxietileno/polioxipropileno	
15	Alcohol estearílico etoxilado (POE 20)	2.00 %
	Polidimetilsilicona como una emulsión	0.20 %
	acuosa al 75 %	
	Colorante rojo/tintura	0.05 %
	Agua	65.75 %

20

La forma sólida del Compuesto 1 se mezcla con los otros ingredientes de la composición y del medio triturado hasta que se logra el tamaño de partícula deseado. La suspensión resultante se aplica en su concentración inicial o diluido y

25 atomizado sobre un lecho fluido de la semilla en una

cantidad requerida para lograr el peso o espesor deseado del recubrimiento.

Ejemplo de formulación 9

5	<u>Concentrado de suspensión</u>	(a)	(b)	(C)
	<u>acuoso</u>			
	Forma B polimorfa del	10.0 %	20.0 %	40.0 %
	Compuesto 1			
	Copolímero de bloque de			
10	poli-12-hidroxiácido	-	-	10.0 %
	esteárico/polietilenglicol			
	Propilenglicol	15.0 %	10.0 %	6.0 %
	Sulfonato sódico de lignina	10.0 %	10.0 %	2.0 %
	Nonilfeno glicol éter	6.0 %	6.0 %	-
15	etoxilado			
	Carboximetilcelulosa	1.0 %	1.0 %	-
	Polidimetilsilicona como una	0.8 %	0.8 %	-
	emulsión acuosa al 75 %			
	Copolímero de polioxietileno	-	-	2.5 %
20	polioxipropileno			
	Solución de dipropilenglicol			
	acuosa que contiene 1,2-	0.2 %	-	-
25	benisotiazolin-3-ona al 20 %			
	Emulsión de polisiloxano en	-	-	0.5 %
	agua			

5

La forma sólida del Compuesto 1 y uno o más de los otros ingredientes de la composición se mezclan para formar una lechada, seguido de una reducción mediante técnicas de prensado en húmedo a un diámetro de partícula promedio menor que ~3 µm y la adición del resto de los ingredientes, si los hubiera.

Ejemplo de formulación 10

	<u>Suspoemulsión</u>	(a)	(b)	(C)
15	Forma B polimorfa del Compuesto 1	10.0 %	20.0 %	30.0 %
	Aceite de semilla metilado	25.0 %	30.0 %	30.0 %
	Copolímero de injerto	2.0 %	-	4.0 %
	Propilenglicol	6.0 %	6.0 %	3.0 %
	Lignosulfonato de sodio	4.0 %	6.0 %	1.0 %
20				
	Éter de nonilfenol	6.0 %	6.0 %	6.0 %
	polietilenglicol			
25	(15 mol de óxido de etileno)			
	Carboximetilcelulosa	1.0 %	0.6 %	-

5

10

La forma sólida del Compuesto 1 y uno o más de los
15 otros ingredientes de la composición se mezclan para formar
una lechada, seguido de una reducción mayor de tamaño
mediante técnicas de prensado en húmedo a un diámetro de
partícula promedio menor que $\sim 3 \mu\text{m}$ y adición de los
ingredientes restantes, si los hubiera.

20

Ejemplo de formulación 11

	<u>Dispersión de aceite</u>	(a)	(b)	(C)
	Forma B polimorfa del	10.0 %	15.0 %	20.0 %
	Compuesto 1			
5	Copolímero de	3.0 %	-	-
	polioxietileno			
	polioxipropileno			
	Alcohol alifático	15.0 %	15.0 %	4.0 %
	polialcoxilado líquido			
	Hexaoleato de sorbitol	8.5 %	12.0 %	11.0 %
10	etoxilado			
	Mezcla de alquilarilo			
	sulfonato de calcio alcohol	5.0 %	5.0 %	-
	graso etoxilado y			
	aromáticos leves			
15	Trioleato de sorbitán	5.0 %	-	-
	Mezcla de alquilobencenos	32.0 %	-	-
	Aceite mineral de bajo peso	-	52.0 %	49.0 %
	Triglicéridos de longitud	20 %	-	15.0 %
	de cadena media			
20	Sílice de arco amorfo	1.5 %	1.0 %	1.0 %

La forma sólida del Compuesto 1 y uno o más de los
otros ingredientes de la composición se mezclan para formar
una lechada seguido de una reducción de tamaño mediante
25 técnicas de prensado en húmedo a un diámetro de partícula

promedio menor que $\sim 3 \mu\text{m}$ y la adición de los ingredientes restantes, si los hubiera.

Los Ejemplos de formulaciones 12-16 a continuación ilustran más composiciones líquidas de la presente invención en las cuales muchos de los ingredientes de la formulación están identificados como productos particulares comercialmente disponibles. Los ingredientes de la formulación usados en los Ejemplos 12-16 se categorizan y describen con respecto a su identidad química y el fabricante, de la siguiente manera:

10

Líquidos inmiscibles en agua

Agnique® ME metilcanolato (Cognis)

18RD-U

Agnique® ME metilsoyato destilado (Cognis)

15

18SD-U

Parol® 6970 aceites minerales blancos de baja viscosidad (Penreco)

Stepan® 108 tricaprato/caprilato de glicerol (Stepan)

20

Surfactantes

Agentes emulsionantes

	Agnique® PG 9116	alquilo poliglicosido, solución acuosa al 50 % (Cognis)
	Agnique® ME 8-3	metilcaprilato etoxilado (3 EO) (Cognis)
5	Agnique® SBO-30	aceite de frijol de soya etoxilado (30 EO) (Cognis)
	Atlox® G-1086	hexaoleato de sorbitol etoxilado (40 EO) (Croda)
	Cirrosol® G-1086	hexaoleato de sorbitol etoxilado (40 EO) (Croda)
10	Toximul® 8240F	aceite de ricino etoxilado (40 EO) (Stepan)
	Tween® 85	trioleato de sorbitán etoxilado (20 EO)

Mezclas emulsionantes patentadas

15	Agnique® BL2030	mezcla de emulsionantes aniónico / no iónico (Cognis)
	Toximul® 3464F	mezcla aniónica-no iónica patentada (Stepan)
20	Toximul® 3479F	sulfonato de dodecilbenceno cálcico / emulsionante no iónico mezcla alta de HLB (Stepan)
	Toximul® 3476F	sulfonato de dodecilbenceno cálcico / emulsionante no iónico mezcla baja de HLB (Stepan)

Agentes humectantes y de dispersión

	Atlox® 4912	copolímero de bloque de poli-12-hidroxiácido esteárico con polietilenglicol (Croda)
5	Atlox® 4913	copolímero de injerto de metil metacrilato - polietilenglicol (Croda)
	Atlox® 4914	copolímero de poliisobutileno anhídrido succínico con polietilenglicol (Croda)
10	Atlas® G-5000	copolímero de bloque de polióxido de etileno-polióxido de propileno
	Synperonic® A11	C ₁₂ -C ₁₅ alcohol etoxilado (Croda)
	Break-Thru®	trisiloxano poliéter modificado
15	S240	(Evonik Goldschmidt)
	Break-Thru®	poliéter-polimetilsiloxano (Evonik
	OE441	Goldschmidt)

Agentes de suspensión

20	Aerosil® 200	sílice de arco amorfo (Evonik)
	Attagel® 50	arcilla de atapulguita (BASF)
	Bentone® 760	bis (alquilo de sebo hidrogenado) dimetilamonio Bentonita (Elementis Specialities)

Tixogel® EZ 100 bis(alquilo de sebo
hidrogenado)dimetil bentonita
5 (Southern Clay Products)

	Agnique® DFM	emulsión de polidimetilsiloxano -
	111S	antiespuma (Cognis)
10	propilenglicol	anticongelante
	Legend® MK	solución acuosa que contiene 5-
		cloro-2-metil-mezcla de 4-
		isotiazolina-3-ona con 2-metil-4-
		isotiazolina-3-ona, que también
15		contiene nitrato de magnesio
		y cloruro de magnesio - biocida
		(Rohm and Haas)

20 ácido acético/acetato de sodio

agua.

Ejemplo de formulación 12

<u>Concentrado de suspensión</u>		(a)	(b)	(C)
<u>acuoso</u>				
	Forma B polimorfa del	20.50 %	18.10	14.6 %
	Compuesto 1		%	
5	Atlox® 4912	1.50 %	-	-
	Atlox® 4913	3.00 %	2.60 %	2.2 %
	Synperonic® A11	-	-	2.7 %
	Propilenglicol	10.00 %	10.4 %	8.4 %
	Agnique DFM 111S	0.40 %	0.40 %	0.4 %
10	Legend® MK	0.10 %	0.15 %	0.3 %
	Aerosil® 200	0.40 %	1.0 %	2.1 %
	Rhodopol® 23	0.20 %	0.35 %	0.3 %
	Agua	63.90 %	67.0 %	60.0 %

15 La Forma B polimorfa se adiciona a la mezcla acuosa de los ingredientes de la formulación mencionados anteriormente, con equipo de dispersión de alta velocidad funcionando para desintegrar las partículas aglomeradas y para eliminar la sedimentación rápida de los sólidos en la lechada. Si el

20 tamaño de partícula de la lechada obtenida, llamado “base de molienda”, es aún muy grande para ser alimentado directamente a un molino de medio o de arena, se logra otra reducción de tamaño y desintegración del aglomerado usando un molino coloide. Una vez que el tamaño de partícula de la base de

molienda es lo suficientemente pequeño, se realiza el paso de reducción a tamaño de partícula final con un molino de medio, que contiene un medio de vidrio o cerámica, en un intervalo de tamaño de 0.8 a 1.0 mm para reducir de manera efectiva el diámetro de partícula promedio de la Forma B del polimorfo a menos que 3 μm .

Ejemplo de formulación 13

	<u>Suspoemulsión</u>	(a)	(b)	(C)	(d)	(e)
10	Forma B polimorfa	21.00 %	10.00 %	10.50 %	10.50 %	10.50 %
	del Compuesto 1					
	Agnique® ME 18SD-U	21.00 %	33.00 %	16.50 %	-	-
	Stepan® 108	-	-	-	7.50 %	7.50 %
	Parol® 6970	-	-	16.50 %	27.50 %	27.50 %
15	Atlas G-5000	-	-	-	4.00 %	2.50 %
	Atlox® 4913	1.40 %	1.50 %	1.50 %	2.00 %	2.50 %
	Atlox® 4912	-	-	-	3.00 %	4.00 %
	Synperonic® A11	1.40 %	1.50 %	1.50 %	-	-
	Agnique® SBO-30	-	-	2.50 %	-	-
20	Cirrosol® G-1086	-	-	5.30 %	-	-
	Agnique PG 9116	-	-	2.50 %	-	-
	Toximul® 3464F	5.20 %	8.30 %	-	-	-
	Toximul® 8240F	1.40 %	2.10 %	-	-	-
	Propilenglicol	1.90 %	2.50 %	6.00 %	6.00 %	6.00 %

	Agnique DFM 111S	1.30 %	0.28 %	0.28 %	0.20 %	0.30 %
	Legend® MK	0.10 %	0.10 %	0.10 %	0.10 %	0.10 %
	Aerosil® 200	0.05 %	0.20 %	0.20 %	0.30 %	0.20 %
	Rhodopol® 23	-	0.02 %	0.02 %	0.20 %	0.20 %
5	Ácido acético (glacial)	1.80 %	-	-	-	-
	Trihidrato de acetato de sodio	3.00 %	-	-	-	-
	Agua	40.45 %	40.50 %	36.60 %	38.70 %	38.70 %

10

La Forma B polimorfa se adiciona a la mezcla acuosa de los ingredientes de la formulación enumerados anteriormente, excepto el componente líquido inmiscible en agua (Agnique ME 18SD-U, Stepan 108, Parol 6970) y los componentes emulsionantes (Atlas G-5000, Atlox 4913, Atlox 4912, Synperonic A11, Agnique SBO-30, Cirrosol G-1086, Agnique PG 9116, Toximul 3464F, Toximul 8240F), con un equipo de dispersión de alta velocidad funcionando para desintegrar las partículas aglomeradas y para eliminar la sedimentación rápida de los sólidos en la lechada. El diámetro de partícula promedio de La Forma B polimorfa se reduce a menos que 3 µm usando los métodos descritos para el Ejemplo de formulación 11. El componente líquido inmiscible en agua y los componentes emulsionantes entonces se mezclan entre sí y

20

entonces se mezclan con la lechada triturada usando agitación para formar las composiciones de suspoemulsión.

Ejemplo de formulación 14

5	<u>Dispersión de aceite</u>	(a)	(b)	(C)	(d)	(e)
	Forma B polimorfa del	15.0 %	10.5 %	10.0 %	10.0 %	10.5 %
	Compuesto 1					
	Agnique® ME 18RD-U	-	-	55.8 %	-	-
	Agnique® ME 18SD-U	-	-	-	40.0 %	-
10	Parol® 6970	52.5 %	54.7 %	-	-	54.3 %
	Stepan® 108	14.2 %	15.0 %	15.0 %	-	15.0 %
	Agnique® BL2030	-	-	-	4.0 %	-
	Agnique® ME 8-3	-	-	-	20.0 %	-
	Agnique PG 9116	4.8 %	5.0 %	5.0 %	5.0 %	5.0 %
15	Cirrosol® G-1086	11.5 %	12.0 %	12.0 %	10.0 %	12.0 %
	Tween® 85	-	-	-	10.0 %	-
	Aerosil® 200	1.0 %	1.0 %	1.0 %		1.0 %
	Attagel® 50	-	-	-	1.0 %	-
	Bentone® 760	-	-	-	-	1.0 %
20	Tixogel® EZ 100	-	0.6 %	-	-	-
	Agua	1.0 %	1.2 %	1.2 %	-	1.2 %

Las formulaciones de dispersión de aceite del Ejemplo de formulación 14 se preparan adicionando todos los ingredientes de la formulación, excepto la Forma B polimorfa, al portador

líquido inmiscible en agua (Agnique ME 14RD-U, Agnique ME 18SD-U, Parol 6970, Stepan 108) con agitación adecuada y el tiempo que permita un mezclado uniforme y la disolución de todos los componentes dispersables y/o solubles. Entonces, se
5 adiciona la Forma B polimorfa, se homogeiniza para permitir un buen contacto con los otros ingredientes de la formulación y se tritura de la misma forma que se describió para el Ejemplo de formulación 13.

10 Ejemplo de formulación 15

<u>Suspoemulsión</u>		(a)	(b)	(C)	(d)	(e)	(f)	(g)
Forma B		10.30 %	10.40 %	10.40 %	10.40 %	10.40 %	10.40 %	10.40 %
polimorfa del								
Compuesto 1								
Break-Thru®		-	-	-	-	-	0.20 %	-
15 S240								
Agnique® ME 18		-	15.44 %	15.44 %	14.82 %	14.64 %	14.00 %	14.00 %
RD-U								
Parol® 6970		27.40 %	-	-	-	-	-	-
Low Pour								
Stepan® 108		7.50 %	18.48 %	18.48 %	17.73 %	17.52 %	17.00 %	17.00 %
20 Break-Thru®		-	0.98 %	0.98 %	1.07 %	1.07 %	1.00 %	1.00 %
OE441								
Atlas® G-5000		2.63 %	-	3.75 %	1.80 %	1.78 %	1.50 %	1.50 %
Synperonic®		-	-	-	-	2.21 %	-	-
All								
Toximul® 3479		-	-	-	-	-	2.00 %	2.00 %
25								

	Atlox® 4912	4.12 %	-	-	-	-	-	-
	Atlox® 4914	-	-	-	1.73 %	-	2.00 %	2.00 %
	Atlox® 4913	2.25 %	9.00 %	5.25 %	6.90 %	6.83 %	6.35 %	6.55 %
	Rhodopol® 23	0.20 %	0.20 %	0.20 %	0.20 %	0.20 %	0.20 %	0.20 %
	Aerosil® 200	0.25 %	1.04 %	1.04 %	1.00 %	1.00 %	1.00 %	1.00 %
5	Propilenglicol	6.00 %	6.00 %	6.00 %	6.00 %	6.00 %	6.00 %	6.00 %
	Agnique DFM 111S	0.25 %	0.25 %	0.25 %	0.25 %	0.25 %	0.25 %	0.25 %
	Legend® MK	0.10 %	0.10 %	0.10 %	0.10 %	0.10 %	0.10 %	0.10 %
	Agua	39.00 %	38.11 %	38.11 %	38.00 %	38.00 %	38.00 %	38.00 %

10 La Forma B polimorfa se adiciona a la mezcla acuosa de
ingredientes que comprenden el componente acuoso líquido de
las formulaciones anteriores (Atlox 4913, Agnique DFM 111S,
Legend MK, Aerosil 200, Rhodopol 23, propilenglicol y agua)
con un equipo de dispersión de alta velocidad en
15 funcionamiento para desintegrar las partículas aglomeradas,
auxiliar en el humedecimiento de las superficies hidrofóbicas
y eliminar la sedimentación rápida de los sólidos en la
lechada. El diámetro de partícula promedio de la Forma B
polimorfa entonces se reduce a menos que 3 µm usando los
20 métodos descritos para el Ejemplo de formulación 11. Los
componentes líquidos inmiscibles en agua y los componentes
emulsionantes entonces se mezclan hasta homogeneizar y
entonces se mezclan con la lechada triturada con agitación
para formar las composiciones de suspoemulsión.

