



PCT

QF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

07-83638

21. **EXPEDIENTE N°**

54. **TÍTULO** POLIMORFOS DE 3-(E)-2-[2-[6-(2-CIANOFENOXI)

PIRIMIDIN-4-ILOXI] FENIL}-3-METOXIACRILATO.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A01N 43/54

71. **SOLICITANTE** Makhteshim Chemical Works Ltd.

DOMICILIO Beer Sheva, Israel.

74. **AIPODERADO** DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. **BOGOTÁ, D.C.**



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-083638- -00000-0000

Fecha: 2009-08-11 15:52:28

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION

Eve: 379 FASENACIONALII

Folios: 80

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I

(Folio 88)



Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **Makhteshim Chemical Works Ltd.**

Dirección: P.O. Box 60, 84554 Beer Sheva,
Israel

Nacionalidad o Domicilio: Beer Sheva, Israel
Lugar de Constitución: Israel

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN**

Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número **41.654.882**
TP 20824 CSJ

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **ZAMIR, Sharona y
FAKTOROVITCH, Inna**

Dirección: Rotem 38, 84695 Omer, Israel y
Mishol Nevatim 3/6, 84554 Beer Sheva, Israel.

Nacionalidad o domicilio: Israelitas

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/IL2008/000063**

Fecha **16 de enero de 2008**

Publicación Internacional No. **WO 2008/093325 A3**

Fecha **7 de agosto de 2008**

6 TÍTULO (54)

POLIMORFOS DE 3-(E)-2-[2-[6-(2-CIANOFENOXI) PIRIMIDIN-4-ILOXI] FENIL]-3-METOXIACRILATO.

7

Clasificación Internacional (51)

A01N 43/54

8

Prioridad

(33) País de Origen

ISRAEL

(32) Fecha

1 de febrero de 2007

(31) Número de Solicitud

181125

SI



NO

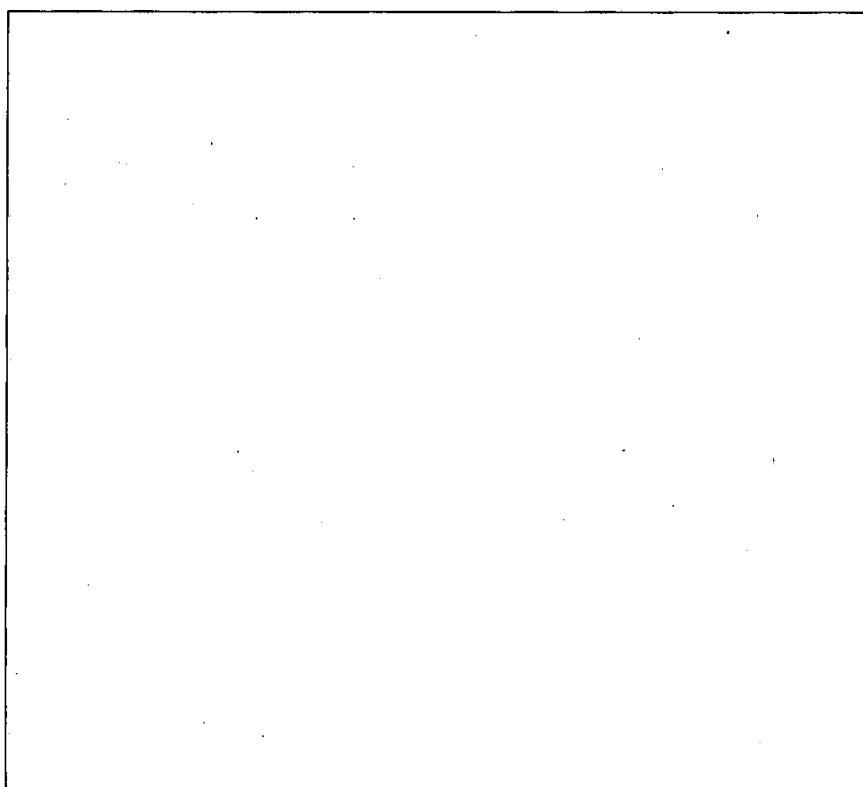
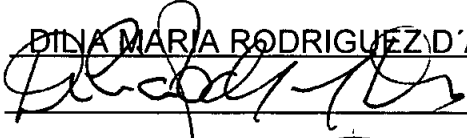


9

Comprobante de pago No. **09-55,047 // 09-49,370 // 09-55,222 // 09-49,596**

Fecha **27/07/09 // 07/07/09 // 27/07/09 // 07/07/09**

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita 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 de 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 deposito 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 *Request. * Opinión escrita.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente**NOMBRE: DINA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMANFIRMA: 

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800178

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 55,047
FECHA : JULIO 27 DE 2009



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	112379363	27/07/2009	95,810,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-02	PRORROGAS Y RENOVACIONES	643,000.00
		TOTAL :	\$ 643,000.00

SON: SEISCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-2205
2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 49,370
FECHA : JULIO 7 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-083638- -00000-0000