Ejemplo de formulación 16

Dispersión (a) (b) (C) (d) (e) (f) (g)
de aceite

	Forma B	10.30	%10.30	%10.30	%10.30	%10.40	%10.40	%10.40	%
5	polimorfa								
	del								
	Compuesto 1								
	Break-Thru®	-	-	-	-	-	-	-	-
	S240								
10	Atlox® 4913	-	-	-	-	1.51	% 1.51	% 1.51	%
	Agnique® ME31.50	%31.50	%31.50	%31.00	%34.75	%33.87	%32.98	%	
	18 RD-U								
	Parol® 697024.30	%	-	-	-	-	-	-	-
	Low Pour								
15	Stepan® 10815.40	%39.70	%37.70	%37.00	%41.48	%40.42	%39.36	%	
	Break-Thru®	-	-	2.00	% 2.00	% 2.24	% 2.18	% 2.13	%
	OE441								
	Cirrasol® G12.00	%12.00	%12.00	% 7.45	%	-	-	-	-
	1086								

20

25

	Agnique® PG 5.00 %	5.00 %	5.00 %	7.45 %	-	-	-
	9116						
	Toximul®	-	-	-	-	-	-
	3476F						
5	Toximul®	-	-	-	-	8.00 %	8.00 % 12.00 %
	3479F						
	Atlox® 4914	-	-	-	2.00 %	-	2.00 % -
	Aerosil®	0.40 %	0.40 %	0.40 %	1.00 %	1.01 %	1.01 % 1.01 %
	200						
10	Tixogel®	0.60 %	0.60 %	0.60 %	0.60 %	0.61 %	0.61 % 0.61 %
	EZ100						
	Agua	0.50 %	0.50 %	0.50 %	1.20 %	-	- -

Ejemplo de formulación 16 (continuación)

15	<u>Dispersión</u>	(h)	(i)	(j)	(k)	(l)	(m)
	<u>de aceite</u>						
	Forma B	10.40 %	10.40 %	10.40 %	10.40 %	10.40 %	10.40 %
	polimorfa						
	del						
20	Compuesto 1						
	Break-	-	-	-	0.50 %	-	0.50 %
	Thru® S240						
	Atlox® 4913	1.51 %	1.51 %	1.51 %	1.51 %	1.51 %	1.51 %

	Agnique®	34.75 %	33.87 %	32.98 %	34.53 %	31.30 %	32.76 %
	ME 18 RD-U						
	Parol® 6970	-	-	-	-	-	-
	Low Pour						
5	Stepan® 108	41.48 %	40.42 %	39.36 %	41.21 %	37.36 %	39.10 %
	Break-Thru®	2.24 %	2.18 %	2.13 %	2.23 %	2.02 %	2.11 %
	OE441						
	Cirrasol®	-	-	-	-	9.79 %	-
	G 1086						
10	Agnique®	-	-	-	-	-	-
	PG 9116						
	Toximul®	4.00 %	4.00 %	-	-	-	-
	3476F						
	Toximul®	4.00 %	4.00 %	6.00 %	4.00 %	-	6.00 %
15	3479F						
	Atlox® 4914	-	2.00 %	6.00 %	4.00 %	6.00 %	6.00 %
	Aerosil®	1.01 %	1.01 %	1.01 %	1.01 %	1.01 %	1.01 %
	200						
	Tixogel®	0.61 %	0.61 %	0.61 %	0.61 %	0.61 %	0.61 %
20	EZ100						
	Agua	-	-	-	-	-	-

Las formulaciones de dispersión de aceite del Ejemplo de formulación 16 se preparan adicionando todos los ingredientes de la formulación al portador líquido inmiscible en agua

(Agnique ME 18 RD-U, Parol 6970, Stepan 108) con agitación adecuada y el tiempo suficiente para permitir un mezclado, dispersión y/o disolución de todos los componentes. La Forma B polimorfa es entonces adicionada, se homogeiniza para permitir
5 un buen contacto con los otros ingredientes de la formulación, entonces se tritura de la misma forma o equivalente, a la que se describió en el Ejemplo de formulación 13.

A pesar de que las composiciones formuladas sólidas y líquidas de la presente invención pueden aplicarse
10 directamente a las plantas para protegerlas de enfermedades o de su medio ambiente (por ejemplo, su medio de crecimiento), para aplicación por aspersión aérea o terrestre al follaje de las plantas, generalmente, las presentes composiciones primero se extienden (es decir,
15 diluyen) en un medio adecuado, generalmente, agua. Los volúmenes de atomización de las composiciones acuosas para aplicación directa a plantas o porciones de las mismas (por ejemplo, tanque de atomización de composiciones) pueden estar en el intervalo de aproximadamente uno a varios miles
20 de litros por hectárea, pero, generalmente están en el intervalo de aproximadamente diez a varios cientos de litros por hectárea. Las composiciones acuosas por atomizar, generalmente, contienen por lo menos aproximadamente 1 ppm o más (por ejemplo, de 1 ppm a 100 ppm) del Compuesto 1. Las
25 formulaciones líquidas y sólidas de la presente invención

también pueden dosificarse directamente en los sistemas de irrigación por goteo, dosificarse en el surco al sembrar y/o aplicarse a las semillas de los cultivos y otra vegetación deseable, como tratamientos para las semillas antes de
5 plantar para proteger el desarrollo de las raíces y otras partes subterráneas de la planta y/o follaje a través de absorción sistémica.

Para el tratamiento del follaje para prevenir o curar una enfermedad de la planta, las composiciones acuosas para
10 atomizar preparadas a partir de las composiciones líquidas (por ejemplo, concentrados de suspensiones acuosas, suspoemulsiones, dispersiones oleosas) que comprenden una forma sólida del Compuesto 1, de acuerdo con la presente invención, generalmente, son más eficientes que las
15 composiciones para atomizar preparadas a partir de composiciones sólidas que comprenden una forma sólida del Compuesto 1. De forma similar, es importante una composición fungicida líquida que comprende por lo menos una forma sólida del Compuesto 1. La relación del volumen de las composiciones
20 líquidas de la presente invención con el volumen de agua usado para diluir estas composiciones está, generalmente, en el intervalo de aproximadamente 1 : 100 a aproximadamente 1 : 1000, más generalmente de aproximadamente 1 : 200 a aproximadamente 1 : 800 y, más generalmente, de
25 aproximadamente 1 : 300 a aproximadamente 1 : 600.

Para complementar los ingredientes contenidos en las formulaciones pesticidas, se pueden adicionar a las mezclas del tanque de atomización, productos adyuvantes formulados por separado. Estos adyuvantes adicionales se conocen comúnmente
5 como "adyuvantes de rociado" o "adyuvantes de la mezcla del tanque", e incluyen cualquier sustancia mezclada en un tanque de rociado para mejorar el desempeño de un tratamiento pesticida, tal como aumentar su eficacia (por ejemplo, disponibilidad biológica, adhesión, penetración, uniformidad
10 de cobertura y durabilidad de la protección), o minimizar o eliminar los problemas de aplicación por rociado asociados con incompatibilidad, espuma, desplazamiento, evaporación, volatilización y degradación. Como, generalmente, no hay un solo adyuvante que pueda proporcionar todos estos beneficios,
15 a menudo, los adyuvantes compatibles se combinan para cumplir múltiples funciones. Para obtener un rendimiento óptimo, los adyuvantes se seleccionan con respecto a las propiedades del ingrediente activo, formulación y destino (por ejemplo, el cultivo que se atomiza y las propiedades del ingrediente
20 activo y la composición que se aplica al cultivo).

Entre los adyuvantes de atomización, los aceites que incluyen aceites de cultivo, concentrados de aceite de cultivo, concentrados de aceite vegetal y concentrados de aceite de semilla metilado, se usan para mejorar la eficacia,

posiblemente por medios de promover depósitos de atomización más parejos y uniformes. Los productos identificados como "aceite de cultivo" contienen, generalmente, de 95 a 98 % de aceite de petróleo a base de nafta o parafina y de 1 a 2 % de uno o más surfactantes que actúan como emulsionantes. Los productos identificados como "concentrados de aceite de cultivo", generalmente, consisten de 80 a 85 % de aceite emulsificable a base de petróleo y de 15 a 20 % de surfactantes no iónicos. Los productos identificados como "concentrados de aceite vegetal", generalmente, consisten de 80 a 85 % de aceite vegetal (es decir, aceite de semillas o frutas, más comúnmente de algodón, linaza, frijol de soya o girasol) y de 15 a 20 % de surfactantes no iónicos. El desempeño del adyuvante se puede mejorar al reemplazar el aceite vegetal con ésteres metílicos de ácidos grasos que, generalmente, se derivan de aceites vegetales. Los ejemplos de concentrados de aceites de semillas metilados incluyen MSO® Concentrado de UAP-Loveland Products, Inc. y aceite metilado para rociado Premium MSO de Helena Chemical Company. La cantidad de adyuvantes a base de aceite adicionados a las mezclas para rociado no exceden, generalmente, aproximadamente 2.5 % en volumen y, más generalmente, la cantidad es de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1 % en volumen. Los regímenes de aplicación de los adyuvantes a base de aceite

adicionados a las mezclas para rociado son, generalmente, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 L por hectárea y, específicamente, los adyuvantes a base de aceites metilados de semillas se usan, generalmente, en un régimen de
5 aproximadamente 1 a aproximadamente 2.5 L por hectárea.

Los adyuvantes de atomización que contienen mezclas de emulsionantes con aceites, especialmente aceites minerales, aceites de semillas metilados y triglicéridos, son compatibles en mezclas de tanque con las composiciones líquidas de la
10 presente invención, por ejemplo, concentrados de suspensiones acuosas, suspoemulsiones y dispersiones oleosas. Por lo tanto, una realización de la presente invención se refiere a un método de control de enfermedades de plantas mediante patógenos fúngicos que diluyen una composición líquida de la
15 presente invención con agua, adicionando un adyuvante, tal como un aceite mineral o un aceite de semilla metilado (en cualquier orden de adición o mezclado) para formar una composición diluida y la aplicación a la planta de una porción del mismo, o al follaje de la semilla de la planta, una
20 cantidad con eficacia fungicida de la composición diluida.

Las forma sólidas del Compuesto 1 son útiles para controlar enfermedades de las plantas, especialmente, enfermedades ocasionadas por patógenos vegetales fúngicos de Oomiceto. No sólo la aplicación de una forma sólida del
25 Compuesto 1 a una planta, parte de una planta, semilla o medio

de crecimiento, previene la enfermedad de la planta, sino que tal aplicación puede curar o erradicar la diseminación de una enfermedad existente. Además, debido a la movilidad del floema del Compuesto 1, la aplicación de una forma sólida a una semilla o parte de una planta, puede proteger las partes de plantas adyacentes, que incluyen el crecimiento de nuevo follaje. Además, una forma sólida del Compuesto 1 puede combinarse con uno o más ingredientes activos en composiciones fungicidas de la presente invención, para proporcionar un espectro más amplio de control de enfermedades de plantas. Por lo tanto, la presente invención además comprende un método para controlar enfermedades de plantas ocasionadas por patógenos vegetales fúngicos, que comprende aplicar a la planta o a una porción de la misma a proteger, o a la semilla de la planta a proteger, una cantidad efectiva de una forma sólida del Compuesto 1 o una composición fungicida que comprende la forma sólida del Compuesto 1. Las formas sólidas del Compuesto 1 y/o las composiciones de esta invención, proporcionan el control de enfermedades ocasionadas por un amplio espectro de patógenos vegetales fúngicos en las clases Basidiomycete, Ascomycete, Oomycete y Deuteromycete. Son efectivos para controlar un amplio espectro de enfermedades de plantas, especialmente patógenos de follaje de cultivos ornamentales, césped, vegetales, campo, cereales y frutas. Estos patógenos incluyen: Oomycetes, que incluyen enfermedades

de *Phytophthora*, tales como *Phytophthora infestans*,
Phytophthora megasperma, *Phytophthora parasitica*, *Phytophthora*
cinnamomi y *Phytophthora capsici*, enfermedades de *Pythium*.
tales como *Pythium aphanidermatum*, y enfermedades de la
5 familia Peronosporaceae, tales como *Plasmopara viticola*,
Peronospora spp. (que incluyen *Peronospora tabacina* y
Peronospora parasitica), *Pseudoperonospora* spp. (que incluyen
Pseudoperonospora cubensis) y *Bremia lactucae*; Ascomycetes,
que incluyen enfermedades de *Alternaria*, tales como *Alternaria*
10 *solani* y *Alternaria brassicae*, enfermedades de *Guignardia*,
tales como *Guignardia bidwell*, enfermedades de *Venturia*, tales
como *Venturia inaequalis*, enfermedades de *Septoria*, tales como
Septoria nodorum y *Septoria tritici*, enfermedades de moho
polvoriento, tales como *Erysiphe* spp. (que incluyen *Erysiphe*
15 *graminis* y *Erysiphe polygoni*), *Uncinula necator*, *Sphaerotheca*
fuligena y enfermedades de *Podosphaera leucotricha*,
Pseudocercospora herpotrichoides, *Botrytis*, tales como
Botrytis cinerea, *Monilinia fructicola*, enfermedades de
Sclerotinia, tales como *Sclerotinia sclerotiorum*, *Magnaporthe*
20 *grisea*, *Phomopsis viticola*, enfermedades de *Helminthosporium*,
tales como *Helminthosporium tritici repentis*, *Pyrenophora*
terres, enfermedades de antracnosa, tales como *Glomerella* o
Colletotrichum spp. (tales como *Colletotrichum graminicola* y
Colletotrichum orbiculare), y *Gaeumannomyces graminis*;
25 Basidiomycetes, que incluyen enfermedades oxidantes

ocasionadas por *Puccinia* spp. (tales como *Puccinia recondita*,
Puccinia striiformis, *Puccinia hordei*, *Puccinia graminis* y
Puccinia arachidis), *Hemileia vastatrix* y *Phakopsora*
pachyrhizi; otros patógenos que incluyen *Rutstroemia floccosum*
5 (también conocidos como *Sclerontina homoeocarpa*); enfermedades
de *Rhizoctonia* spp. (tales como *Rhizoctonia solani*);
enfermedades de *Fusarium*, tales como *Fusarium roseum*, *Fusarium*
graminearum y *Fusarium oxysporum*; *Verticillium dahliae*;
Sclerotium rolfsii; *Rynchosporium secalis*; *Cercosporidium*
10 *personatum*, *Cercospora arachidicola* y *Cercospora beticola*; y
otros géneros y especies íntimamente relacionados a estos
patógenos. Además de su actividad fungicida, las composiciones
o combinaciones también tienen actividad contra bacterias
tales como *Erwinia amylovora*, *Xanthomonas campestris*,
15 *Pseudomonas syringae* y otras especies relacionadas.

Las formas sólidas del Compuesto 1 y/o las composiciones
de esta invención proporcionan el control de las enfermedades
causadas por un amplio espectro de patógenos vegetales
fúngicos en las clases Basidiomycete, Ascomycete, Oomycete y
20 Deuteromycete. Son efectivos para controlar un amplio espectro
de enfermedades vegetales, patógenos foliares de cultivos que
incluyen: cultivos de cereales de grano tales como trigo,
cebada, avena, centeno, tritical, arroz, maíz, sorgo y mijo;
cultivos derivados de la vid tales como uvas de mesa y uvas
25 para vino; cultivos tales como colza (semilla de canola),

girasol; remolacha azucarera, caña de azúcar, soja, maníes (cacahuete), tabaco, alfalfa trébol, lespedeza y algarroba; frutas de pepita tales como manzana, pera, manzana silvestre, níspero, mayhaw y membrillo; frutas de hueso tales como duraznos, cerezas, ciruelas, damasco, durazno pelón y almendras; frutas cítricas tales como limones, limas, naranjas, pomelo, mandarinas y quinoto; vegetales de raíz y tubérculos y cultivos (y sus follaje) tales como alcaucil, acelga y remolacha azucarera, zanahoria, mandioca, jengibre ginseng, rábano picante, pastinaca, papa, rabanito, rutabaga, papa dulce, nabo y batata; vegetales de bulbo tales como ajo, puerro, cebolla y echalote; vegetales de hoja tales como rúcula (roqueta), apio, berro, endivia (escarola), hinojo, lechuga de hoja y de cogollo, perejil, radicchio (achicoria roja), ruibarbo, espinaca y acelga suiza; vegetales de hoja Brassica (col) tales como brócoli, brócoli rabe (rapini), coles de Bruselas, repollo, col china, coliflor, acelga, col rizada, colinabo, mostaza y hortalizas; legumbres (carnosas o secas) tales como lupino, frijol (*Phaseolus* spp.) (que incluyen frijol de campo, frijol colorado, frijol pallar, frijol navy, frijol pinto, frijol escarlata, frijol, frijol tepari y frijol de manteca), frijol (*Vigna* spp.) (que incluyen frijol Adzuki, frijol caupí, frijol castilla, frijol catjang, frijol chino largo, frijol pinto, caupí, frijol maréchal, frijol mung, arroz, frijol del sur, frijol urd y frijol

yardlong), frijol (fava), (garbanzo), guar, jackbean, frijol lablab, lenteja y arveja (*Pisum* spp.) (que incluye arveja enana, tirabeque, arveja criolla, arveja de campo, arveja forrajera, arveja, arveja holantao, arvejas, gandul y soja);

5 vegetales fructíferos tales como berenjena, alquequenje (*Physalis* spp.), pepino y pimiento (que incluye pimiento, ají, pimiento comestible, pimentón, pimiento dulce; tomatillo y tomate); vegetales cucurbitáceos tales como Chayote (fruta), Chinese waxgourd (melón chino de conserva), sandía, pepino,

10 pepinillo, calabaza comestible (que incluye hyotan, cucuzza, hechima, y Chinese okra), *Momordica* spp. (que incluye balsam apple, balsam pear, melón amargo y pepino chino), muskmelon (que incluye cantalúp y zapallo), calabacín de verano e invierno (que incluye calabaza sidra, calabaza tipo hubbard,

15 calabaza bello, calabaza espageti fresca) y sandía; moras tales como zarzamora (que incluye bingleberry, boysenberry, dewberry, lowberry, marionberry, olallieberry y youngberry), arándano vaccinio, arándano, grosella, baya del saúco, grosella espinosa, arándano huckleberry, loganberry, frambuesa

20 y frutilla; árboles de nueces tales como almendra, beech nut, nuez del Brasil, nuez blanca, cajú, castaña, chinquapín, avellana, nuez dura, nuez de macadamia, nuez Pecán y nogal; frutas tropicales y otros cultivos tales como bananas, plátanos, mangos, cocos, papaya, guayaba, palta, lichee,

25 agave, café, cacao, caña de azúcar, palma de aceite, sésamo,

caucho y especies; cultivos de fibras tales como algodón, lino y cáñamo; turfgrasses (que incluye turfgrasses de estación fría y cálida) tales como bentgrass, gramínea de Kentucky, césped San Agustín, Festuca Arundinecea y césped Bermuda.

5 El control de las enfermedades vegetales generalmente se llevan a cabo aplicando una cantidad eficaz de una forma sólida del Compuesto 1 ya sea antes o después de la infección, en la porción de la planta que será protegida tales como las raíces los tallos, el follaje, el fruto, las
10 semillas, los tubérculos o bulbos, o al medio (tierra o arena) en el cual crecen las plantas que serán protegidas. La forma sólida del Compuesto 1 también puede aplicarse a las semillas para protegerlas y proteger las plántulas que se desarrollan a partir de las semillas. También puede aplicarse
15 una formulación de una forma sólida del Compuesto 1 mediante agua de irrigación para tratar plantas.