Fecha: 2009-08-11 15:52:28 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 80

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MOBEY Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111710222	06/07/2009	79,990,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL : \$ 540,000.00

SON: QUINTENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800121000-5

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 55,222
FECHA : JULIO 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-083638- -00000-0000

Fecha: 2009-08-11 15:52:28 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 80

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	112379363	27/07/2009	95,810,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	81,000.00
31		PRORROGA DE TERMINOS	81,000.00
TOTAL :			\$ 81,000.00

SON: OCHENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 49,596
FECHA : JULIO 7 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-083638-00000-0000

Fecha: 2009-08-11 15:52:28 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 80

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE RODET Y CO. COLOMBRECIBO DE CAJA				49547	07/07/2009	1,430,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
		TOTAL :	\$ 1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

RESUMEN

La presente invención se relaciona con formas cristalinas polimorfas y amorfas del compuesto ϵ -2-[2-[6-(2-cianofenoxi) pirimidin-4-iloxi] fenil-3-metoxi acrilato (azoxistrobina). Se proporcionan espectros infrarrojos de Raman, patrones de difracción de rayos X del polvo y termogramas de barrido diferencial de calorimetría de los dos polimorfos "A" y "B". Además, la presente invención también proporciona métodos para preparar las nuevas formas polimórficas "A" y "B", así como también procesos para producir mezclas de polimorfos, y un proceso para producir azoxistrobina amorfa. Más aún, la presente invención proporciona composiciones anti-hongos que comprenden los polimorfos novedosos "A" y "B" o azoxistrobina amorfa, las cuales son útiles para controlar y combatir el crecimiento de hongos en cosechas agrícolas y hortícolas y sobre tierra, y métodos para usar los mismos agentes pesticidas para combatir hongos en cosechas agrícolas y hortícolas.

**POLIMORFOS DE 3-(*E*)-2-{2-[6-(2-CIANOFENOXI) PIRIMIDIN-4-ILOXI] FENIL}-
3-METOXIACRILATO**

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a polimorfos cristalinos novedosos y una forma amorfa de (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi) pirimidin-4-iloxi] fenil}-3-metoxiacrilato (azoxistrobina), a procesos para su preparación, composiciones que incluyen las formas nuevas, y su uso como agentes fungicidas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El fungicida estrobilurina metilo (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi) pirimidin-4-iloxi] fenil}-3-metoxiacrilato, conocido por el nombre común, azoxistrobina, es un producto agroquímico comercial ampliamente utilizado. Se describe en "The Pesticide Manual" publicado por el Consejo Británico de Protección de Cultivos, 12ª edición, pp. 54 55 y en los procedimientos de la Conferencia de Protección de Cultivos de Brighton (Plagas y Enfermedades) 1992, Volumen 1, 5 6, pp. 435 442. Se divulgó por primera vez en EP-A-0382375 (Compuesto 9, Ejemplo 3) junto con los métodos para su preparación.

La azoxistrobina se comercializó por primera vez en 1998 y es un fungicida de amplio espectro, sistémico, con actividad contra los cuatro grupos mayores de hongos patógenos de plantas que incluyen Ascomcetes (e.g., moho polvoriento), Basidiomycetes (eg., royas), Deutoromycetes (e.g., destructor del arroz) y Oomycetes (e.g., moho blando). Inhibe la germinación de esporas y el crecimiento de micelial. Tiene usos a nivel mundial en cereales, vides, arroz, cítricos, papas y tomates. En 1999, la azoxistrobina era el principal fungicida registrado a nivel mundial y actualmente es un líder en el mercado mundial en cereales.

Existen varias formas reportadas de cómo hacer azoxistrobina. Varios métodos se basan en la estructura del grupo metil α -fenil- β -metoxiacrilato en un estado inicial, seguido por la creación de los anillos pirimidinilo central y cianofenilo terminal. Por ejemplo, el (*E*)-metil 2-(2-hidroxifenil)-3-metoxiacrilato puede reaccionar con 4,6-dicloropirimidina bajo condiciones alcalinas en N,N-dimetilformamida para formar (*E*)-metil 2-[2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)fenil]-3-metoxiacrilato, el cual reacciona entonces con 2-cianofenol en un proceso de acoplamiento tipo Ullmann (ver EP-A-0382375). El (*E*)-metil 2-(2-hidroxifenil)-3-metoxiacrilato puede prepararse mediante la formilación y subsiguiente metilación del metil 2-benciloxifenilacetato, seguida por la remoción del grupo protector bencilo (ver EP-A-0242081). Las técnicas de formilación y metilación para la preparación del grupo metil α -fenil- β -metoxiacrilato se describen también en WO 97/30020 y WO 97/01538.

El número de patente U.S. 7, 084, 272 divulga un método alternativo para la preparación de azoxistrobina mediante la creación del grupo metil α -fenil- β -metoxiacrilato después de crear sobre el anillo pirimidinilo central o el anillo pirimidinilo central y el anillo cianofenol terminal. Según se dice, esto evita un arreglo del tipo Smiles y produce el isómero E deseado.

Existe una necesidad urgente y no satisfecha en el arte por métodos eficientes para la preparación y la purificación de la azoxistrobina, que sean simples y puedan usarse para la fabricación industrial a gran escala, y que generen un producto altamente puro, que se pueda utilizar en forma segura.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a las formas amorfa y polimórfica cristalina novedosa del compuesto (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi) pirimidin-4-iloxi]f enil} -3-metoxiacrilato (azoxistrobina). La presente invención también proporciona los métodos para la preparación de las formas, así como las composiciones farmacéuticas que incluyen lo mismo, y los métodos de utilización de las mismas como agentes pesticidas, para combatir los hongos en cultivos hortícolas y agrícolas.

En una implementación, la presente invención proporciona una forma polimorfa cristalina novedosa de la azoxistrobina, denominada "Forma A". La forma A presenta un patrón de difracción de rayos X (método con polvo micro cristalino), sustancialmente como lo muestra la Figura 1, que tiene picos característicos (expresados en grados 2θ ($\pm 0.2^\circ$ θ)) en una o más de las posiciones siguientes: 6.25, 13.8, 17.65, 19.05, 26.4, y 28.5. La forma A presenta típicamente picos menores adicionales a 11 y 14.4 grados 2θ ($\pm 0.2^\circ$ θ). La forma A presenta también un espectro infrarrojo (IR), sustancialmente como lo muestra la Figura 2, que tiene picos característicos alrededor de 1378, 1328 y 1154 cm^{-1} . La forma A también presenta un termograma calorimétrico de escaneo diferencial (DSC), sustancialmente como lo muestra la Figura 3, el cual se caracteriza por un pico endotérmico predominante en el intervalo de alrededor de 114-117°C, como lo mide el Calorímetro de Escaneo Diferencial, a una velocidad de escaneo de 10°C por minuto. La forma A también presenta un espectro Raman, sustancialmente como lo muestra la figura 4, que tiene picos característicos alrededor de 4398, 1329 y 2232 cm^{-1} .

En otra implementación, la presente invención proporciona una forma polimórfica cristalina novedosa de la azoxistrobina denominada "Forma B". La forma B presenta un patrón de difracción por rayos X (método con polvo micro cristalino), sustancialmente como lo muestra la Figura 5, que tiene picos característicos (expresados en grados 2θ ($\pm 0.2^\circ$ θ)) en una o más de las

posiciones siguientes: 7.5, 11.75, 13.20 y 19.65. La forma B presenta típicamente picos menores adicionales en 14.15, 17.1 y 23.6 grados 2θ ($\pm 0.2^\circ\theta$). La forma B también presenta un espectro infrarrojo, sustancialmente como lo muestra la Figura 6, que tiene picos característicos alrededor de 1389, 1335 y 1245 cm^{-1} . La forma B presenta también un termograma DSC, sustancialmente como lo presenta la Figura 7, el cual se caracteriza por una endoterma predominante en el intervalo de alrededor de $101\text{-}105^\circ\text{C}$, como lo mide el Calorímetro de Escaneo Diferencial, a una velocidad de escaneo de 10°C por minuto. La forma B presenta también un espectro Raman, sustancialmente como lo muestra la Figura 8, que tiene picos característicos alrededor de 3098, 1335 y 2237 cm^{-1} .

En aún otra implementación, la presente invención proporciona una mezcla de la Forma A y la Forma B polimórficas de la azoxistrobina. La mezcla presenta un termograma DSC, sustancialmente como lo muestra la Figura 9, como lo mide el Calorímetro de Escaneo Diferencial, a una velocidad de escaneo de 10°C por minuto.

En otra implementación, la presente invención proporciona una azoxistrobina amorfa novedosa, la cual presenta un patrón de difracción por rayos X (método con polvo micro cristalino), sustancialmente como lo muestra la Figura 10.

En otro aspecto, la presente invención proporciona los procesos para la preparación de los polimorfos novedosos de Forma A y Forma B de la azoxistrobina, así como los procesos para la producción de las mezclas de los polimorfos, y un proceso para la preparación de la azoxistrobina amorfa.

En una implementación, la Forma A de la azoxistrobina puede prepararse mediante la cristalización de la azoxistrobina a partir de un solvente seleccionado de un grupo que incluye un alcohol, un éter, una cetona, un éster, una amida, un nitrilo y un hidrocarburo aromático o alifático; y la separación de los cristales resultantes. En una implementación preferida actualmente, el solvente se selecciona de un grupo que consiste de metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetona, etilenglicol, acetonitrilo, acetato de etilo, metil isobutil cetona, xileno y tolueno. En otra implementación preferida actualmente, el proceso incluye la preparación de una solución de azoxistrobina en uno o más de los solventes ya mencionados, preferiblemente mediante la aplicación de calor hasta que la disolución sea completa, enfriando gradualmente hasta que aparezcan los cristales (e.g., mediante remoción del calor y permitiendo que la solución se enfríe gradualmente), y separando los cristales.