La cantidad óptima de aplicación de una forma sólida del Compuesto 1 para el control de las enfermedades vegetales es afectada por una variedad de factores tales como los patógenos
20 fúngicos que serán controlados, la susceptibilidad de los patógenos fúngicos del Compuesto 1 y cualquier otro ingrediente activo presente en la composición, la naturaleza y la concentración de cualquier adyuvante, la etapa de crecimiento de las plantas que serán protegidas, y las condiciones
25 ambientales en el momento de la aplicación y esperadas durante

la estación de crecimiento, y pueden determinarse mediante experimentación simple bajo las condiciones de uso presentes. Normalmente, el follaje se puede proteger cuando se trata en una proporción menor que aproximadamente 1 g/ha a
5 aproximadamente 1000 g/ha de una forma sólida del Compuesto 1. Las cantidades de aplicación foliar de una forma sólida del Compuesto 1, generalmente, son por lo menos aproximadamente 2 g/ha, más generalmente por lo menos aproximadamente 5 g/ha, y más generalmente por lo menos aproximadamente 10 g/ha, y
10 generalmente no más de aproximadamente 400 g/ha, más generalmente no más que aproximadamente 200 g/ha y más generalmente no más que aproximadamente 100 g/ha. La semilla y las plántulas normalmente pueden protegerse cuando la semilla se trata en una cantidad de aproximadamente 0.1 a
15 aproximadamente 10 g por kilogramo de semilla.

Las formas sólidas del Compuesto 1 también pueden mezclarse con uno o más agentes o compuestos biológicamente activos que incluyen fungicidas, insecticidas, nematocidas, bactericidas, acaricidas, herbicidas, compuestos protectores
20 de herbicidas, reguladores de crecimiento tales como inhibidores de descamación para insectos y estimulantes del enraizamiento, quemoesterilantes, semioquímicos, repelentes, atractantes, feromonas, estimulantes de la alimentación, nutrientes vegetales, otros compuestos biológicamente activos
25 o bacterias, virus o hongos entomopatógenos para formar un

pesticida multicomponente que proporciona un espectro aun más amplio de protección agrícola. De ese modo la presente invención también se aplica a una composición que comprende una cantidad con eficacia fungicida de por lo menos una forma sólida del Compuesto 1 y una cantidad con eficacia biológica de por lo menos un agente o compuesto adicional biológicamente activo y puede además comprender por lo menos un surfactante, un diluyente sólido o un diluyente líquido. Para proporcionar las mezclas de la presente invención, pueden formularse uno o más agentes o compuestos biológicamente activos junto con una forma sólida del Compuesto 1 para formar una premezcla, o pueden formularse uno o más agentes o compuestos biológicamente activos separados del Compuesto 1, y las formulaciones pueden combinarse antes de la aplicación (por ejemplo, en un tanque atomizador) o, alternativamente, pueden aplicarse de forma consecutiva.

Cabe destacar que se trata de una composición que además de una forma sólida del Compuesto 1 incluye por lo menos un compuesto fúngico seleccionado del grupo formado por las clases

(1) fungicidas metil-benzimidazol carbamatos (MBC); (2) fungicidas dicarboximida; (3) fungicidas DMI (inhibidores de la desmetilación); (4) fungicidas fenilamidas; (5) fungicidas amino/morfolinas; (6) fungicidas inhibidores de la biosíntesis de fosfolípidos; (7) fungicidas carboxamidas; (8) fungicidas hidroxí(2-amino-)pirimidinas; (9) fungicidas

anilinopirimidinas; (10) fungicidas *N*-fenilcarbamatos; (11)
fungicidas inhibidores de la quinona exterior (QoI); (12)
fungicidas fenipirroles; (13) fungicidas de quinolina; (14)
fungicidas inhibidores de la peroxidación lipídica; (15)
5 fungicidas de los inhibidores de la reductasa de la biosíntesis
de melanina (MBI-R); (16) fungicidas de los inhibidores de la
deshidratasa de la biosíntesis de melanina (MBI-D); (17)
fungicidas hidroxianilida; (18) fungicidas inhibidor de
escualeno-epoxidasa; (19) fungicidas polioxina; (20) fungicidas
10 fenilurea; (21) fungicidas del inhibidor de la quinona interior
(QiI); (22) fungicidas benzamidas; (23) fungicidas antibióticos
de ácido enopiranurónico; (24) fungicidas antibiótico
hexopiranosil; (25) glucopiranosil antibiótico: fungicidas de
síntesis de proteínas; (26) glucopiranosil antibiótico:
15 fungicidas para la biosíntesis de trehalasa e inositol; (27)
fungicidas cianoacetamida oxima; (28) fungicidas carbamatos;
(29) fungicidas para el desacoplamiento de la fosforilación
oxidativa; (30) fungicidas organoestánicos; (31) fungicidas de
ácido carboxílico; (32) fungicidas heteroaromáticos; (33)
20 fungicidas fosfonatos; (34) fungicidas de ácido ftalámico; (35)
fungicidas de benzotriazina; (36) fungicidas benceno-
sulfonamida; (37) fungicidas de piridazinona; (38) fungicidas
de tiofeno-carboxamidas; (39) fungicidas de pirimidinamida;
(40) fungicidas amida del ácido carboxílico (CAA); (41)
25 fungicidas antibióticos de tetraciclina; (42) fungicidas

tiocarbamato; (43) fungicidas benzamida; (44) fungicidas para la inducción de la defensa de plantas huéspedes; (45) fungicidas de contacto multisitios; (46) otros fungicidas que no pertenecen a las clases (1) hasta (45); y sales de los
5 compuestos de las clases (1) hasta (46).

Otras descripciones de estas clases de compuestos fungicidas se proporcionan más abajo.

(1) "Fungicidas Metil-benzimidazol carbamatos (MBC)"
(Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas
10 (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC) código 1)
inhiben la mitosis uniéndose al beta-tubulin durante el ensamble del microtúbulo. La inhibición del ensamble del microtúbulo puede afectar la división celular, el transporte dentro de la célula y la estructura celular. Los Fungicidas
15 Metil-benzimidazol carbamatos incluyen fungicidas benzimidazol y de tiofanato. Los benzimidazoles incluyen benomilo, carbendazima, fuberidazol y tiabendazol. Los tiofanatos incluyen tiofanato y metil tiofanato.

(2) Los "Fungicidas Dicarboximida" (Fungicide Resistance
20 Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código 2) se proponen para inhibir la peroxidación lipídica en los hongos a través de la interferencia con la NADH- Citocromo c Reductasa. Los ejemplos incluyen clozolinato, iprodiona, procimidona y vinclozolin.

(3) Los "Fungicidas inhibidores de la desmetilación (DMI)" (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código 3) inhiben la C14 demetilasa, esta enzima es clave en la producción de
5 esterol. Los esteroides, tales como ergosterol, son necesarios para la estructura y la función de la membrana, siendo ellos esenciales para el desarrollo de las paredes celulares funcionales. Por ello, la exposición a estos fungicidas da como resultado un crecimiento anormal y eventualmente la
10 muerte de los hongos sensibles. Los fungicidas DMI se dividen en diferentes clases químicas: azoles (que incluyen triazoles e imidazoles), pirimidinas, piperazinas y piridinas. Los triazoles incluyen azaconazol, bitertanol, bromuconazol, ciproconazol, difenoconazol, diniconazol (que incluye
15 diniconazol M), epoxiconazol, fenbuconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, hexaconazol, imibenconazol, ipconazol, metconazol, miclobutanil, penconazol, propiconazol, protioconazol, simeconazol, tebuconazol, tetraconazol, triadimefon, triadimenol, triticonazol y
20 uniconazol. Los imidazoles incluyen clotrimazol, imazalil, oxpoconazol, procloraz, pefurazoato y triflumizolo. Las pirimidinas incluyen fenarimol y nuarimol. Las piperazinas incluyen triforina. las piridinas incluyen pirifenox. Las investigaciones bioquímicas han demostrado que todos los

fungicidas anteriormente mencionados son fungicidas DMI como los descritos por K. H. Kuck et al. in *Modern Selective fungicidas - Properties, Applications and Mechanisms of Action*, H. Lyr (Ed.), Gustav Fischer Verlag: Nueva York, 5 1995, 205-258.

(4) Los "fungicidas fenilamidas" (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código 4) son inhibidores específicos de la ARN-polimerasa en el hongo Oomycete. Los hongos sensibles 10 expuestos a estos fungicidas muestran una capacidad reducida para incorporar uridina al ARNr. El crecimiento y desarrollo en los hongos sensibles se evita exponiéndolos a esta clase de fungicidas. Los fungicidas fenilamidas incluyen fungicidas acilalaninas, oxazolidinonas y butirolactonas. Las 15 acilalaninas incluyen benalaxil, benalaxil-M, furalaxil, metalaxil y mefenoxam (metalaxil-m). Las oxazolidinonas incluyen oxadixil. Las butirolactonas incluyen ofurace.

(5) Los fungicidas "Amino/morfolinas" (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la 20 Resistencia a Fungicidas) código 5) inhiben dos sitios precisos dentro de la vía biosintética de esterol, $\Delta^8 \rightarrow \Delta^7$ isomerasa y Δ^{14} reductasa. Los eteroles, tales como ergosterol, son necesarios para la estructura y la función de la membrana, siendo ellos esenciales para el desarrollo de las paredes

celulares funcionales. Por ello, la exposición a estos fungicidas da como resultado un crecimiento anormal y eventualmente la muerte de los hongos sensibles. Los fungicidas Amino/morfolinas (también conocidos como inhibidores de la biosíntesis de esterol no-DMI) incluyen fungicidas morfolinas, piperidinas y espiroquetel-aminos. Las morfolinas incluyen aldimorf, dodemorf, fenpropimorf, tridemorf y trimorfamida. Las piperidinas incluyen fenpropidina y piperalina. Los espiroquetel-aminos incluyen espiroxamina.

10 (6) Los "fungicidas inhibidores de la biosíntesis de fosfolípidos" (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código 6) inhiben el crecimiento de los hongos afectando la biosíntesis de fosfolípidos. Los fungicidas inhibidores de la biosíntesis de fosfolípido incluyen fungicidas fosforotioato y ditiolano. 15 Los fosforotioatos incluyen edifenfos, iprobenfos y pirazofos. Los ditiolanos incluyen isoprotiolano.

20 (7) Los fungicidas carboxamidas" (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código 7) inhiben la respiración fúngica del Complejo II (succinato deshidrogenasa) afectando una enzima clave en el Ciclo de Krebs (ciclo TCA) denominada succinato deshidrogenasa. Al inhibir la respiración se evita que el hongo provoque ATP, y por lo tanto inhibe el crecimiento y

la reproducción. Los fungicidas carboxamidas incluyen benzamidas, furan carboxamidas, oxatiin carboxamidas, tiazol carboxamidas, pirazol carboxamidas y piridina carboxamidas. Las benzamidas incluyen benodanil, flutolanil y mepronil.

5 Las furan carboxamidas incluyen fenfuram. Las oxatiin carboxamidas incluyen carboxina y oxicarboxina. Las tiazol carboxamidas incluyen tifluzamida. Las pirazol carboxamidas incluyen furametpir, pentiopirad, bixafen, *N*-[2-(1*S*,2*R*)-[1,1'-biciclopropil]-2-ilfenil]-3-(difluorometil)-1-metil-

10 1*H*-pirazol-4-carboxamida y *N*-[2-(1,3-dimetilbutil)fenil]-5-fluoro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxamida. Las piridina carboxamidas incluyen boscalid.

(8) Los "fungicidas Hidroxi(2-amino-)pirimidina" (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código 8) inhiben la síntesis de ácido nucleico interfiriendo con adenosina deaminasa. Los ejemplos incluyen bupirimato, dimetirimol y etirimol.

15

(9) Los "fungicidas Anilinopirimidinas" (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC) código 9) se proponen para inhibir la biosíntesis del aminoácido metionina y afectar la secreción de las enzimas hidrolíticas que lisan las células vegetales durante la infección. Los ejemplos incluyen ciprodinil, mepanipirim y pirimetanil.

20

(10) Los "fungicidas N-Fenil carbamatos" (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código 10) inhiben la mitosis uniendo el beta-tubulin y afectando el ensamble del microtúbulo. La inhibición del ensamble del microtúbulo puede afectar la división celular, el transporte dentro de la célula y la estructura celular. Los ejemplos incluyen dietofencarb.

(11) Los "fungicidas inhibidores de la quinona exterior (QoI)" (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código 11) inhiben la respiración mitocondrial del Complejo III en hongos afectando la ubiquinol oxidasa. La oxidación del ubiquinol se bloquea en el sitio de la "quinona exterior" (Q_o) del complejo citocromo bc₁, el cual se ubica en la membrana mitocondrial interna de los hongos. Al inhibir la respiración mitocondrial se evita el crecimiento y el desarrollo normal fúngico. Los fungicidas inhibidores de la quinona exterior (también conocidos como fungicidas estrobilurina) incluyen fungicidas metoxiacrilato, metoxicarbamato, oximinoacetato, oximinoacetamida, oxazolidinediona, dihidro dioxazina, imidazolinona y benzilcarbamato. Los metoxiacrilatos incluyen azoxistrobina, enestroburina (SYP-Z071) y picoxistrobina. Los metoxicarbamatos incluyen piraclostrobina. Los oximinoacetatos incluyen kresoxim-metil y trifloxistrobina. Los

oximinoacetamidas incluyen dimoxistrobina, metominostrobin, orisaastrobina, α -[metoxiimino]-N-metil-2-[[[1-[3-(trifluorometil)fenil]etoxi]imino]metil]bencenoacetamida y 2-[[[3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2-propen-1-ilidene]amino]oxi]metil]- α -(metoxiimino)-N-metilbencenoacetamida. Los oxazolidinedionas incluyen famoxadona. Los dihidrodioxazinas incluyen fluoxastrobina. Los imidazolinonas incluyen fenamidona. Los benzilcarbamatos incluyen piribencarb.

10 (12) Los "fungicidas fenilpirroles" (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código 12) inhiben una proteína quinasa asociada con la transducción de señal osmótica en hongos. Fenpiclonil y fludioxonil son ejemplos de esta clase de fungicidas.

15 (13) Los "fungicidas de Quinolina" (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código 13) se proponen para inhibir la transducción de señal afectando las proteínas G en la señalización celular temprana. Se ha comprobado que
20 interfieren con la germinación y/o formación apresoria en hongos que provocan enfermedades de tizón polvoriento. Quinoxifen es un ejemplo de esta clase de fungicidas.

(14) Los "fungicidas inhibidores de la peroxidación lipídica" (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité

de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código 14) se proponen para inhibir la peroxidación lipídica la cual afecta la síntesis de la membrana en los hongos. Los miembros de esta clase, tales como etridiazol, también pueden afectar otros procesos biológicos tales como la respiración y la biosíntesis de melanina. Los fungicidas de la peroxidación lipídica incluyen carbono aromático y fungicidas 1,2,4-tiadiazol. Los fungicidas de carbono aromático incluyen bifenil, cloroneb, dicloran, quintozeno, tecnazeno y tolclofos-metil. Los fungicidas 1,2,4-tiadiazol incluyen etridiazol.

(15) Los “fungicidas de los inhibidores de la reductasa de la biosíntesis de melanina (MBI-R)” (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código 16,1) inhiben la etapa de reducción naphthal en biosíntesis de melamina. La Melanina es necesaria para la infección de las plantas huéspedes en algunos hongos. Los fungicidas de los inhibidores de la reductasa de la biosíntesis de melanina incluyen fungicidas isobenzofuranona, pirroloquinolinona y triazolbenzotiazol. Los isobenzofuranonas incluyen ftalida. Los pirroloquinolinonas incluyen piroquilona. Los triazolbenzotiazoles incluyen triciclazol.

(16) Los “fungicidas de los inhibidores de la deshidratasa de la biosíntesis de melanina (MBI-D)” (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a

Fungicidas) código 16,2) inhibes la scytalone deshidratasa en la biosíntesis de melanina. La melanina es necesaria para la infección de las plantas huéspedes en algunos hongos. Los fungicidas de los inhibidores de la deshidratasa de la biosíntesis de melanina incluyen fungicidas ciclopropano carboxamida, carboxamida y propionamida. Los ciclopropano carboxamidas incluyen carpropamida. Los carboxamidas incluyen diclocimet. Los propionamidas incluyen fenoxanil.

(17) Los "fungicidas hidroxianilidas (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código 17) inhiben la C4-demetilasa. Esta enzima es clave en la producción de esterol. Los ejemplos incluyen fenhexamida.

(18) Los "fungicidas inhibidores de escualeno-epoxidasa" (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código 18) inhiben la escualeno-epoxidasa en la vía de la biosíntesis de ergosterol. Los esteroides tales como ergosterol son necesarios para la función y estructura de la membrana, siendo ellos esenciales para el desarrollo de las paredes celulares funcionales. Por ello, la exposición a estos fungicidas da como resultado el crecimiento y eventualmente la muerte de los hongos sensibles. Los fungicidas inhibidores de escualeno-epoxidasa incluyen fungicidas tiocarbamatos y

aliaminas. Los tiocarbamatos incluyen piributicarb. Los alilaminas incluyen naftifina y terbinafina.

(19) Los "fungicidas Polioxina" (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código 19) inhiben la quitina sintasa. Los
5 ejemplos incluyen polioxina.

(20) Los "fungicidas fenilurea" (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código 20) se proponen para afectar la división
10 celular. Los ejemplos incluyen pencicurona.

(21) Los "fungicidas del inhibidor de quinona interior (Qil)" (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código 21) inhiben la respiración mitocrondrial del Complejo III en
15 hongos afectando la ubiquinol oxidasa. La reducción del ubiquinol se bloquea en el sitio de la "quinona interior" (Q_i) del complejo de citocromo bc₁, el cual se ubica en la membrana mitocondrial interna de los hongos. Al inhibir la respiración mitocondrial se evita el crecimiento y el
20 desarrollo normal fúngico. Los fungicidas del inhibidor de la quinona interior incluyen fungicidas cianoimidazoles y sulfamoil triazoles. Los cianoimidazoles incluyen ciazofamida. Los sulfamoil triazoles incluyen amisulbrom.

(22) Los "fungicidas Benzamidas" (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código 22) inhiben la mitosis uniéndose al beta-tubulin y afectando el ensamble del microtúbulo. La
5 inhibición del ensamble del microtúbulo puede afectar la división celular, el transporte dentro de la célula y la estructura celular. Los ejemplos incluyen zoxamida.

(23) Los "fungicidas antibióticos de ácido enopiranurónico" (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC
10 (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código 23) inhiben el crecimiento de los hongos afectando la biosíntesis de proteínas. Los ejemplos incluyen blasticidina-S.

(24) Los "fungicidas antibióticos de hexopiranosilo" (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de
15 Acción para la Resistencia a Fungicidas) código 24) inhiben el crecimiento de los hongos afectando la biosíntesis de proteína. Los ejemplos incluyen casugamicina.

(25) Los "fungicidas de síntesis de proteínas: Glucopiranosil Antibiótico" (Fungicide Resistance Action
20 Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código 25) inhiben el crecimiento de los hongos afectando la biosíntesis de proteínas. Los ejemplos incluyen estreptomycinina.

(26) Los "fungicidas de síntesis de trehalasa e inositor: Glucopiranosil Antibiótico" (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código 26) inhiben la vía de biosíntesis de inositol. Los ejemplos incluyen validamicina.

(27) Los "fungicidas cianoacetamida oxime (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código 27) incluyen cimoxanil.

(28) Los "fungicidas carbamatos" (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código 28) se consideran inhibidores de múltiples sitios de crecimiento fúngico. Se proponen para interferir con la síntesis de ácidos grasos en las membranas celulares, los cuales después afectan la permeabilidad de la membrana celular. Propamacarb, propamacarb-hidrocloruro, iodocarb, y protiocarb son ejemplos de esta clase de fungicidas.

(29) Los "fungicidas para el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa" (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código 29) inhiben la respiración fúngica desacoplando la fosforilación oxidativa. Al inhibir la respiración se evita el crecimiento y el desarrollo normal fúngico. Esta clase incluye 2,6-dinitroanilinas tales como fluazinam, pirimidona hidrazonas tales como ferimzona y

dinitrofenil crotonato tales como dinocap, meptildinocap y binapacril.

(30) Los "fungicidas organoestánicos" (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código 30) inhiben la adenosina trifosfato sintasa (ATP) en la vía de fosforilación oxidativa. Los ejemplos incluyen acetato de fentin, cloruro de fentin e hidróxido de fentin.

(31) Los "fungicidas de ácido carboxílico" (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código 31) inhiben el crecimiento de los hongos afectando la ácido desoxirribonucleico (ADN) topoisomerasa tipo II (girasa). Los ejemplos incluyen ácido oxolínico.

(32) Los "fungicidas heteroaromáticos" (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código 32) se proponen para afectar la síntesis del DNA/ácido ribonucleico (ARN). Los fungicidas heteroaromáticos incluyen fungicidas isoxazol e isotiazolona. Los isoxazoles incluyen himexazol y los isotiazolonas incluyen octilínona.

(33) Los "fungicidas fosfonatos" (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia

a Fungicidas) código 33) incluyen ácido de fósforo y sus diferentes sales, que incluyen fosetil-aluminio.

(34) Los “fungicidas ácido ftalámicos” (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas)código 34) incluyen tecloftalam.

(35) Los “fungicidas benzotriazinas” (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas)código 35) incluyen triazoxido.

(36) Los “fungicidas benceno-sulfonamidas” (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código 36) incluyen flusulfamida.

(37) Los “fungicidas piridazinonas” (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas)código 37) incluyen diclomezina.

(38) Los “fungicidas tiofene-carboxamidas” (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código 38) se proponen para afectar la producción de ATP. Los ejemplos incluyen siltiofam.

(39) Los “fungicidas pirimidinamidas” (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código 39) inhiben el crecimiento de los hongos afectando la biosíntesis de fosfolípidos e incluyen diflumetorim.

(40) Los "fungicidas amidas del ácido carboxílico (CAA)"
(Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción
para la Resistencia a Fungicidas) código 40) se proponen para
inhibir la biosíntesis de fosfolípidos y la deposición de la
5 pared celular. La inhibición de estos procesos evita el
crecimiento y lleva a la muerte de los hongos específicos. Los
fungicidas amidas del ácido carboxílico incluyen fungicidas
amidas de ácido cinámico, valinamida carbamatos y amidas de
ácido mandélico. Las amidas de ácido cinámicos incluyen
10 dimetomorf y flumorf. Las valinamida carbamatos incluyen
bentiavalicarb, bentiavalicarb-isopropil, iprovalicarb y
valifenal. Las amidas de ácido mandélico incluyen
mandipropamida, N-[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propin-1-il]oxi]-
3-metoxifenil]etil]-3-metil-2-[(metilsulfonil)amino]butanamida
15 y N-[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propin-1-il]oxi]-3-
metoxifenil]etil]-3-metil-2-[(etilsulfonil)amino]butanamida.

(41) Los "Fungicidas antibióticos de tetraciclina"
(Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de
Acción para la Resistencia a Fungicidas) código 41) inhiben
20 el crecimiento de los hongos afectando la nicotinamida
adenina dinucleótido (NADH) oxidoreductasa (Complejo 1).
Los ejemplos incluyen oxitetraciclina.

(42) Los "fungicidas tiocarbamatos (b42)" (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código 42) incluyen metasulfocarb.

(43) Los "Fungicidas benzamidas" (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código 43) inhiben el crecimiento de los hongos por medio de la deslocalización de las proteínas del tipo espectrina. Los ejemplos incluyen fungicidas acilpicolide tales como fluopicolide y fluopiram.

(44) Los "fungicidas para la inducción de la defensa de plantas huéspedes" (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código P) inducen los mecanismos de defensa de este tipo de plantas. Los fungicidas para la inducción de la defensa de plantas huéspedes incluyen fungicidas benzo-tiadiazol, benzisotiazol y tiadiazol-carboxamida. Los benzo-tiadiazoles incluyen acibenzolar-S-metil. Los benzo-tiadiazoles incluyen probenazol. Los carboxamidas-tiadiazoles incluyen tiadinil e isotianil.

(45) Los "fungicidas de contacto multisitios" inhiben el crecimiento fúngico a través de los múltiples sitios de acción y tienen actividad preventiva/de contacto. Esta clase de fungicidas incluye: (45,1) "fungicidas de cobre" (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código M1)", (45,2)

“fungicidas de azufre” (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código M2), (45,3) “fungicidas a base de ditiocarbamato” (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código M3), (45,4) “fungicidas phthalimida” (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código M4), (45,5) “fungicidas de cloronitrilo” (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código M5), (45,6) “fungicidas sulfamidas” (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código M6), (45,7) “fungicidas guanidinas” (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código M7), (45,8) “fungicidas triazinas” (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código M8) y (45,9) “Fungicidas quinona” (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código M9). Los “fungicidas de cobre” son compuestos inorgánicos que contienen cobre, generalmente, en el estado de oxidación del cobre(II); los ejemplos incluyen oxiclорuro de cobre, sulfato de cobre e hidróxido de cobre, que incluye las composiciones

tales como mezcla de Burdeos (sulfato de cobre tribásico). Los "fungicidas de azufre" son químicos inorgánicos que contienen anillos o cadenas de átomos de azufre; los ejemplos incluyen azufre elemental. Los "fungicidas a base de
5 ditiocarbamato" contienen una porción molecular de ditiocarbamato; los ejemplos incluyen mancozeb, metiram, propineb, ferbam, maneb, thiram, zineb y ziram. Los "fungicidas phtalimidas" contienen una porción molecular de ftalimida; los ejemplos incluyen folpet, captan y captafol.
10 Los "fungicidas de cloronitrilo" contienen un anillo aromático sustituido con cloro y ciano; los ejemplos incluyen clorotalonil. Los "fungicidas sulfamidas" incluyen diclofluanida y tolifluanida. Los "fungicidas guanidina" incluyen dodina, guazatina, iminoctadina albesilato y
15 triacetato iminoctadina. Los "fungicidas triazinas" incluyen anilazina. Los "fungicidas Quinona" incluyen ditianon.

(46) "Otros fungicidas que no pertenecen a las clases (1) hasta (45)" incluyen ciertos fungicidas cuyo modo de acción puede desconocerse. Estos incluyen: (46,1) "fungicidas
20 tiazol carboxamidas" (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código U5), (46,2) "fungicidas fenil-acetamidas" (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código U6), (46,3) "fungicidas

quinazolinona" (Fungicide Resistance Action Committee, FRAC
(Comité de Acción para la Resistencia a Fungicidas) código
U7) y (46,4) "fungicidas benzofenona" (Fungicide Resistance
Action Committee, FRAC (Comité de Acción para la Resistencia
5 a Fungicidas) código U8). Los tiazol carboxamidas incluyen
etaboxam. Los fenil-acetamidas incluyen ciflufenamida y N-
[[[(ciclopropilmetoxi)amino][6-(difluorometoxi)-2,3-
difluorofenil-metileno]benzenoacetamida. Los quinazolinonas
incluyen proquinazida y 2-butoxi-6-iodo-3-propil-4H-1-
10 benzopiran-4-uno. Los benzofenonas incluyen metrafenona. La
clase (b46) además incluye betoxazina, neo-asozina
(metanearsonato férrico), pirrolnitrina, quinometionato, N-
[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propin-1-il]oxi]-3-
metoxifenil]etil]-3-metil-2-[(metilsulfonil)amino]butanamida,
15 N-[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propin-1-il]oxi]-3-
metoxifenil]etil]-3-metil-2-[(etilsulfonil)amino]butanamida,
2-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-2-[3-(2-
metoxifenil)-2-tiazolidin ilideno]acetonitrilo, 3-[5-(4-
clorofenil)-2,3-dimetil-3-isoxazolidinil]piridina, 4-
20 fluorofenil N-[1-[[[1-(4-
cianofenil)etil]sulfonil]metil]propil]carbamato, 5-cloro-6-
(2,4,6-trifluorofenil)-7-(4-metilpiperidina-1-
yl)[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidina, N-(4-cloro-2-nitrofenil)-
N-etil-4-metilbenzenosulfonamida, N-

[[(ciclopropilmetoxi) amino] [6- (difluorometoxi) -2,3-
difluorofenil] metileno] benzenoacetamida, N'-[4-[4-cloro-3-
(trifluorometil) fenoxi] -2,5-dimetilfenil] -N-etil-N-
metilmetanimidamida y 1-[(2-propeniltio) carbonil] -2-(1-
5 metiletil) -4-(2-metilfenil) -5-amino-1H-pirazol-3-uno.

Cabe destacar una mezcla (es decir composición) que
comprende por lo menos una forma sólida del Compuesto 1 (por
ejemplo, la Forma B polimorfa) y por lo menos un compuesto
fúngico seleccionado del grupo formado por las clases (1)
10 hasta (46) descritas anteriormente. También cabe destacar
una composición que comprende tal mezcla (en cantidad con
eficacia fungicida) y además que comprende por lo menos un
componente adicional seleccionado del grupo formado por
surfactantes, diluyentes sólidos y diluyentes líquidos. Cabe
15 destacar particularmente que se trata de una mezcla (es
decir composición) que comprende por lo menos una forma
sólida del Compuesto 1 y por lo menos un compuesto fúngico
seleccionado del grupo de compuestos específicos enumerados
anteriormente relacionados con las clases (1) hasta (46).
20 Además cabe destacar particularmente que se trata de una
composición que comprende tal mezcla (en cantidad con
eficacia fungicida) y además comprende por lo menos un
surfactante adicional seleccionado del grupo formado por
surfactantes, diluyentes sólidos y diluyentes líquidos.

En ciertos casos, las combinaciones de una forma sólida del Compuesto 1 (por ejemplo la Forma B polimorfa) con otros agentes o compuestos biológicamente activos (especialmente fungicidas) (es decir ingredientes activos) pueden dar como
5 resultado un efecto mayor que el aditivo (es decir sinérgico). Siempre es deseable reducir la cantidad de ingredientes activos liberados en el ambiente y al mismo tiempo asegurar un control eficaz de las plagas. Cuando la sinergia de los ingredientes activos fungicidas se produce en
10 los niveles de aplicación dando niveles agronómicamente satisfactorios de control fungicida, tales combinaciones pueden ser ventajosas para reducir el costo de la producción de cultivos y la carga ambiental. Esta sinergia ha sido descrita como "la acción cooperativa de dos componentes de
15 una mezcla, de forma que el efecto total sea mayor o más prolongado que la suma de los efectos de los dos componentes (o más) tomados independientemente" (Véase Tames, P. M. L., *Neth. J. Plant Pathology*, (1964), 70, 73-80).

Cabe destacar una combinación de una forma sólida del
20 Compuesto 1 (por ejemplo, la Forma B polimorfa) con por lo menos otro ingrediente activo fungicida. Cabe destacar particularmente que se trata de tal combinación donde el otro ingrediente activo fungicida tiene un lugar diferente de acción a partir del Compuesto 1. En ciertos casos, una

combinación con por lo menos otro ingrediente activo fungicida que tiene un espectro similar de control pero un lugar diferente de acción será especialmente ventajoso para la administración de la resistencia. De ese modo, una
5 composición de la presente invención además puede comprender una cantidad con eficacia biológica de por lo menos un ingrediente activo fungicida adicional que tiene un espectro similar de control pero un lugar diferente de acción.

Cabe destacar además las combinaciones de una forma
10 sólida del Compuesto 1 (por ejemplo, la Forma B polimorfo) con los fungicidas: amisulbrom, azoxistrobina, bentiavalicarb, bentiavalicarb-isopropil, mezcla de Burdeos, boscalid (nico bifena), carboxina, clorotalonil, hidróxido de cloro, oxiclорuro de cobre, sulfato de cobre, ciazofamida, cimoxanil,
15 ciproconazol, difenoconazol, dimetomorfo, famoxadona, fluazinam, fludioxonil, fluopicolido, flusilazol, folpet, fosetil-aluminio, Initium® (ametoctradina), iprovalicarb, kresoxim-metil, mancozeb, mandipropamida, metalaxil, metalaxil M, miclobutanil, orisastrobina, pentiopirad, ácido fosfónico,
20 ácidos y sales de fósforo, picoxistrobina, propamocarb, propamocarb-HCl, propiconazol, proquinazida, piraclostrobina, quinoxifeno, espiroxamina, tebuconazol, tetraconazol, trifloxistrobina o valifenal.

Para las modalidades donde se usa uno o más de estos
25 diferentes compañeros de mezcla, el índice de peso de estos

diferentes compañeros de mezcla (en total) para una forma sólida del Compuesto 1 (por ejemplo, la Forma B polimorfa) es, generalmente, entre aproximadamente 1:3000 y aproximadamente 3000:1. Cabe destacar el índice de peso entre aproximadamente 5 1:300 y aproximadamente 300:1 (por ejemplo índices entre aproximadamente 1:30 y aproximadamente 30:1). Una persona con experiencia en la técnica podrá determinar fácilmente mediante experimentación simple las cantidades biológicamente eficaces de ingredientes activos necesarios para el espectro deseado de 10 actividad biológica. Será evidente que al incluir estos componentes adicionales se puede expandir el espectro de las enfermedades controladas más allá del espectro controlado por las formas sólidas del Compuesto 1 aislado.

Los índices de peso específicos ilustrativos de las 15 mezclas, de las composiciones y de los métodos de la presente invención se enumeran en la Tabla 7. La primera columna de la Tabla 7 enumera el compuesto específico del compañero de mezcla (por ejemplo, "Acibenzolar-S-metil" en la primera línea). La segunda, tercera y cuarta columna de la Tabla 7 enumeran los 20 intervalos de los índices de las tasas en las cuales se aplica, generalmente, el compuesto del compañero de mezcla en relación con una forma sólida del Compuesto 1. De ese modo, por ejemplo, la primera línea de la Tabla 7 describe específicamente que la combinación de acibenzolar-S-metil con una forma sólida del 25 Compuesto 1 (por ejemplo, la Forma B polimorfa) se aplica,

generalmente, a un índice de peso entre 22:1 y 1:60. Las líneas restantes de la Tabla 7 se interpretarán de forma similar.

Tabla 7

5	Compañero de mezcla	Relación en peso típica	Relación en peso más típica	Relación en peso más típica
	acibenzolar-S-metil	22:1 a 1:60	7:1 a 1:20	4:1 a 1:3
10	aldimorfo	300:1 a 1:1	100:1 a 3:1	60:1 a 8:1
	ametoctradina	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	24:1 a 3:1
	amisulbrom	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	12:1 a 2:1
15	anilazina	900:1 a 4:1	300:1 a 10:1	180:1 a 27:1
	azaconazol	75:1 a 1:6	25:1 a 1:2	18:1 a 2:1
	azoxistrobina	90:1 a 1:4	30:1 a 1:2	24:1 a 3:1
	benalaxil	45:1 a 1:6	15:1 a 1:2	12:1 a 2:1
20	benalaxil-M	45:1 a 1:12	15:1 a 1:4	9:1 a 1:1
	benodanil	180:1 a 1:2	60:1 a 2:1	36:1 a 4:1
25	benomil	450:1 a 1:2	150:1 a 3:1	90:1 a 10:1

5

10

15

20

25

bentiavalicarb	22:1 a 1:12	7:1 a 1:4	4:1 a 1:2
bentiavalicarb-isopropil	22:1 a 1:12	7:1 a 1:4	4:1 a 1:2
betoxazina	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
binapacril	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
bifenil	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
bitertanol	150:1 a 1:2	50:1 a 2:1	30:1 a 6:1
bixafen	120:1 a 1:3	40:1 a 1:1	18:1 a 3:1
blasticidina-S	30:1 a 1:30	10:1 a 1:10	1:1 a 1:4
mezcla de Burdeos (sulfato tribásico de cobre)	4500:1 a 4:1	1500:1 a 10:1	360:1 a 40:1
boscalid	180:1 a 1:2	60:1 a 2:1	36:1 a 4:1
bromuconazol	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
bupirimato	30:1 a 1:30	10:1 a 1:10	2:1 a 1:4

5	captafol	900:1 a 1:2	300:1 a 3:1	120:1 a 14:1
	captán	900:1 a 1:2	300:1 a 3:1	120:1 a 14:1
	carbendazima	450:1 a 1:2	150:1 a 3:1	90:1 a 10:1
	carboxina	180:1 a 1:2	60:1 a 2:1	36:1 a 4:1
10	carpropamida	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
	cloroneb	3000:1 a 4:1	1000:1 a 10:1	800:1 a 107:1
15	clorotalonil	900:1 a 1:2	300:1 a 3:1	120:1 a 14:1
	clozolinato	450:1 a 2:1	150:1 a 5:1	90:1 a 14:1
	clotrimazol	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
20	oxicloruro de cobre	2250:1 a 4:1	750:1 a 10:1	480:1 a 54:1
	sales de cobre tales como sulfato de cobre e hidróxido de cloro	1200:1 a 1:2	400:1 a 2:1	60:1 a 7:1
25	ciazofamida	45:1 a 1:6	15:1 a 1:2	9:1 a 2:1

5	ciflufenamida	15:1 a 1:30	5:1 a 1:10	3:1 a 1:3
	cimoxanil	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	14:1 a 2:1
	ciproconazol	45:1 a 1:6	15:1 a 1:2	9:1 a 2:1
	ciprodinil	225:1 a 1:3	75:1 a 1:1	36:1 a 4:1
	diclofluanida	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
10	diclocimet	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
	diclomezina	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	30:1 a 4:1
	dicloran	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
15	dietofencarb	225:1 a 1:3	75:1 a 1:1	60:1 a 7:1
	difenoconazol	45:1 a 1:12	15:1 a 1:4	6:1 a 1:2
	diflumetorim	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
20	dimetirimol	30:1 a 1:30	10:1 a 1:10	2:1 a 1:4
	dimetomorfo	90:1 a 1:2	30:1 a 2:1	24:1 a 4:1
	dimoxistrobina	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	18:1 a 2:1
25				