En una implementación, la Forma B de la azoxistrobina puede prepararse mediante la cristalización de la azoxistrobina a partir de una mezcla de solventes

que incluye agua y un solvente orgánico seleccionado de un grupo que incluye un alcohol y una amida; y la separación de los cristales resultantes. En una implementación preferida actualmente, el solvente orgánico se selecciona de un grupo que consiste de 1-propanol y N,N-dimetil acetamida. En otra implementación preferida actualmente, el proceso incluye la preparación de una solución del compuesto en uno o más de los solventes orgánicos antes mencionados, con o sin la aplicación de calor hasta que la disolución sea completa, adicionando agua (preferiblemente pre-enfriada) para que así se formen los cristales del compuesto, y separando los cristales.

En otra implementación, una mezcla de la Forma A y del Forma B de la azoxistrobina puede prepararse mediante la cristalización de la azoxistrobina a partir de una mezcla de solventes que incluye un alcohol (por ejemplo, alcohol isopropílico, 1-propanol y butanol) y un anti-solvente seleccionado de un hidrocarburo aromático y alifático (por ejemplo, el heptano); y separando los cristales resultantes. En una implementación preferida actualmente, el proceso incluye la preparación de una solución de azoxistrobina en un alcohol, preferiblemente mediante aplicación de calor hasta que la disolución sea completa, adicionando el anti-solvente para así formar los cristales del compuesto, y separando los cristales. En otra implementación, una mezcla de la Forma A y del la Forma B de la azoxistrobina puede prepararse mediante: a) preparación de una solución de (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi) pirimidin-4-iloxi] fenil}-3-metoxiacrilato en

un alcohol (por ejemplo, alcohol isopropílico); b) enfriamiento rápido de la solución para así formar los cristales de dicho compuesto (por ejemplo, colocando la solución en un baño de hielo o de agua fría); y separando los cristales.

En una implementación, la azoxistrobina amorfa se prepara mediante calentamiento de la azoxistrobina a una temperatura mayor que su punto de fusión (preferiblemente a una temperatura de alrededor de 120°C o mayor), y enfriando tan rápido como sea posible (e.g., atenuando en un baño de hielo-acetona).

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones anti-hongos que incluyen los polimorfos cristalinos novedosos o la azoxistrobina amorfa, los cuales son útiles para controlar y combatir el crecimiento de hongos en cultivos hortícolas y agrícolas y en terrenos altos. En una implementación, las composiciones comprenden un polimorfo cristalino de Forma A de la azoxistrobina; y un adyuvante aceptable. En otra implementación, la composición comprende un polimorfo cristalino de Forma B de la azoxistrobina; y un adyuvante aceptable. En otra implementación, la composición incluye una mezcla de un polimorfo cristalino de Forma A y B de la azoxistrobina; y un adyuvante aceptable. En una implementación, las composiciones incluyen una azoxistrobina amorfa; y un adyuvante aceptable.

La presente invención se refiere, también, a los métodos para combatir los hongos en una planta, que incluyen la aplicación a la planta, a la semilla de la planta o al sitio de la semilla o planta, de una cantidad efectiva como fungicida de las composiciones de la invención.

La presente invención se refiere, también, a los métodos para proteger cultivos y terrenos altos, que incluyen productos industriales de los mismos, tales como semillas y frutos, mediante la aplicación a los cultivos o productos de ellos, de una cantidad efectiva de las composiciones de la invención.

Las implementaciones adicionales y el alcance completo de la aplicabilidad de la presente invención se harán evidentes a partir de la descripción detallada que se suministra más adelante. Sin embargo, deberá entenderse que la descripción detallada y los ejemplos específicos, al mismo tiempo que indican las implementaciones preferidas de la invención, se dan únicamente a manera de ilustración, debido a que diversos cambios y modificaciones dentro de la esencia y el alcance de la invención se harán evidentes, para aquellos versados en el arte, a partir de esta descripción detallada.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS FIGURAS

FIG. 1: es un espectro de difracción por rayos X (método con polvo micro cristalino) de la Forma A de la azoxistrobina.

FIG. 2: es un espectro de infrarrojo FT de la Forma A de la azoxistrobina.

FIG. 3: es un termograma calorimétrico de escaneo diferencial (DSC) de la Forma A de la azoxistrobina.

FIG. 4: es un espectro Raman de la Forma A de la azoxistrobina.

FIG. 5: es un espectro de difracción por rayos X (método con polvo micro cristalino) de la Forma B de la azoxistrobina.

FIG. 6: es un espectro de infrarrojo FT de la Forma B de la azoxistrobina.

FIG. 7: es un termograma calorimétrico de escaneo diferencial (DSC) de la Forma B de la azoxistrobina.

FIG. 8: es un espectro Raman de la Forma B de la azoxistrobina.

FIG. 9: es un termograma calorimétrico de escaneo diferencial (DSC) de la mezcla de Formas A y B de la azoxistrobina.