5	diniconazol	30:1 a 1:12	10:1 a 1:4	8:1 a 1:1
	diniconazol M	30:1 a 1:30	10:1 a 1:10	6:1 a 1:2
	dinocap	75:1 a 1:3	25:1 a 1:1	18:1 a 3:1
	ditianon	150:1 a 1:2	50:1 a 3:1	40:1 a 7:1
	dodemorfo	300:1 a 1:1	100:1 a 3:1	60:1 a 8:1
10	dodina	300:1 a 2:1	100:1 a 5:1	80:1 a 14:1
	Edifenfos	300:1 a 1:3	100:1 a 1:1	30:1 a 4:1
	enestroburina	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	18:1 a 2:1
15	epoxiconazol	37:1 a 1:12	12:1 a 1:4	10:1 a 2:1
	etaboxam	75:1 a 1:3	25:1 a 1:1	18:1 a 3:1
	etridiazol	300:1 a 1:3	100:1 a 1:1	60:1 a 7:1
20	famoxadona	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	18:1 a 2:1
	fenamidona	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	16:1 a 2:1
	fenarimol	30:1 a 1:30	10:1 a 1:10	3:1 a 1:3

5

10

15

20

25

fenbuconazol	30:1 a 1:10	10:1 a 1:4	6:1 a 1:2
fenfuram	180:1 a 1:2	60:1 a 2:1	36:1 a 4:1
fenhexamida	300:1 a 2:1	100:1 a 5:1	80:1 a 14:1
fenoxanil	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
fenpiclonil	750:1 a 1:3	250:1 a 1:1	120:1 a 14:1
fenpropidina	300:1 a 1:1	100:1 a 3:1	60:1 a 8:1
fenpropimorfo	300:1 a 1:1	100:1 a 3:1	60:1 a 8:1
fenpirazamina	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	36:1 a 4:1
acetato de fentin	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
cloruro de fentin	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
hidróxido de fentin	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
ferbam	3000:1 a 2:1	1000:1 a 5:1	240:1 a 27:1

5

10

15

20

25

ferimzona	300:1 a 1:2	100:1 a 2:1	60:1 a 7:1
Fluazinam	225:1 a 1:2	75:1 a 2:1	30:1 a 6:1
fludioxonil	75:1 a 1:4	25:1 a 1:2	18:1 a 2:1
flumetover	90:1 a 1:2	30:1 a 2:1	24:1 a 4:1
flumorfo	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	24:1 a 3:1
fluopicolida	37:1 a 1:6	12:1 a 1:2	9:1 a 2:1
fluopiram	150:1 a 1:30	50:1 a 1:10	24:1 a 3:1
fluoromida	1500:1 a 4:1	500:1 a 10:1	300:1 a 34:1
fluoxastrobina	45:1 a 1:6	15:1 a 1:2	12:1 a 2:1
fluquinconazol	45:1 a 1:4	15:1 a 1:2	12:1 a 2:1
flusilazol	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
flusulfamida	900:1 a 2:1	300:1 a 5:1	120:1 a 14:1
flutianil	75:1 a 1:12	25:1 a 1:4	12:1 a 2:1
flutolanil	180:1 a 1:2	60:1 a 2:1	36:1 a 4:1
flutriafol	45:1 a 1:4	15:1 a 1:2	12:1 a 2:1
fluxapiroxad	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	24:1 a 3:1

5

10

15

20

25

folpet	900:1 a 1:2	300:1 a 3:1	120:1 a 14:1
fosetil-aluminio	2250:1 a 5:1	750:1 a 15:1	240:1 a 40:1
fuberidazol	450:1 a 1:2	150:1 a 3:1	90:1 a 10:1
furalaxil	150:1 a 1:15	50:1 a 1:5	12:1 a 2:1
furametpir	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
guazatina	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
hexaconazol	150:1 a 1:12	50:1 a 1:4	15:1 a 2:1
himexazol	2250:1 a 4:1	750:1 a 10:1	600:1 a 67:1
imazalil	75:1 a 1:6	25:1 a 1:2	15:1 a 2:1
imibenconazol	150:1 a 1:12	50:1 a 1:4	15:1 a 2:1
iodocarb	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
ipconazol	150:1 a 1:12	50:1 a 1:4	15:1 a 2:1

5	Iprobenfos	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
	iprodiona	1200:1 a 2:1	400:1 a 5:1	120:1 a 14:1
	iprovalicarb	90:1 a 1:3	30:1 a 1:1	18:1 a 3:1
	isoprotiolano	1500:1 a 4:1	500:1 a 10:1	360:1 a 40:1
10	isopirazam	120:1 a 1:3	40:1 a 1:1	18:1 a 3:1
	isotianil	120:1 a 1:3	40:1 a 1:1	18:1 a 3:1
	casugamicina	75:1 a 1:30	25:1 a 1:10	3:1 a 1:3
15	kresoxim-metil	75:1 a 1:6	25:1 a 1:2	18:1 a 2:1
	mancozeb	1800:1 a 2:1	600:1 a 4:1	180:1 a 20:1
	mandipropamida	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	16:1 a 2:1
	maneb	1800:1 a 2:1	600:1 a 4:1	180:1 a 20:1
20	mepanipirima	180:1 a 1:1	60:1 a 3:1	48:1 a 8:1
	mepronil	75:1 a 1:12	25:1 a 1:4	12:1 a 2:1
	meptildinocap	75:1 a 1:3	25:1 a 1:1	18:1 a 3:1
25				

5

10

15

20

25

metalaxil	150:1 a 1:15	50:1 a 1:5	12:1 a 2:1
metalaxil-M	75:1 a 1:15	25:1 a 1:5	6:1 a 1:1
metconazol	30:1 a 1:6	10:1 a 1:2	8:1 a 2:1
metasulfocarb	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
metiram	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
metominostrobin	90:1 a 1:4	30:1 a 1:2	24:1 a 3:1
metrafenona	60:1 a 1:4	20:1 a 1:2	16:1 a 2:1
miclobutanil	52:1 a 1:9	17:1 a 1:3	9:1 a 1:1
naftifina	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
neo-asozina (metanearsonato férrico)	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
nuarimol	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
octilinona	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
ofurace	150:1 a 1:15	50:1 a 1:5	12:1 a 2:1
orisaastrobin	90:1 a 1:4	30:1 a 1:2	24:1 a 3:1

5	oxadixil	150:1 a 1:15	50:1 a 1:5	12:1 a 2:1
	ácido oxolínico	300:1 a 1:3	100:1 a 1:1	60:1 a 7:1
	oxpoconazol	150:1 a 1:12	50:1 a 1:4	15:1 a 2:1
	oxicarboxina	180:1 a 1:2	60:1 a 2:1	36:1 a 4:1
10	oxitetraciclina	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	30:1 a 4:1
	pefurazoato	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
15	penconazol	15:1 a 1:15	5:1 a 1:5	3:1 a 1:2
	pencicuron	1500:1 a 2:1	500:1 a 5:1	90:1 a 14:1
	penflufen	120:1 a 1:3	40:1 a 1:1	18:1 a 3:1
20	pentiopirad	120:1 a 1:3	40:1 a 1:1	18:1 a 3:1
	sales y ácidos de fósforos	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
25	phthalida	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1

	picoxistrobina	75:1 a 1:6	25:1 a 1:2	15:1 a 2:1
	piperalina	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
5	polioxina	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	30:1 a 4:1
	probenazol	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
	procloraz	225:1 a 1:2	75:1 a 3:1	60:1 a 7:1
10	procimidona	450:1 a 1:1	150:1 a 3:1	90:1 a 10:1
	propamocarb	300:1 a 2:1	100:1 a 5:1	80:1 a 14:1
15	hidrocloruro de propamocarb	300:1 a 2:1	100:1 a 5:1	80:1 a 14:1
	propiconazol	45:1 a 1:6	15:1 a 1:2	12:1 a 2:1
	propineb	450:1 a 2:1	150:1 a 5:1	90:1 a 14:1
20	proquinazida	30:1 a 1:12	10:1 a 1:4	6:1 a 1:2
	protioconazol	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	15:1 a 2:1
	piraclostrobina	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	18:1 a 2:1
	pirametostrobina	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	18:1 a 2:1
25	piraoxistrobina	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	18:1 a 2:1

5

10

15

20

25

pirazofos	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
piribencarb	150:1 a 1:2	50:1 a 2:1	36:1 a 4:1
pirifenox	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
pirimetanil	300:1 a 1:2	100:1 a 2:1	30:1 a 4:1
piriofenona	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	24:1 a 3:1
piroquilona	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
pirrolnitrina	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
quinmetionato	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
quinoxifen	45:1 a 1:6	15:1 a 1:2	9:1 a 2:1
quintozeno	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
sedaxano	120:1 a 1:3	40:1 a 1:1	18:1 a 3:1
siltiofam	75:1 a 1:6	25:1 a 1:2	18:1 a 2:1
simeconazol	150:1 a 1:12	50:1 a 1:4	15:1 a 2:1

5	espiroxamina	225:1 a 1:2	75:1 a 3:1	45:1 a 7:1
	estreptomicina	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	30:1 a 4:1
	azufre	3000:1 a 9:1	1000:1 a 25:1	600:1 a 67:1
	tebuconazol	75:1 a 1:6	25:1 a 1:2	15:1 a 2:1
	tebufloquina	45:1 a 1:6	15:1 a 1:2	9:1 a 2:1
10	tecloftalam	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
	tecnazeno	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
	terbinafina	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
15	tetraconazol	150:1 a 1:12	50:1 a 1:4	15:1 a 2:1
	tiabendazol	450:1 a 1:2	150:1 a 3:1	90:1 a 10:1
	tifluzamida	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
20	tiofanato	450:1 a 2:1	150:1 a 4:1	90:1 a 11:1
	tiofanato-metil	450:1 a 2:1	150:1 a 4:1	90:1 a 11:1
25				

5

10

15

20

25

tiram	1500:1 a 2:1	500:1 a 5:1	300:1 a 34:1
tiadinil	120:1 a 1:3	40:1 a 1:1	18:1 a 3:1
tolclofos-metil	1500:1 a 2:1	500:1 a 5:1	300:1 a 34:1
tolilfluanida	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
triadimefona	150:1 a 1:12	50:1 a 1:4	15:1 a 2:1
triadimenol	150:1 a 1:12	50:1 a 1:4	15:1 a 2:1
triazoxida	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
triciclazol	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
tridemorfo	300:1 a 1:1	100:1 a 3:1	60:1 a 8:1
trifloxistrobina	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	16:1 a 2:1
triflumizolo	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
triforina	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1

5

10

15

20

25

trimorfamida	450:1 a 1:3	150:1 a 1:1	60:1 a 7:1
triticonazol	150:1 a 1:12	50:1 a 1:4	15:1 a 2:1
uniconazol	150:1 a 1:12	50:1 a 1:4	15:1 a 2:1
validamicina	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	24:1 a 3:1
valifenalato	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	16:1 a 2:1
valifenal	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	16:1 a 2:1
vinclozolina	1200:1 a 2:1	400:1 a 5:1	120:1 a 14:1
zineb	1500:1 a 2:1	500:1 a 5:1	300:1 a 34:1
ziram	1500:1 a 2:1	500:1 a 5:1	300:1 a 34:1
zoxamida	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	16:1 a 2:1
5-cloro-6-(2,4,6- trifluorofenil)-7-(4- metilpiperidina-1- il)[1,2,4]triazol- [1,5-a]pirimidina	150:1 a 1:12	50:1 a 1:4	12:1 a 2:1

5	<i>N</i>-[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propin-1-il]oxi]-3-metoxifenil]etil]-3-metil-2-[(metilsulfonil)amino]butanamida	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	16:1 a 2:1
10	<i>N</i>-[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propin-1-il]oxi]-3-metoxifenil]etil]-3-metil-2-[(etilsulfonil)amino]butanamida	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	16:1 a 2:1
15	2-butoxi-6-iodo-3-propil-4<i>H</i>-1-benzopiran-4-uno	30:1 a 1:12	10:1 a 1:4	6:1 a 1:2
	3-[5-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-3-isoxazolidinil]piridina	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
20	4-fluorofenil <i>N</i>-[1-[[[1-(4-cianofenil)etil]sulfonil]metil]propil]carbamato	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	16:1 a 2:1

5	<i>N</i> - [[(ciclopropilmetoxi) amin o] [6- (difluorometoxi) - 2,3-difluorofenil] - metileno] benzenoacetamida	15:1 a 1:30	5:1 a 1:10	3:1 a 1:3
10	α - [metoxiimino] - <i>N</i> -metil- 2- [[[1- [3- (trifluorometil) fenil] eto xi] imino] - metil] benzenoacetamida	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	24:1 a 3:1
15	<i>N'</i> - [4- [4-cloro-3- (trifluorometil) fenoxi] - 2,5-dimetilfenil] - <i>N</i> -etil- <i>N</i> -metilmetanimidamida	150:1 a 1:6	50:1 a 1:2	24:1 a 3:1
15	<i>N</i> - (4-cloro-2-nitrofenil) - <i>N</i> -etil-4- metilbenzenosulfonamida	150:1 a 1:6	50:1 a 1:2	24:1 a 3:1
20	2- [[[3- (2,6- diclorofenil) -1-metil-2- propen-1- ilideno] amino] oxi] metil] - α - (metoxiimino) - <i>N</i> - metilbenzenoacetamida	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	18:1 a 2:1

5	2-[[[3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2-propen-1-ilideno]amino]oxi]metil]- α -(metoxiimino)-N-metilbencenoacetamida	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	36:1 a 4:1
10	3-cloro-5-(4-clorofenil)-6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)piridazina	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	24:1 a 3:1
15	N-[9-(diclorometileno)-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftaleno-5-il]-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	24:1 a 3:1
20	pentil N-[6-[[[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenilmetileno]amino]oxi]metil]-2-piridinil]carbamato	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	24:1 a 3:1

Ejemplos de otros agentes o compuestos biológicamente activos con los cuales pueden formularse una forma sólida del Compuesto 1 son: insecticidas tales como abamectina, acefato, acetamiprida, amidoflumet (S-1955), avermectina, azadiractina, azinfos-metil, bifentrina, bifenazato, 3-bromo-1-(3-cloro-2-

piridinil)-N-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-
1H-pirazol-5-carboxamida, buprofezina, carbofuran, cartap,
clorantraniliprole clorfenapir, clorfluazuron, clorpirifos,
clorpirifos-metil, cromafenozida, clotianidina, ciflumetofeno,
5 cflutrina, beta-ciflutrina, chalotrina, lambda- cihalotrina,
cipermetrina, ciromazina, deltametrina, diafentiuron,
diazinon, dieldrina, diflubenzuron, dimeflutrina, dimetoato,
dinotefuran, diofenolan, emamectina, endosulfan,
esfenvalerato, etiprole, fenotiocarb, fenoxicarb,
10 fenpropatrina, fenvalerato, fipronil, flonicamida,
flubendiamida, flucitrinato, tau-fluvalinato, flufenerima (UR-
50701), flufenoxuron, fonofos, halofenozida, hexaflumuron,
hidrametilnon, imidacloprida, indoxacarb, isofenfos,
lufenuron, malation, meperflutrina, metaflumizona,
15 metaldehído, metamidofos, metidation, metomil, metopreno,
metoxiclor, metoflutrina, monocrotofos, metoxifenoazida,
nitenpiram, nitiazine, novaluron, noviflumuron (XDE-007),
oxamil, paration, paration-metil, permetrina, forato,
fosadona, fosmet, fosfamidon, pirimicarb, profenofos,
20 proflutrina, pimetrozina, pirafluprola, piretrina, piridalil,
pipirodiclofeno, espiromesifen (BSN 2060), espirotetramat,
sulfoxaflor, sulprofos, tebufenozida, teflubenzuron,
teflutrina, terbufos, tetraclorvinfos, tetrametilflutrina,
tiacloprid, tiametoxam, tiodicarb, tiosultap-sodio,
25 tralometrina, triazamato, triclorfon y triflumuron; y agentes

biológicos que incluyen bacterias entomopatógenas, tales como *Bacillus thuringiensis* subsp. *aizawai*, *Bacillus thuringiensis* subsp. *kurstaki*, y las delta-endotoxinas encapsuladas de *Bacillus thuringiensis* (por ejemplo, Cellcap, MPV, MPVII);
5 hongos entomopatógenos, tales como el hongo causante de la muscardina verde; y el virus entomopatógeno que incluye baculovirus, nucleopoliedrovirus (NPV) tales como HzNPV, AfNPV; y virus de la granulosis (GV) tales como CpGV.

Las formas sólidas del Compuesto 1 y las composiciones de
10 éstas pueden aplicarse a las plantas transformadas genéticamente para expresar proteínas tóxicas en la fauna nociva invertebrada (tales como *Bacillus thuringiensis* delta-endotoxinas). El efecto de las composiciones fungicidas aplicadas exógenamente de esta invención puede ser sinérgico
15 con las proteínas de las toxinas expresadas.

La Tabla 8 enumera combinaciones específicas de agentes de control de fauna nociva invertebrada con un componente (a) mezclas ilustrativas o las composiciones de la presente invención que comprende las formas sólidas del Compuesto 1. La
20 primera columna de la Tabla 8 enumera los agentes específicos del control de fauna nociva invertebrada (por ejemplo, "Abamectina" en la primera línea). La segunda columna de la Tabla 8 enumera el modo de acción (si se conoce) o clase química de los agentes de control de fauna nociva
25 invertebrada. La tercera columna de la Tabla 8 enumera la(s)

modalidad(es) de los intervalos de índices de pesos a los
cuales se aplica, generalmente, el agente de control de fauna
nociva invertebrada en relación con un componente (a) (por
ejemplo, "50:1 a 1:50" de abamectina en relación con una
5 mezcla ilustrativa o las composiciones de la presente
invención que comprende una forma sólida del Compuesto 1 por
peso). De ese modo, por ejemplo, la primera línea de la Tabla
8 específicamente describe la combinación de un componente (a)
mezclas o composiciones de la presente invención que comprende
10 una forma sólida del Compuesto 1 (por ejemplo, la Forma B
polimorfa) con abamectina se aplica, generalmente, en un
índice de peso entre 50:1 a 1:50. Las líneas restantes de la
Tabla 8 se interpretarán de forma similar.

15 Tabla 8

20

Agente para controlar plagas invertebradas	Modo de acción o clase química	Relación en peso Típica
Abamectina	Lactonas macrocíclicas	50:1 a 1:50
Acetamiprida	Neonicotinoides	150:1 a 1:200

25

5

10

15

20

25

Amitraz	Ligandos del receptor de octopamina	200:1 a 1:100
Avermectina	Lactonas macrocíclicas	50:1 a 1:50
Azadiractina	Agonistas de la 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 la quitina	500:1 a 1:50
Cartap	Análogos de la nereistoxina	100:1 a 1:200
Clorantraniliprol	Ligandos del receptor de rianodina	100:1 a 1:120
Clorfenapir	Inhibidores del transporte electrónico mitocondrial	300:1 a 1:200
Clorpirifos	Inhibidores de la colinesterasa	500:1 a 1:200
Clotianidina	Neonicotinoides	100:1 a 1:400
Ciflutrina	Moduladores del canal de sodio	150:1 a 1:200

5	Cialotrina	Moduladores del canal de sodio	150:1 a 1:200
	Cipermetrina	Moduladores del canal de sodio	150:1 a 1:200
	Ciromacina	Inhibidores de la síntesis de la quitina	400:1 a 1:50
	Deltametrina	Moduladores del canal de sodio	50:1 a 1:400
10	Dieldrina	Insecticidas de ciclodieno	200:1 a 1:100
	Dinotefurano	Neonicotinoides	150:1 a 1:200
	Diofenolán	Inhibidor de muda	150:1 a 1:200
15	Emamectina	Lactonas macrocíclicas	50:1 a 1:10
	Ensodulfán	Insecticidas de ciclodieno	200:1 a 1:100
	Esfenvalerato	Moduladores del canal de sodio	100:1 a 1:400
20	Etiprol	Bloqueadores del canal de cloruro regulado por GABA	200:1 a 1:100
	Fenotiocarb		150:1 a 1:200
25			

5	Fenoxicarb	Imitadores de la hormona juvenil	500:1 a 1:100
	Fenvalerato	Moduladores del canal de sodio	150:1 a 1:200
	Fipronil	Bloqueadores del canal de cloruro regulado por GABA	150:1 a 1:100
	Flonicamida		200:1 a 1:100
10	Flubendiamida	Ligandos del receptor de rianodina	100:1 a 1:120
	Flufenoxuron	Inhibidores de la síntesis de la quitina	200:1 a 1:100
	Hexaflumurón	Inhibidores de la síntesis de la quitina	300:1 a 1:50
15	Hidrametilnon	Inhibidores del transporte electrónico mitocondrial	150:1 a 1:250
	Imidacloprid	Neonicotinoides	1000:1 a 1:1000
20	Indoxacarb	Moduladores del canal de sodio	200:1 a 1:50
	Lambda cialotrina	Moduladores del canal de sodio	50:1 a 1:250
	Lufenuron	Inhibidores de la síntesis de la quitina	500:1 a 1:250

25

	Metaflumizona		200:1 a 1:200
	Metomilo	Inhibidores de la colinesterasa	500:1 a 1:100
5	Metopreno	Imitadores de la hormona juvenil	500:1 a 1:100
	Metoxifenoza	Agonistas de la ecdisona	50:1 a 1:50
10	Nitenpiram	Neonicotinoides	150:1 a 1:200
	Nitiazina	Neonicotinoides	150:1 a 1:200
	Novalurona	Inhibidores de la síntesis de la quitina	500:1 a 1:150
15	Oxamil	Inhibidores de la colinesterasa	200:1 a 1:200
	Pimetrozina		200:1 a 1:100
20	Piretrina	Moduladores del canal de sodio	100:1 a 1:10
	Piridaben	Inhibidores del transporte electrónico mitocondrial	200:1 a 1:100
25	Piridalilo		200:1 a 1:100

5

10

15

20

25

Piriproxifeno	Imitadores de la hormona juvenil	500:1 a 1:100
Rianodina	Ligandos del receptor de rianodina	100:1 a 1:120
Espinetoram	Lactonas macrocíclicas	150:1 a 1:100
Espinosad	Lactonas macrocíclicas	500:1 a 1:10
Espirodiclofeno	Inhibidores de la biosíntesis de lípidos	200:1 a 1:200
Espiromesifeno	Inhibidores de la biosíntesis de lípidos	200:1 a 1:200
Tebufenozida	Agonistas de la ecdisona	500:1 a 1:250
Tiacloprida	Neonicotinoides	100:1 a 1:200
Tiametoxam	Neonicotinoides	1250:1 a 1:1000
Tiodicarb	Inhibidores de la colinesterasa	500:1 a 1:400
Tiosultap-sodio		150:1 a 1:100
Tralometrina	Moduladores del canal de sodio	150:1 a 1:200

5	Triazamato	Inhibidores de la colinesterasa	250:1 a 1:100
	Triflumurón	Inhibidores de la síntesis de la quitina	200:1 a 1:100
	<i>Bacillus thuringiensis</i>	Agentes biológicos	50:1 a 1:10
	<i>Delta endotoxinas de Bacillus thuringiensis</i>	Agentes biológicos	50:1 a 1:10
	NPV (por ejemplo, Gemstar)	Agentes biológicos	50:1 a 1:10

15 Una modalidad de agentes de control de fauna nociva invertebrada (por ejemplo, insecticidas y acaricidas) para mezclar con una forma sólida del Compuesto 1 (por ejemplo, la Forma B polimorfa) incluyen moduladores de canal de sodio tales como bifentrina, cipermetrina, cihalotrina, lambda-cihalotrina, ciflutrina, beta-ciflutrina, deltametrina, dimeflutrina, esfenvalerato, fenvalerato, indoxacarb, metoflutrina, proflutrina, piretrina y tralometrina; inhibidores de la colinesterasa tales como clorpirifos, metomil, oxamil, tiodicarb y triazamato; neonicotinoides

20 tales como acetamiprida, cotianidina, dinotefuran,

25

imidacloprid, nitenpiram, nitiazina, tiacloprida y tiametoxam; lactonas macrocíclicas con efecto insecticidas tales como espinetoram, espinosad, abamectina, avermectina y emamectina; Los bloqueadores del canal de cloruro regulado por GABA (ácido γ -aminobutírico) tales como endosulfan, etiprole y fipronil; inhibidores de la síntesis de la quitina tales como buprofezina, ciromazina, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, noviflumuron y triflumuron; imitaciones de hormonas juveniles tales como diofenolan, fenoxicarb, metopreno y piriproxifen; ligandos receptor de octopamina tales como amitraz; agonistas de la ecdisona tales como azadiractina, metoxifenozida y tebufenozida; ligandos receptor de rianodina tales como rianodina, diamidas antranilica tales como clorantraniliprole, flubendiamida, 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-metil-6-[(1-metiletil)amino]carbonil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamidea, 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamida, 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamida y 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-metil-6-[(1-metiletilamino)carbonil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamida; análogos de la nereistoxina tales como cartap; inhibidores del transporte de electrones mitocondriales tales como

clorfenapir, hidrametilnon y piridaben; inhibidores de la biosíntesis de lípidos tales como espiroclorfen y espiromesifen; insecticidas de ciclodieno tales como dieldrina; ciflometofeno; fenotiocarb; flonicamida; 5 metaflumizona; pirafluprol; piridalil; piriprol; pimetrozina; espirotetramat; y tiosultap-sodio. Una modalidad de agentes biológicos para la mezcla con una forma sólida del Compuesto 1 incluye nucleopolihedro virus tales como H₂NPV y AfNPV; *Bacillus thuringiensis* y delta-endotoxinas encapsuladas de 10 *Bacillus thuringiensis* tales como Cellcap, MPV y MPVII; así como insecticidas virales que se producen naturalmente y aquellos modificados genéticamente que incluyen miembros de la familia Baculoviridae así como los hongos entomófagos. Cabe destacar una composición que comprende una forma sólida 15 del Compuesto 1 y por lo menos un compuesto adicional biológicamente activo o un agente seleccionado de los agentes de control de fauna nociva invertebrada enumerados en la Tabla 8 anteriormente mencionada.

Las referencias generales para los protectores agrícolas 20 (es decir insecticidas, fungicidas, nematocidas, acaricidas, herbicidas y agentes biológicos) incluyen *The Pesticide Manual, 13th Edition*, C. D. S. Tomlin, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, Inglaterra, 2003 y "The

BioPesticide Manual", 2.º edición, L. G. Copping, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, Inglaterra, 2001.

Las siguientes PRUEBAS demuestran la eficiencia del control de las formulaciones de las formas sólidas del Compuesto 1 en patógenos específicos. La protección de control de patógenos brindada por las formulaciones de las formas sólidas del Compuesto 1 no se limita, no obstante, a estas especies.

10 Ejemplos biológicos de la invención

El protocolo general para preparar las suspensiones de prueba para las Pruebas A-E: Las composiciones formuladas que comprenden la Forma B polimorfa del Compuesto 1 examinadas se dispersaban en agua para proporcionar suspensiones acuosas que contienen 54 ppm del Compuesto 1. Las suspensiones acuosas diluidas luego se rociaron en exceso en plantas jóvenes ensayadas para proveer una cantidad de aplicación equivalente a 50 g ai/ha.

Prueba A

20 Las plántulas de uva se inocularon con una suspensión de esporas de *Plasmopara viticola* (el agente causal del moho de la uva) y se incubaron en una atmósfera saturada a 20 °C durante 24 h. Después de un período de secado adicional de 24 horas, la suspensión de prueba se roció sobre las plántulas de uva y luego se trasladaron a una cámara de crecimiento a

20 °C durante 4 días, después de este período las unidades de prueba se colocaron nuevamente en una atmósfera saturada a 20 °C durante 24 horas Al sacarlas, los índices de enfermedades se determinaron visualmente.

5 Prueba B

La suspensión de prueba se roció sobre las plántulas de uva las cuales luego se secaron en una habitación de secado durante toda la noche. Al día siguiente las plántulas fueron inoculadas con una suspensión de esporas de *Plasmopara*
10 *viticola* (el agente causal del moho de la uva) y se incubaron en una atmósfera saturada a 20 °C durante 24 horas Las plántulas luego se trasladaron a una cámara de secado a 20 °C durante 5 días, después de este período las unidades de prueba se colocaron nuevamente en una atmósfera saturada
15 a 20 °C durante 24 horas Al sacarlas, los índices de enfermedades se determinaron visualmente.

Prueba C

Las plantas de papa de cuatro semanas se inocularon con una suspensión de esporas de *Phytophthora infestans* (el
20 agente causal de tizón tardío de la papa) y se incubaron en una atmósfera saturada a 20 °C durante 24 horas Después de un período corto de secado, la suspensión de prueba se roció en las plantas de papa y luego se trasladaron a una cámara de secado a 20 °C durante 5 días, después de este período se
25 determinaron los índices de enfermedades.

Prueba D

La suspensión de prueba se roció en plantas de papa de 4 semanas de antigüedad las cuales luego se secaron en una sala de secado durante la noche. Al día siguiente las
5 plantas se inocularon con una suspensión de esporas de *Phytophthora infestans* (el agente causal de tizón tardío de la papa) y se incubaron en una atmósfera saturada a 20 °C durante 24 horas, y luego se trasladaron a una cámara de secado a 20 °C durante 4 días, después de este período los
10 índices de enfermedades se determinaron visualmente.

Prueba E

Las plantas de papa con una antigüedad de 4 semanas se inocularon con una sola gota de 5 µl que contiene una suspensión de esporas de *Phytophthora infestans* (el agente
15 causal de tizón tardío de la papa) en cada una de las 2 hojas. Se incubaron en una atmósfera saturada a 20 °C durante 24 horas. Después de un período de secado adicional de 24 horas, la suspensión de prueba se roció sobre las plantas de papa y luego se trasladaron a una cámara de secado a 20 °C durante 3
20 días, después de este período las unidades de prueba se colocaron nuevamente en una atmósfera saturada a 20 °C durante 24 horas y se midió el % de inhibición de esporulación. El porcentaje de inhibición de la esporulación se midió extirpando lesiones de la hoja, colocándolo en agua estéril y
25 contando el número de esporas por ml usando un hemacitometro.

Los resultados para las Pruebas A-E se proveen en la Tabla A. En la tabla, un índice de 100 indica el control de la enfermedad al 100 % (Pruebas A-D) o esporulación de la inhibición al 100 % (Prueba E), y un índice de 0 indica que no existe control de enfermedad (en relación con los controles). Un guión (-) indica que no existen resultados para la prueba. Un asterisco (*) indica que los compuestos se examinaron a 5,4 ppm.

10 Tabla A

<u>Formulación</u>		<u>Prueba</u>	<u>Prueba</u>	<u>Prueba</u>	<u>Prueba</u>	<u>Prueba</u>
<u>Ejemplo Núm.</u>	<u>A</u>	<u>B*</u>	<u>C</u>	<u>D*</u>	<u>E</u>	
14d	99	100	100	100	-	
14c	99	100	99	100	-	
15 13a	74	99	99	100	-	
14a	99	100	99	100	-	
13b	98	100	99	100	-	
13c	99	100	99	100	-	
14e	99	100	99	99	-	
20 13d	99	-	99	-	-	
13e	96	-	99	100	-	
12b	-	-	-	-	87	
12c	-	-	39	-	-	

Protocolo general para la preparación de las suspensiones de prueba para las Pruebas F-H: las composiciones formuladas que comprenden la Forma B polimorfa del Compuesto 1 examinadas se dispersaron en agua para
5 proveer suspensiones acuosas del Compuesto 1. Las suspensiones acuosas diluidas luego se rociaron en exceso sobre las plantas de prueba jóvenes para proveer una cantidad de aplicación equivalente a 90 o 100 g ai/ha para pruebas de uvas (Prueba F) y una cantidad de aplicación de
10 25 g ai/ha para pruebas de papa (Prueba G y H).

Prueba F

Las plántulas de uva se inocularon con una suspensión de esporas de *Plasmopara viticola* (el agente causal de moho de la uva) y se incubaron en una atmósfera saturada a 20 °C durante
15 24 horas Después de un secado adicional de 48 horas en una cámara de secado a 20 °C, la suspensión de prueba se roció sobre las plántulas de uva. Las plántulas luego se trasladaron a una cámara de secado a 20 °C durante 4 días, después de este período las unidades de prueba se colocaron nuevamente en una
20 atmósfera saturada a 20 °C durante 24 horas Al sacarlas, los índices de enfermedades se determinaron visualmente.

Prueba G

Las plantas de papas reproducidas por clonación con 10 semanas de antigüedad se inocularon con una suspensión de
25 esporas de *Phytophthora infestans* (el agente causal de tizón

tardío de la papa) y se incubaron en una atmósfera saturada a 15 °C durante 24 horas Después de un período corto de secado, la suspensión de prueba se roció sobre las plantas de papa y luego se trasladaron a una cámara de secado a 24 °C durante 5 días, después de este período los índices de enfermedades se determinaron visualmente.

Prueba H

Las plantas de papas reproducidas por clonación con 11 semanas de antigüedad se inocularon con una suspensión de esporas de *Phytophthora infestans* (el agente causal de tizón tardío de la papa) y se incubaron en una atmósfera saturada a 15 °C durante 24 horas Después de un período corto de secado, la suspensión de prueba se roció sobre las plantas de papa y luego se trasladaron a un invernadero a una temperatura constante de 27 °C durante 5 días, después de este período los índices de enfermedades se determinaron visualmente.

Los resultados para las Pruebas F-H se proveen en la Tabla B. En la tabla, un índice de 100 indica control de la enfermedad al 100 % y un índice de 0 indica que no existe control de la enfermedad (en relación con los controles). Un guión (-) indica que no existen resultados de la prueba para una formulación en particular.

Tabla B

		<u>Formulación</u>	<u>Prueba</u>	<u>Prueba</u>	<u>Prueba</u>
		<u>Ejemplo Núm.</u>	<u>F</u>	<u>G</u>	<u>H</u>
5		16a	90	-	66
		16b	88	-	91
		16c	92	90	83
		16d	-	100	-
		16e	94	100	89
10		16f	-	100	-
		16h	-	99	-
		16i	-	90	-
		16g	91	99	-
		16j	95	100	93
15		16m	93	99	97
		16k	86	100	-
		16l	96	100	91
		15a	-	82	69
		15b	-	93	-
20		15c	-	92	-
		15d	-	98	-
		15e	-	96	87

Protocolo general para preparar las composiciones de la prueba para las Pruebas I-K: Se formuló el amisulbrom, y la ametoctradina se obtuvo como material de grado técnico sin formular. El compuesto 1 se formuló como una dispersión de

- aceite que contiene una mezcla de hexaoleato de polioxietileno 40 sorbitol, trioleato de sorbitan POE 20, y surfactantes de resina de alquil-peg en un transportador de líquidos que consiste de un etil éster de ácidos grasos de C18 destilado.
- 5 La ametoctradina se disolvió primero en acetona y luego se suspendió en la concentración deseada (en ppm) en acetona y agua purificada (50/50 mezcla por volumen) que contiene 250 ppm de surfactante Trem® 014 (ésteres de alcohol polihídrico). El amisulbrom se dispersó en agua suficiente
- 10 para la concentración deseada, y no se agregaron ni el solvente orgánico ni el surfactante a la suspensión. Las mezclas de prueba resultantes luego se usaron en las Pruebas I-K. Rociar la mezcla de prueba a 200 ppm en exceso sobre las plantas de prueba era el equivalente a un índice de 800 g/ha.
- 15 Las pruebas se reprodujeron tres veces y los resultados se informaron como la media de las tres reproducciones.

- La presencia de un efecto sinérgico entre dos ingredientes activos se estableció con la ayuda de la ecuación de Colby (Véase Colby, S. R. "Calculating
- 20 Synergistic and Antagonistic Responses of Herbicide Combinations", *Weeds*, (1967), 15, 20-22):

$$p = A + B - \left[\frac{A \times B}{100} \right]$$

Usando el método de Colby, la presencia de una interacción sinérgica entre dos ingredientes activos se establece calculando primero la actividad prevista de la mezcla basada en las actividades de dos componentes aplicados solos. Si p es menor que el efecto establecido experimentalmente, se produce la sinergia. En la ecuación anteriormente mencionada, A representa la actividad fungicida en el control de porcentaje de un componente aplicado solo en un índice x . El término B representa la actividad fungicida en el control de porcentaje del segundo componente aplicado al índice y . La ecuación calcula p , la actividad fungicida esperada de la mezcla A a un índice x con B a un índice y si los efectos son estrictamente aditivos y no se ha producido interacción.

Prueba I

La mezcla de prueba se roció en exceso sobre las plántulas de tomate. Al día siguiente las plántulas se inocularon con una suspensión de esporas de *Phytophthora infestans* (el agente causal del tizón tardío del tomate) y se incubaron en una atmósfera saturada a 20 °C durante 24 horas, y luego se trasladaron a una cámara de secado a 20 °C durante 4 días, después de este período se crearon los índices de enfermedades.