FIG. 10: es un espectro de difracción por rayos X (método con polvo micro cristalino) de la azoxistrobina amorfa.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se orienta, en general, a las formas polimorfas cristalinas novedosas del (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi) pirimidin-4-iloxi] fenil}-3-metoxiacrilato (azoxistrobina) mencionadas en este documento como "Forma A polimórfica" y "Forma B polimórfica" y a las mezclas de dichos polimorfos. La presente invención se refiere, también, a una forma amorfa de la azoxistrobina. La presente invención también proporciona los métodos para la preparación de los polimorfos novedosos y la forma amorfa, así como las composiciones farmacéuticas que incluyen lo mismo, y los métodos de utilización de las mismas, para combatir existencias nocivas en cultivos hortícolas y agrícolas.

Los sólidos existen ya sea en forma cristalina o en forma amorfa. En el caso de formas cristalinas, las moléculas se localizan en sitios de redes tridimensionales. Cuando un compuesto se recrystaliza a partir de una solución o lechada, puede cristalizar con diferentes arreglos espaciales de la red, una propiedad a la que se hace referencia como "polimorfismo", con formas cristalinas diferentes, a las que individualmente se hace referencia como "polimorfo". Las diferentes formas polimórficas de una sustancia dada pueden diferir una de otra con respecto a una o más propiedades físicas, tales como solubilidad y disociación, densidad real, forma del cristal, comportamiento de compactación, propiedades de fluidez, y/o estabilidad del estado sólido. En el caso de una

sustancia química que existe en dos (o más) formas polimórficas, las formas inestables se convierten, generalmente, a las formas más estables termodinámicamente, a una temperatura dada, después de un período de tiempo suficiente. Cuando esta transformación no es rápida, se hace referencia a la forma termodinámicamente inestable como forma "meta estable". En general, la forma estable presenta el punto de fusión más alto, la solubilidad más baja, y la estabilidad química máxima. Sin embargo, la forma meta estable puede presentar estabilidad física y química suficiente, bajo condiciones normales de almacenamiento, para permitir su uso en forma comercial. Además, la forma meta estable, aunque menos estable, puede presentar propiedades deseables por encima de aquellas de la forma estable, tales como mejor capacidad formulativa, dispersabilidad mejorada en el agua y similares.

Según el buen saber y entender del solicitante, en el caso de (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi) pirimidin-4-iloxi] fenil}-3-metoxiacrilato (azoxistrobina), no se sabe de formas cristalinas conocidas.

Los inventores de las presentes solicitudes, después de experimentación exhaustiva han descubierto dos nuevas formas cristalinas de la azoxistrobina, denominadas Forma A y Forma B. Los inventores han descubierto además una forma amorfa novedosa de la azoxistrobina. Estas nuevas formas presentan

características espectrales diferentes, plasmadas en sus distintos termogramas calorimétricos de escaneo diferencial (DSC), patrones de difracción por rayos X, espectros infrarrojo (IR) y espectros Raman.

Forma A

En una implementación, la presente invención proporciona una forma polimórfica cristalina novedosa del (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi) pirimidin-4-iloxi] fenil}-3-metoxiacrilato (azoxistrobina), denominada "Forma A". Este sorprendente y novedoso polimorfo se puede caracterizar mediante, por ejemplo, DSC, espectrometría de difracción por rayos X (método con polvo micro cristalino), espectrometría IR y/o espectrometría Raman.

Por ejemplo, como se muestra en la Figura 1, la Forma A presenta un patrón de difracción por rayos X (método con polvo micro cristalino) que tiene picos característicos (expresados en grados 2θ ($\pm 0.2^\circ \theta$)) en una o más de las posiciones siguientes: 6.25, 13.8, 17.65, 19.05, 26.4 y 28.5. La Forma A presenta típicamente picos menores adicionales a 11 y 14.4 grados 2θ ($\pm 0.2^\circ \theta$). La difractogramas por rayos X (método con polvo micro cristalino) se colectaron en un difractómetro Philips (método con polvo micro cristalino) PW 1050/70 operado a 40 kV y 30 mA utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$ (longitud de onda igual a 1.54178 Å) y monocromador de grafito de rayo difractado. El rango típico de escaneo 2θ es

3-35° 2 Teta con un tamaño de grado de 0.05° y un tiempo de conteo de 0.5 segundos por grado.

Las muestras se maceraron utilizando un mortero de ágata con mano. El polvo obtenido se comprime entonces en un contenedor de aluminio para muestras, con cavidad rectangular de 20 mm* 5 mm y de 0.5 mm de profundidad.

Adicionalmente, como se muestra en la Figura 2, la Forma A presenta un espectro infrarrojo (IR) que tiene picos característicos a aproximadamente 1378, 1328 y 1154 cm^{-1} , medidos con un espectrofotómetro infrarrojo con transformadas de Fourier (FT-IR) ReactIR™ 1000 de Mettler Toledo Autochem (método ATR, detector MCT), ventana de diamante, en dispositivo de muestreo DuraSamplIR™. El sensor de diamante tiene una óptica de enfoque estándar de ZnSe. Las muestras en polvo se comprimen en el dispositivo de muestreo y se miden con resolución de 4 cm^{-1} y 256 barridos.

Además, como se muestra en la Figura 3, la Forma A también presenta un termograma calorimétrico de escaneo diferencial (DSC), el cual se caracteriza por un pico endotérmico predominante en un intervalo de cerca de 114-117°C medido mediante un DSC de Mettler Toledo con módulo 821^c. Las muestras pesadas (2-4-

mg) se purgaron con flujo de nitrógeno durante las mediciones a una velocidad de barrido de 2 y/o 10°C por minuto. Se utilizaron crisoles estándar de aluminio agujereados de 40 µL. La evaluación se realizó utilizando software STAR^c. Como se usa en este documento, el término “cerca de 114-117°C” significa un intervalo de 110°C a 120°C. En este orden de ideas, debería entenderse que la endoterma medida por un calorímetro de escaneo diferencial particular depende de un número de factores, que incluye la velocidad de calentamiento (i.e., velocidad de barrido), el estándar de calibración utilizado, la calibración del instrumento, la humedad relativa, y la pureza química de la muestra que se está analizando. Así, una endoterma medida por DSC con el instrumento identificado arriba, puede variar tanto como $\pm 1.5^{\circ}\text{C}$.

Además, como se muestra en la Figura 4, la Forma A también presenta un espectro Raman que tiene picos característicos en cerca de 4398, 133029 y 22332 cm^{-1} . El espectro Raman se monitoreo utilizando un microscopio Raman confocal (Jobin Yvon Labram UV HR), manejado por el software Labspec 4.04. En este sistema el espectrómetro Raman se acopla a un microscopio (Olympus BX 41). La excitación para la dispersión Raman se hizo con un diodo laser a 784.79 nm con potencia láser de aproximadamente 10 mW. La luz dispersada se enfocó luego hacia un espectrómetro dispersivo de 0.8 m, equipado con una rejilla de 600 líneas/mm y combinado con un dispositivo acoplado cargado con aire enfriado (CCD), para detección de la señal Raman. Los espectros se

monitorearon enfocando manualmente el rayo láser sobre puntos particulares en los cristales. El enfoque se realizó con un objetivo de microscopio x50/0.75 hacia manchas de diámetro de $\sim 1.5 \mu\text{m}$. Un agujero pequeño confocal con diámetro de $100 \mu\text{m}$, antes de la ranura de entrada al espectrógrafo, rechaza la fluorescencia y la señal Raman desde fuera de los planos focales. Los espectros se colectaron en un rango de $150\text{-}3500 \text{ cm}^{-1}$, mientras se escaneaba el espectro a través del CCD mediante movimiento de la rejilla siete veces. Las diferentes regiones espectrales se acumularon sobre 180 s y cada una de ellas dos veces. Los espectros se corrigieron a causa de la contribución de la fluorescencia de fondo (no -se muestra).

En otro aspecto, la presente invención proporciona los procesos para la preparación del novedoso polimorfo Forma A de la azoxistrobina. La forma A de la azoxistrobina puede prepararse cristalizando la azoxistrobina desde un solvente seleccionado de un grupo que incluye un alcohol, un éter, una cetona, un éster, una amida, un nitrilo, y un hidrocarburo aromático o alifático; y separando los cristales resultantes. En una implementación preferida actualmente, el solvente se selecciona de un grupo constituido por metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetona, etilén glicol, acetonitrilo, acetato de etilo, metil isobutil cetona, xileno y tolueno. En otra implementación preferida actualmente, el proceso incluye la preparación de una solución del compuesto en uno o más de los solventes antes mencionados, preferiblemente mediante aplicación de calor hasta que la disolución se complete,

enfriando gradualmente la solución hasta que los cristales aparezcan, y separando los cristales. Generalmente, el enfriamiento a temperatura ambiente es suficiente, sin embargo, la solución puede enfriarse a temperaturas más bajas, por ejemplo 0°C, 5°C, 10°C, 15°C y similares. El enfriamiento gradual se alcanza típicamente, e.g., mediante remoción del calor y permitiendo que la solución se enfríe.

La reacción también se puede sembrar con semillas de la Forma A, con el fin de inducir la cristalización, como se conoce en el arte.

La azoxistrobina utilizada como materia prima para la preparación de la Forma A puede ser cualquier forma de azoxistrobina, incluyendo azoxistrobina preparada de acuerdo con EP-A-0382375, EP-A-0242081 o U.S. 7, 084, 272, azoxistrobina amorfa, la Forma B de la azoxistrobina, una mezcla de la Forma A y la Forma B de la azoxistrobina, o cualquier otra azoxistrobina conocida en el arte.

Forma B

En otra implementación, la presente invención proporciona una forma polimórfica cristalina novedosa del (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi) pirimidin-4-iloxi] fenil}-3-metoxiacrilato (azoxistrobina), denominada "Forma B". Este sorprendente y novedoso polimorfo se puede caracterizar mediante, por ejemplo, DSC,

espectrometría de difracción por rayos X (método con polvo micro cristalino),
espectrometría IR y/o espectrometría Raman.