Prueba J

La mezcla de prueba se roció en exceso sobre las plántulas de pepino. Al día siguiente las plántulas se inocularon con una suspensión de esporas de *Pseudoperonospora cubensis* (el agente

causal del moho del pepino) y se incubaron en atmósfera saturada a 20 °C durante 24 horas, y se trasladaron a una cámara de secado a 20 °C durante 6 días, después de este período se determinaron los índices de enfermedades.

5 Prueba K

Las plántulas de tomate se inocularon con una suspensión de esporas de *Phytophthora infestans* (el agente causal del tizón tardío del tomate) y se incubaron en una atmósfera saturada a 20 °C durante 17 horas. Después de un período corto
10 de secado, la suspensión de prueba se roció en exceso sobre las plántulas de tomate, las cuales luego se trasladaron a una cámara de secado a 20 °C durante 3 días, después de este período se determinaron los índices visuales de la enfermedad.

Los resultados para las Pruebas I a K se proveen en las
15 Tablas C-E. Cada tabla corresponde a un conjunto de evaluaciones llevadas a cabo al mismo tiempo. En cada tabla, un índice de 100 indica control de la enfermedad al 100 % y un índice de 0 indica que no existe control de la enfermedad (en relación con los controles). Las columnas rotuladas "Obsd"
20 indican el promedio de resultados observados en las tres reproducciones. Las columnas rotuladas "Exptd" indican el valor esperado para cada mezcla del tratamiento usando la ecuación de Colby.

Tabla C

Efectos esperados y observados del Compuesto 1 solo y en
mezclas con Amisulbrom y Ametoctradin para controlar el tizón
tardío del tomate y el moho del pepino

5	Capacidad de aplicación (ppm) del Compuesto 1	Componente (b)	Capacidad de aplicación (ppm) del Componente (b)	Prueba I		Prueba J	
				Obsd	Exptd	Obsd	Exptd
10	0	-	0	0	-	0	-
	0.00001	-	0	39	-	17	-
	0.0001	-	0	63	-	47	-
	0.001	-	0	72	-	40	-
	0.01	-	0	100	-	94	-
	0.1	-	0	100	-	100	-
15	0	amisulbrom	0.08	57	-	0	-
	0	amisulbrom	0.4	52	-	0	-
	0	amisulbrom	2	82	-	95	-
	0	amisulbrom	10	100	-	100	-
	0	amisulbrom	40	100	-	100	-
	0.001	amisulbrom	0.08	46	88	0	40
20	0.001	amisulbrom	0.4	67	86	0	40
	0.001	amisulbrom	2	80	95	85	97
	0.001	amisulbrom	2	80	95	85	97
25							

5	0.001	amisulbrom	10	100	100	100	100
	0.001	amisulbrom	40	100	100	100	100
	0.01	amisulbrom	0.08	91	100	40	94
	0.01	amisulbrom	0.4	99	100	82	94
	0.01	amisulbrom	2	100	100	100	100
	0.01	amisulbrom	10	100	100	100	100
10	0.01	amisulbrom	40	100	100	100	100
	0	ametoctradina	0.08	8	-	0	-
	0	ametoctradin a	0.4	23	-	0	-
	0	ametoctradina	2	63	-	0	-
	0	ametoctradina	10	83	-	26	-
	0	ametoctradina	40	83	-	95	-
15	0.001	ametoctradina	0.08	8	74	0	40
	0.001	ametoctradina	0.4	39	78	0	40
	0.001	ametoctradina	2	63	90	0	40
	0.001	ametoctradina	10	67	95	63	56
	0.001	ametoctradina	40	97	95	96	97
	0.01	ametoctradina	0.08	100	100	53	94
20	0.01	ametoctradina	0.4	90	100	77	94
	0.01	ametoctradina	2	100	100	93	94
	0.01	ametoctradina	10	100	100	97	96
	0.01	ametoctradina	40	100	100	100	100

Tabla D

Efectos esperados y observados del Compuesto 1 juntos o en
mezclas con Amisulbrom y ametoctradina para controlar el
tizón tardío del tomate

5	Índice de aplicación (ppm) del Compuesto 1	Componente (b)	Índice de aplicación (ppm) del Componente (b)	Prueba I	
				Obsd	Exptd
10	0	-	0	0	-
	0.00001	-	0	0	-
	0.0001	-	0	0	-
	0.001	-	0	80	-
	0.01	-	0	93	-
15	0.1	-	0	100	-
	0	amisulbrom	0.016	0	-
	0	amisulbrom	0.08	9	-
	0	amisulbrom	0.4	63	-
	0	amisulbrom	2	85	-
20	0	amisulbrom	10	86	-
	0.0001	amisulbrom	0.016	0	0
	0.0001	amisulbrom	0.08	50	9
	0.0001	amisulbrom	0.4	40	63
	0.0001	amisulbrom	2	74	85
25					

5	0.0001	amisulbrom	10	97	86
	0.001	amisulbrom	0.016	53	80
	0.001	amisulbrom	0.08	9	90
	0.001	amisulbrom	0.4	0	88
	0.001	amisulbrom	2	92	95
	0.001	amisulbrom	10	97	99
10	0	ametoctradina	0.08	9	-
	0	ametoctradina	0.4	0	-
	0	ametoctradina	2	0	-
	0	ametoctradina	10	94	-
	0	ametoctradina	40	93	-
	0.0001	ametoctradina	0.08	24	9
15	0.0001	ametoctradina	0.4	47	0
	0.0001	ametoctradina	2	80	0
	0.0001	ametoctradina	10	79	94
	0.0001	ametoctradina	40	87	93
	0.001	ametoctradina	0.08	0	85
	0.001	ametoctradina	0.4	9	89
20	0.001	ametoctradina	2	26	96
	0.001	ametoctradina	10	76	96
	0.001	ametoctradina	40	87	97

Tabla E

Efectos esperados y observados del Compuesto 1 junto o en mezclas con Amisulbrom y ametoctradina para controlar el tizón tardío del tomate

5	Índice de aplicación (ppm) del Compuesto 1	Componente (b)	Índice de aplicación (ppm) del Componente (b)	Prueba K	
				Obsd	Exptd
10	0	-	0	0	-
	0.001	-	0	0	-
	0.01	-	0	17	-
	0.1	-	0	80	-
	1	-	0	99	-
	10	-	0	100	-
15	0	amisulbrom	0.4	0	-
	0	amisulbrom	2	0	-
	0	amisulbrom	10	0	-
	0	amisulbrom	40	0	-
	0	amisulbrom	200	0	-
20	0.01	amisulbrom	0.4	0	17
	0.01	amisulbrom	2	0	17
	0.01	amisulbrom	10	0	17
	0.01	amisulbrom	40	0	17
	0.01	amisulbrom	200	0	17
25					

5	0.1	amisulbrom	0.4	64	80
	0.1	amisulbrom	2	40	80
	0.1	amisulbrom	10	33	80
	0.1	amisulbrom	40	63	80
	0.1	amisulbrom	200	77	80
10	0	ametoctradina	0.4	0	-
	0	ametoctradina	2	0	-
	0	ametoctradina	10	0	-
	0	ametoctradina	40	0	-
	0	ametoctradina	200	0	-
15	0.01	ametoctradina	0.4	0	17
	0.01	ametoctradina	2	0	17
	0.01	ametoctradina	10	0	17
	0.01	ametoctradina	40	0	17
	0.01	ametoctradina	200	0	17
20	0.1	ametoctradina	0.4	72	80
	0.1	ametoctradina	2	72	80
	0.1	ametoctradina	10	80	80
	0.1	ametoctradina	40	86	80
	0.1	ametoctradina	200	88	80

Las Tablas C-E muestran las composiciones de la presente invención que comprenden mezclas del Compuesto 1 con el Componente (b) compuestos que demuestran el control sinérgico del tizón tardío del tomate y el moho del pepino. Como el

control no puede exceder el 100 %, el aumento de la actividad fungicida anteriormente mencionado puede ser mayor cuando los componentes de los ingredientes activos por separado están en las cantidades de aplicación proporcionando considerablemente
5 menos del 100 % del control. La sinergia puede no ser evidente en cantidades baja de aplicación donde los componentes de los ingredientes activos solo tienen poca actividad. No obstante, en algunos casos se observó mayor actividad para las combinaciones en donde los ingredientes activos individuales
10 solos en las mismas cantidades de aplicación no tenían actividad. Como se demostró anteriormente, esta invención provee un método ventajoso para combatir las enfermedades del tizón tardío del tomate (*Phytophthora infestans*) y el moho del pepino (*Pseudoperonospora cubensis*).

15 Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Un polimorfo cristalino de 1-[4-[4-[5-(2,6-
5 difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona designado Forma B en donde un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene por lo menos 20 posiciones de reflexión.

10

15

<u>2θ</u>
14.902
18.123
18.87
20.204
20.883
21.79
24.186
26.947

20

25

2. Un método para preparar un polimorfo cristalino deseado de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolilo]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-yl]etanona; el método comprende formar una mezcla de reacción contactando 2-bromo-
1-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolilo]etanona y

1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]acetil]-4-
piperidinacarbotioamida en la presencia de un solvente de
alcanol; neutralizar la mezcla de reacción con base; y
agregar agua y cristales de semilla del polimorfo cristalino
5 deseado a la mezcla de reacción.

3. El método de la reivindicación 2, en donde el
solvente de alcanol se selecciona de metanol y etanol, que
incluye mezclas de éstos.

4. Un método para preparar polimorfo cristalino de
10 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-
tiazolilo]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-
pirazol-1-il]etanona designado Forma B, en donde un patrón
de difracción de rayos X de polvo que tiene por lo menos 20
posiciones de reflexión:

15

20

<u>2θ</u>
14.902
18.123
18.87
20.204
20.883
21.79
24.186
26.947

el método comprende mezclar un polimorfo cristalino de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolilo]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona designado Forma A, en donde un patrón
5 de difracción de rayos X de polvo que tiene por lo menos 20 posiciones de reflexión:

10

15

<u>2θ</u>
13.321
17.353
17.563
19.329
22.93
24.326
25.852
26.792

con un solvente que comprende un alcohol para formar una lechada; agregar cristales de semillas de la Forma B polimorfa a la lechada; y mantener la lechada mientras la
20 Forma A polimorfa se convierte en Forma B polimorfa.

5. El método de la reivindicación 4, en donde el solvente comprende hasta aproximadamente 30 % de agua por volumen y el alcohol se selecciona de metanol y etanol, que incluye mezclas de éstos.

6. El método de la reivindicación 4, en donde la lechada consiste esencialmente de una mezcla de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolilo]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona con metanol o con metanol y agua, o consiste esencialmente de una mezcla de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolilo]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona con etanol o con etanol y agua.

10 7. El método de la reivindicación 4, en donde la Forma A polimorfa mezclado con el solvente es una mezcla con la Forma B polimorfa.

8. Una composición fungicida que comprende (a) por lo menos una forma sólida de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolilo]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona; y (b) por lo menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en surfactantes, diluyentes sólidos y portadores líquidos.

20 9. La composición fungicida de la reivindicación 8, en donde el componente (a) comprende un polimorfo cristalino de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolilo]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona designado Forma A,

en donde un patrón de difracción de rayo X de polvo que tiene por lo menos 20 posiciones de reflexión:

5

10

<u>2θ</u>
13.321
17.353
17.563
19.329
22.93
24.326
25.852
26.792

15

20

25

10. La composición fungicida de la reivindicación 8, en donde el componente (a) comprende un polimorfo cristalino de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolilo]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona designado Forma B, en donde un patrón de difracción de rayo X de polvo que tiene por lo menos 20 posiciones de reflexión:

<u>2θ</u>
14.902
18.123
18.87
20.204
20.883
21.79

24.186
26.947

11. La composición fungicida de la reivindicación 8,
5 que comprende un portador líquido que forma una fase líquida continua, en donde el componente (a) se dispersa.

12. La composición fungicida de la reivindicación
11, en donde el transportador de líquidos que forma la fase
líquida continua contiene por lo menos aproximadamente 50 %
10 de agua por peso del portador de líquidos.

13. La composición fungicida de la reivindicación
12, que comprende, además, un componente líquido inmiscible
en agua emulsionado en la fase líquida continua.

14. La composición fungicida de la reivindicación
15 11, en donde el portador de líquidos que forma la fase
líquida continua es inmiscible en agua.

15. Una composición fungicida que comprende (a) por
lo menos una forma sólida de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-
4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolilo]-1-piperidinil]-2-[5-
20 metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona; y (b) por
lo menos otro fungicida y/o insecticida.

16. Una composición fungicida de la reivindicación
15, en donde el Componente (b) se selecciona de los
fungicidas: ametoctradina, amisulbrom, azoxistrobina,
25 bentiavalicarb, bentiavalicarb-isopropil, mezcla de caldo

bordelés, boscalid (nicobifen), carboxina, clorotalonil, hidróxido de cloro, oxicloruro de cobre, sulfato de cobre, ciazofamida, cimoxanil, ciproconazol, difenoconazol, dimetomorfo, famoxadona, fluazinam, fludioxonil, 5 fluopicolida, flusilazol, folpet, fosetil-aluminio, iprovalicarb, kresoxim-metil, mancozeb, mandipropamida, metalaxil, metalaxil M, miclobutanil, orisastrobina, pentiopirad, ácido fosfónico, ácidos y sales de fósforo, picoxistrobina, propamocarb, propamocarb-HCl, propiconazol, 10 proquinazid, piraclostrobina, quinoxifen, espiroxamina, tebuconazol, tetraconazol, trifloxistrobina y valifenal.

17. Un método para controlar las enfermedades vegetales provocadas por los patógenos vegetales fúngicos, el método comprende aplicar a una parte o porción de ésta, o 15 a una semilla de una planta, una cantidad con eficacia fungicida de por lo menos una forma sólida de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolilo]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen formas sólidas de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolilo]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona (Compuesto 1). Se describen métodos para la
5 preparación de las formas sólidas del Compuesto 1 y para la conversión de una forma sólida del Compuesto 1 en otra.

Se describen las composiciones fungicidas que comprenden una cantidad con eficacia fungicida de una forma sólida del
10 Compuesto 1 y por lo menos un componente adicional seleccionado del grupo formado por surfactantes, diluyentes sólidos y portadores líquidos. También se describen las composiciones que comprenden una mezcla de una forma sólida del Compuesto 1 y por lo menos otro fungicida o insecticida.

Además, se describen los métodos para controlar las
15 enfermedades vegetales provocadas por los patógenos vegetales fungicidas, este método comprende aplicar a una planta o porción de éste, o a una semilla de la planta, una cantidad con eficacia fungicida de una forma sólida del Compuesto 1.



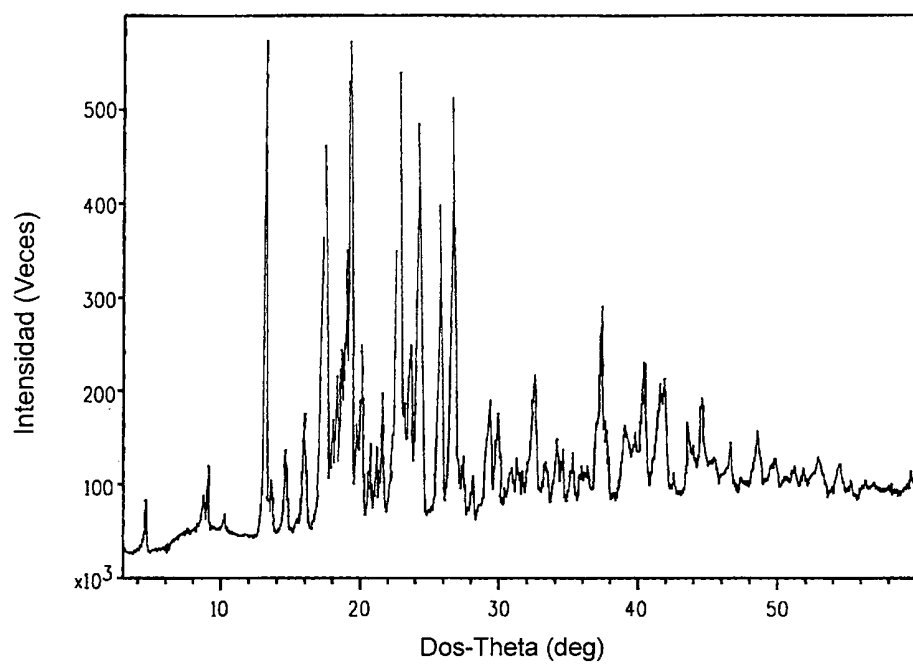


FIG. 1

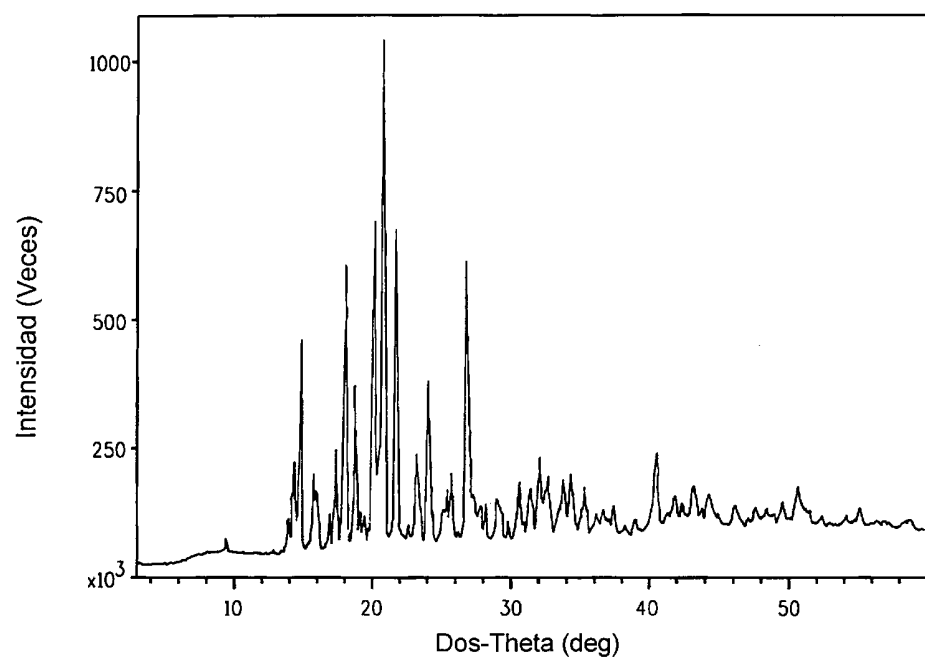


FIG. 2

☐

☒

☐

☒

☐

☐

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Miriam T. Reed

3. acting in the capacity of Notary Public of the State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Miriam T. Reed, Notary Public, Delaware

Certified

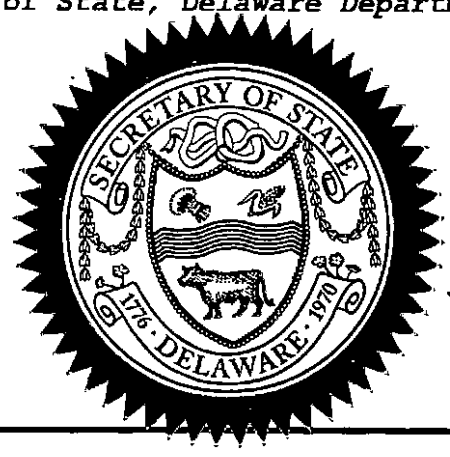
5. at Dover, Delaware

6. the fifth day of October, A.D. 2011

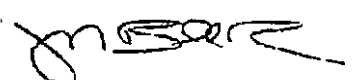
7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0452240

9. Seal/Stamp:



10. Signature:


Secretary of State

ASSIGNMENT

Mary Ann HANAGAN, Matthew Richard
OBERHOLZER, Robert James PASTERIS,
Rafael SHAPIRO

by means of this document assign to

E. I. du Pont de Nemours and Company

a corporation organized under the laws of

Delaware

domiciled in

**1007 Market Street
Wilmington, Delaware 19898
United States of America**

(hereinafter referred to as the "ASSIGNEE"),
all my (our) rights, title and interest in and to my
(our) invention for a new and useful
improvement entitled and as fully set forth and
described in:

**SOLID FORMS OF AN AZOCYCLIC
AMIDE**

so far as the Republic of Colombia is concerned.

Place: Newark DE

Date: August 26, 2011

Mary Ann Hanagan
Mary Ann HANAGAN

Matthew Richard Oberholzer
Matthew Richard OBERHOLZER

CESION

Mary Ann HANAGAN, Matthew Richard
OBERHOLZER, Robert James PASTERIS,
Rafael SHAPIRO

por medio de la presente cedo (cedemos) a

E. I. du Pont de Nemours and Company
una corporación organizada bajo las leyes de

Delaware

domiciliada en

**1007 Market Street
Wilmington, Delaware 19898
Estados Unidos de América**

(de ahora en adelante el "CESIONARIO"),
todos mis (nuestros) derechos, título e interés
sobre mi (nuestra) invención tal como describe
en:

en lo que concierne a la República de Colombia.

Lugar y fecha: Newark DE

Agosto 26, 2011

Robert James PASTERIS

Rafael Shapiro
Rafael SHAPIRO

United States of America)
State of Delaware) ss.
County of New Castle)

On this 26 day of August, 2011, personally appeared
before me Mary Ann Hanagan, Matthew
Oberholzer, Rafael Shapiro

to me known and known to me to be the individual__ described in and who executed the
foregoing instrument, and who acknowledged to me that __he__ executed the same.

Miriam T. Reed
Notary Public

MIRIAM T. REED
NOTARY PUBLIC
STATE OF DELAWARE
My Commission Expires October 17, 2011

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Carol A. Reeder

3. acting in the capacity of Notary Public of the State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Carol A. Reeder, Notary Public, Delaware

Certified

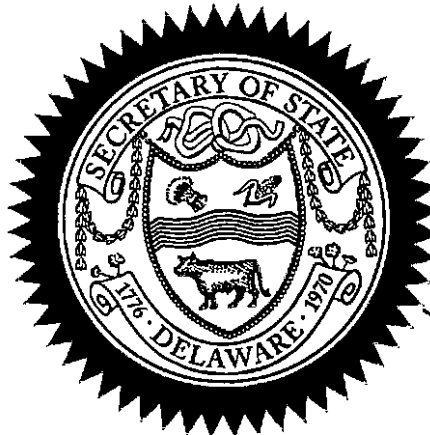
5. at Dover, Delaware

6. the sixth day of October, A.D. 2011

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0452283

9. Seal/Stamp:



10. Signature:


Secretary of State

BA9456 PCT

COLOMBIA

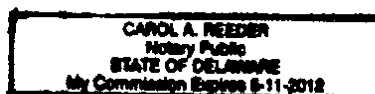
I, Carol A. Reeder, a Notary Public of the State of Delaware, certify that this is a true copy of the Assignment signed by Robert James PASTERIS on September 1, 2011 and Notarized in the Country of the United Kingdom on September 1, 2011.

Wilmington, Delaware, United States of America.

Dated: 9-13-2011



Carol A. Reeder, Notary Public



ASSIGNMENT

Mary Ann HANAGAN, Matthew Richard
OBERHOLZER, Robert James PASTERIS,
Rafael SHAPIRO

by means of this document assign to

E. I. du Pont de Nemours and Company

a corporation organized under the laws of

Delaware

domiciled in

1007 Market Street
Wilmington, Delaware 19898
United States of America

(hereinafter referred to as the "ASSIGNEE"),
all my (our) rights, title and interest in and to my
(our) invention for a new and useful
improvement entitled and as fully set forth and
described in:

**SOLID FORMS OF AN AZOCYCLIC
AMIDE**

so far as the Republic of Colombia is concerned.

Place: Cambridge, United Kingdom

Date: 9-1-2011

Mary Ann HANAGAN

Matthew Richard OBERHOLZER

CESION

Mary Ann HANAGAN, Matthew Richard
OBERHOLZER, Robert James PASTERIS,
Rafael SHAPIRO

por medio de la presente cedo (cedemos) a

E. I. du Pont de Nemours and Company
una corporación organizada bajo las leyes de

Delaware

domiciliada en

1007 Market Street
Wilmington, Delaware 19898
Estados Unidos de América

(de ahora en adelante el "CESIONARIO"),
todos mis (nuestros) derechos, título e interés
sobre mi (nuestra) invención tal como describe
en:

en lo que concierne a la República de Colombia.

Lugar y fecha: Cambridge, Reino Unido

9 - 1 - 2011

Robert James Pasteris
Robert James PASTERIS

Rafael SHAPIRO

~~United States of America~~

State of

CAMBRIDGE

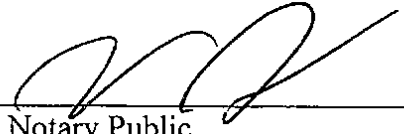
ss.

County of

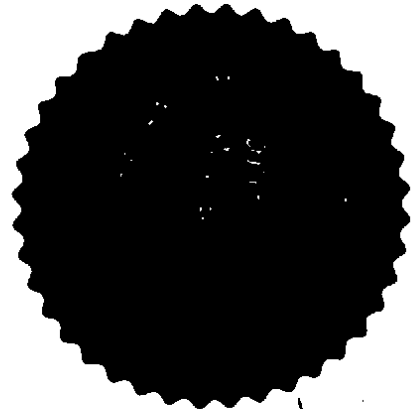
OK

On this 1 day of SEPTEMBER, 2011, personally appeared
before me ROBERT JAMES PASTERIS (PASSPORT No. 424254360)

to me known and known to me to be the individual__ described in and who executed the
foregoing instrument, and who acknowledged to me that __he__ executed the same.


Notary Public

NEIL A BONTONI



CNS/SOS/2011

APOSTILLA

(Convención De La Haya del 5 octubre de 1961)

1. País Estados Unidos de América
2. Este documento Público ha sido firmado por Miriam T. Reed
3. Quien ejerce funciones de notario público del estado de Delaware
4. Lleva el sello de Miriam T. Reed - Notario Público. Estado de Delaware

CERTIFICADO

5. En Dover, Delaware
6. el 5 de octubre de 2011
7. Por el secretario de estado departamento de estado de Delaware
- 8 No. 0452240
9. Sello del estado de Delaware
10. Firma ilegible- secretario de estado M.B-

Ba 9456 PCT Colombia

CESIÓN DE INVENCION

Bilingüe inglés y español a E. I. du Pont de Nemours and Company, referente a la invención:

FORMAS SÓLIDAS DE UN AMIDO AZOCÍCLICO (*Solid forms of an azocyclic amide*)

Firmada por los Inventores. Mary Ann Hanagan y Matthew Richard Oberholzer

Estado de Delaware

LEGALIZACION NOTARIAL

Condado de New Castle

El 26 de agosto de 2011, certifico que compareció personalmente Mary Ann Hanagan y Matthew Richard Oberholzer, Rafael Shapiro ante mi, conocidos por mi por ser las personas ___ descritas quienes firmaron el instrumento anterior, y reconocieron haberlo firmado

Firma : Miriam T. Reed- Sello redondo Miriam T. Reed Notario público del estado de Delaware

Su comisión vence el 17-10 -2011. Sello en relieve

APOSTILLA

(Convención De La Haya del 5 octubre de 1961)

1. País Estados Unidos de América
2. Este documento Público ha sido firmado por Carol A. Reeder
3. Quien ejerce funciones de notario público del estado de Delaware
4. Lleva el sello de Carol A. Reeder - Notario Público. Estado de Delaware

CERTIFICADO

5. En Dover, Delaware
6. el 6 de octubre de 2011
7. Por el secretario de estado departamento de estado de Delaware
- 8 No. 0452283
9. Sello del estado de Delaware
10. Firma ilegible- secretario de estado M.B-

Marlen Neira Castro

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

LEGALIZACION NOTARIAL

B A 9456 PCT

Colombia

Yo, Carol A. Reeder, notario público del estado de Delaware, certifico que esta es una copia verdadera de la Cesión firmada por Robert James Pasteris el 1 septiembre de 2011. y notariada en el país Reino Unido el 01 sept. 2011.

Wilmington, Delaware, Estados Unidos de América

Fecha- 13- 9- 2011-. Carol A Reeder . Notario público

Sello: Carol A. Reeder estado de Delaware su comisión vence el 775 2012

CESIÓN DE INVENCION

Bilingüe inglés y español a **E. I. du Pont de Nemours and Company**, referente a la invención:

FORMAS SÓLIDAS DE UN AMIDO AZOCÍCLICO (*Solid forms of an azocyclic amide*)

Firmada por los Inventores. Robert James Pasteris

Nombres sin firma:

Mary Ann Hanagan

- Matthew Richard Oberholzer y Rafael Shapiro

Estado de Cambridge

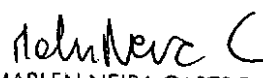
Pais Reino Unido) ss

El 1 de septiembre de 2011, certifico que compareció personalmente Robert James Pasteris ante mi conocido por mi por ser la persona ___ descrita y quien firmó el instrumento anterior, y reconoció haberlo firmado

Firma : Neil R. Borton

Sello redondo de Notario público de R.U. CN6- / 505 / 2011

Traducción conforme con copia para confrontar. Bogota- oct. 25-2011.


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987



TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2603081 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

Traducción al español de legalizaciones en poder conferido por E.I. du Pont de Nemours and Company

APOSTILLA

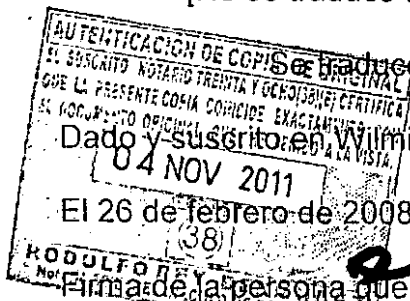
1. País: Estados Unidos de América
- Este documento público
2. Ha sido firmado por Patricia Panariello
3. Quien actúa en calidad de Notario Público del Estado de Delaware
4. Lleva el sello de Patricia Panariello, Notario Público, Delaware

Certificado

5. En Dover, Delaware
6. El séptimo día de marzo 2008 A.D.
7. Por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. N° 0345347
9. Sello (Aparece adherido sello dorado)
10. Firma (firmado) Harriet Smith Windsor, Secretario de Estado

Jaime A. Garavito
 JAIME A. GARAVITO B.
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 Res. 034 de Enero 11 de 1983
 MINISTERIO DE JUSTICIA

[No se traduce texto del poder por estar en inglés y en español]



Se traduce lo siguiente después del texto del poder:
 Dado y suscrito en Wilmington, Delaware, Estados Unidos de América

Firmado por la persona que expide el poder
 [Firmado] Miriam A. Mecoxnahey

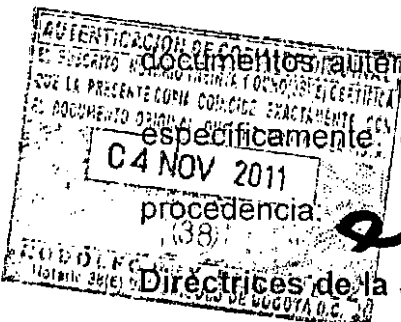
CERTIFICACIÓN NOTARIAL

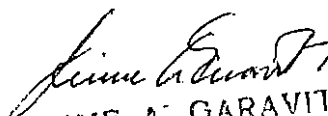
354

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2603081 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

El 26 de febrero de 2008 el suscrito Notario

DA FE

1. Que Miriam D. Meconnahey, mayor y domiciliada en 1964 Lakeview Road, Wilmington, DE 19805, suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco personalmente al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de Subsecretario - Junta de Patentes de la persona jurídica E.I. du Pont de Nemours and Company
4. Que la persona jurídica E.I. du Pont de Nemours and Company tiene sede en 1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898 Estados Unidos de América, está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:  Directrices de la Junta de Patentes de DuPont y Poder fechado junio 12, 2006.


JAIME A. GARAVITO B
2
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
Res. 034 de enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

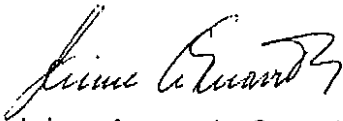
355

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2603081 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

[Firmado] Patricia Panariello, Notario Público

[Aparece adherido sello dorado]

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

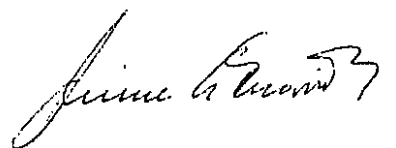
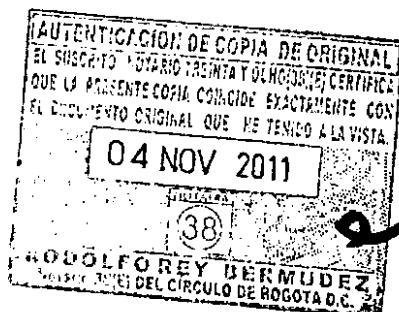


Jaime Armando Garavito Burgos

c.c. N° 19.130.702 de Bogotá

Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 107285



JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Patricia Panariello
3. acting in the capacity of Notary Public of the State of Delaware
4. bears the seal/stamp of Patricia Panariello, Notary Public, Delaware

Certified

5. at Dover, Delaware

6. the seventh day of March, A.D. 2008

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

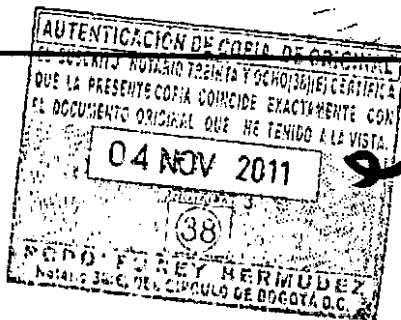
8. No. 0345347

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State



POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

E.I. Du Pont de Nemours and Company
domiciled in

1007 Market Street
Wilmington, Delaware 19898 US

declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA

with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, a full and sufficient power of attorney to obtain the protection of my (our) industrial property and against the fair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits, layout-designs and vegetal varieties; the registration of trademarks, denominations of origin, commercial names, trade emblems, slogans and domain names; its renewal, assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Processes of protection to the consumer, unfair competition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary injunctions, infringement, granting of licenses, writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

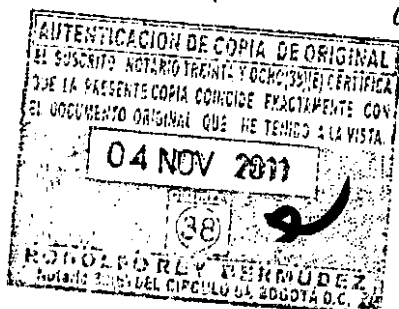
I hereby ratify all actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in *Wilmington, DE USA*

On the *26* day of *February* of 2008

Signature of the person issuing the Power

Miriam A. Macoroney



PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

E.I. Du Pont de Nemours and Company
domiciliada en

1007 Market Street
Wilmington, Delaware 19898 US

declara por el presente que otorga a

ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA

con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales y nombres de dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de ésta sociedad.

Dado y firmado en

A los _____ días del mes de _____ de 2008

Firma de la persona que firma el Poder

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 22th day of February
2008, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That **Miriam D. Meconnahey**

of legal age and domiciled in
1964 Lakeview Road, Wilmington, DE 19805

set his hand on the foregoing document.
2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.
3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant Secretary – Patent Board

of the judicial person **E. I. duPont de Nemours and Company**
4. That the judicial person **E. I. duPont de Nemours and Company**
having its home office in

1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898 USA

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.
6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:
DuPont Patent Board Guidelines and Power of Attorney dated June 12, 2006.

CERTIFICACION NOTARIAL

A los _____ días del mes de _____
de 2008, el suscrito Notario

DA FE

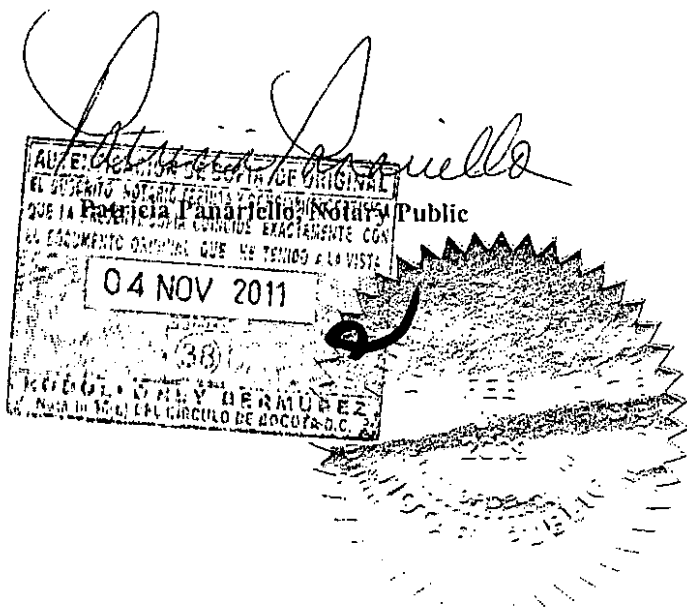
1. Que

mayor y domiciliado en

suscribió de su puño y letra el documento que antecede
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de la persona jurídica **E. I. duPont de Nemours and Company**
4. Que la persona jurídica **E. I. duPont de Nemours and Company**
con sede en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:



El Notario Público

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art. 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art. 33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