Por ejemplo, como se muestra en la Figura 5, la Forma B presenta un patrón de difracción por rayos X (método con polvo micro cristalino) que tiene picos característicos (expresados en grados 2θ ($\pm 0.2^\circ$ 2θ)) en una o más de las posiciones siguientes: 7.5, 11.75, 13.20 y 19.65. La Forma B presenta típicamente picos menores adicionales en 14.15, 17.1 y 23.6 grados 2θ ($\pm 0.2^\circ$ 2θ). La difracción por rayos X (método con polvo micro cristalino) se midió en la forma que se describió antes.

Adicionalmente, como se muestra en la Figura 6, la Forma B presenta un espectro infrarrojo (IR) que tiene picos característicos en cerca de 1389, 1335 y 1245 cm^{-1} , medidos con un espectrofotómetro infrarrojo con transformadas de Fourier (FT-IR) como se describió antes.

Además, como se muestra en la Figura 7, la Forma B también presenta un termograma DSC, el cual se caracteriza por un sistema monotrópico que muestra una endoterma predominante en un intervalo de cerca de $101\text{-}105^\circ\text{C}$. El termograma se midió con un Calorímetro de Escaneo Diferencial, como se

describió antes. Como se usa en este documento, el término "cerca de 101-105°C" significa desde 97°C hasta aproximadamente 108°C.

Además, como se muestra en la Figura 8, la Forma B también presenta un espectro Raman que tiene picos característicos en cerca de 3098, 1335 y 2237 cm^{-1} , medidos por el método descrito antes.

En otro aspecto, la presente invención proporciona los procesos para la preparación del novedoso polimorfo Forma B. La forma B puede prepararse cristalizando la azoxistrobina desde una mezcla de solventes que incluye agua y un solvente orgánico seleccionado del grupo constituido por un alcohol y una amida; y separando los cristales resultantes. En una implementación preferida actualmente, el solvente orgánico se selecciona del grupo constituido por 1-propanol y N,N-dimetil acetamida. En otra implementación preferida actualmente, el proceso incluye la preparación de una solución del compuesto en uno o más de los solventes orgánicos antes mencionados, con o sin aplicación de calor hasta que la disolución sea completa, adicionando agua, preferiblemente pre-enfriada para que así se formen cristales del compuesto, y separando los cristales. Generalmente, el agua se pre-enfría, por ejemplo, a 0°C, 5°C, 10°C, 15°C y similares.

La azoxistrobina utilizada como materia prima para la preparación de la Forma B puede ser cualquier forma de azoxistrobina, incluyendo azoxistrobina preparada de acuerdo con EP-A-0382375, EP-A-0242081 o U.S. 7, 084, 272, azoxistrobina amorfa, la Forma A de la azoxistrobina, una mezcla de la Forma A y la Forma B de la azoxistrobina, o cualquier otra azoxistrobina conocida en el arte.

Mezclas de la forma A y la forma B

Aún en otra implementación, la presente invención proporciona una mezcla de las formas polimórficas A y B de (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi) pirimidin-4-iloxi] fenil}-3-metoxiacrilato (azoxistrobina).

La mezcla presenta un Termo-grama diferencial DSC sustancialmente como el mostrado en la Figura 9, según se midió por Calorimetría de Escaneo Diferencial como se describió anteriormente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona procesos para preparar una mezcla de azoxistrobina de la Forma A y la Forma B. Una mezcla de la Forma A y la Forma B de azoxistrobina se puede preparar cristalizando la azoxistrobina a partir de una mezcla de solventes que comprende un alcohol (e.g., alcohol

isopropílico, 1-propanol y butanol) y un anti-solvente seleccionado de un hidrocarburo alifático y aromático (e.g., heptano); y separando los cristales resultantes. En una implementación preferida actualmente, el proceso incluye preparar una solución de azoxistrobina en un alcohol, preferiblemente mediante aplicación de calentamiento hasta disolución completa, adicionar el anti-solvente de tal manera que se formen los cristales del compuesto y aislar los cristales. La reacción se puede enfriar para inducir la precipitación. Generalmente, es suficiente el enfriamiento a temperatura ambiente, sin embargo, la solución se puede enfriar a temperaturas más bajas, por ejemplo 0°C, 5°C, 10°C, 15°C y similares.

En otra implementación, una mezcla de la forma A y la forma B de azoxistrobina se puede preparar por a) preparando una solución de (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi) pirimidin-4-iloxi] fenil}-3-metoxiacrilato en un alcohol (e.g., alcohol isopropílico); b) enfriando rápidamente la solución para formar los cristales de dicho compuesto; y aislando los cristales. Por "enfriamiento rápido" se entiende que la solución se pone en contacto con un medio frío (e.g., un baño de agua fría o un baño de hielo) de tal manera que se alcance una disminución rápida en la temperatura la cual induce la formación de los cristales que comprenden una mezcla de la forma A y la forma B de la azoxistrobina.

La materia prima de la azoxistrobina usada para preparar la mezcla de la forma A y la forma B puede ser cualquier forma de azoxistrobina, incluyendo la azoxistrobina preparada de acuerdo con EP-A-0382375, EP-A-0242081 o U.S. 7, 084, 272, azoxistrobina amorfa, forma A de la azoxistrobina, forma B de la azoxistrobina o cualquier otra azoxistrobina conocida en el arte.

Azoxistrobina amorfa

En otra implementación, la presente invención proporciona una azoxistrobina amorfa novedosa. Esta forma amorfa novedosa y sorprendente se puede caracterizar mediante, por ejemplo, Espectrometría de Difracción por rayos X (método con polvo micro-cristalino).

Por ejemplo como se muestra en la Figura 10, la forma amorfa tiene un patrón de difracción por rayos X (método con polvo micro-cristalino) que no muestra señales significativas, indicando un sólido de azoxistrobina amorfa.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar la azoxistrobina amorfa novedosa. En una implementación, la azoxistrobina amorfa, se prepara por calentamiento de la azoxistrobina a una

temperatura mayor que su punto de fusión (preferiblemente a una temperatura mayor que cerca de 100°C, más preferiblemente a una temperatura de cerca de 120°C) y se enfría muy rápido (e.g. apagando el enfriamiento).

La materia prima de la azoxistrobina usada para preparar la azoxistrobina amorfa puede ser cualquier forma de azoxistrobina, incluyendo la azoxistrobina preparada de acuerdo con EP-A-0382375, EP-A-0242081 o U.S. 7, 084, 272, azoxistrobina forma A, azoxistrobina forma B, mezclas de la forma A y la forma B, o cualquier otra azoxistrobina conocida en el arte.

Composiciones y Usos

Se sabe que la azoxistrobina imparte un efecto excelente para combatir plagas, que incluyen pero no se limitan a: Antracnosis (*Colletotrichum graminicola*), Mancha marrón (*Rhizoctonia solani*), Mancha marrón de tiempo frío (*Rhizoctonia cerealis*), Mancha de *Fusarium* (*Microdochium nivale*), Moho de Nieve Gris (*Typhula* spp.), Manchas foliares (*Drechslera* spp. y/o *Bipolaris* spp.) Fusión a cabo (*Drechslera* spp y/o *Bipolaris* spp.), Punto de Anillo Necrótico (*leptosphaeira korrae*), Moho de nieve rosado (*Microdochium nivale*), Plaga *Pythium* (*Pythium* spp.), Putrefacción de la raíz por *Pythium* (*Pythium* spp.), Hilo

rojo (*Laetisaria fuciformis*), Mancha grande de *Rhizoctonia* (*Rhizoctonia solani*), Mancha Muerta de primavera (*Leptosphaeria korrae* o *Gaeumannomyces graminis*), Mancha de verano (*Magnaporthe poae*), Mancha toma todo (*Gaeumannomyces graminis*), Mancha amarilla (*Rhizoctonia cerealis*) y Mancha *Zoysia* (*Rhizoctonia solani* y/o *Gaeumannomyces in crustana*), Ascomecetes (e.g., mohos polvorientos), diomycetes (e.g., roya), Deutoromycetes (e.g., destructor del arroz) y Oomycetes (e.g., moho blando).

Así en una implementación, la presente invención también proporciona composiciones que comprenden formas novedosas cristalinas polimorfas o amorfas, que son útiles para controlar y combatir crecimientos nocivos que viven sobre cultivos agrícolas y hortícolas y en terrenos altos, especialmente hongos. En una implementación, la composición comprende una forma A polimorfa cristalina de azoxistrobina; y un adyuvante aceptable. En otra implementación, la composición comprende una forma B polimorfa cristalina de azoxistrobina y un adyuvante aceptable. Aún en otra implementación, la composición comprende una mezcla de la forma A cristalina amorfa y la forma B de azoxistrobina; y un adyuvante aceptable. En una implementación, la composición comprende azoxistrobina amorfa; y un adyuvante aceptable.

La presente invención también se refiere a los métodos para combatir los hongos, que comprenden aplicar a una planta, a las semillas de la planta o al sitio

de una semilla o de una planta una cantidad efectiva como fungicida de las composiciones de la invención.

La presente invención también se refiere a los métodos para proteger cultivos y terrenos altos, incluyendo los productos industriales de éstos, tales como semillas y frutas, mediante la aplicación a los cultivos o productos de éstos de una cantidad efectiva de las composiciones de la invención.

La concentración de la azoxistrobina para uso en las composiciones de la presente invención dependerá de las vidas nocivas objeto, del método de aplicación y de la forma de la composición y de la dosis del ingrediente activo. La concentración no es crítica y usualmente está en el intervalo de cerca de 1 a 10000 ppm preferiblemente de cerca de 20 a 2000 ppm.

La composición se puede preparar en una variedad de formas tales como polvo, polvos humectables, concentrado emulsificable, emulsión inerte, soluciones oleosas, preparaciones en aerosol, etc., con adyuvantes como en los casos de composiciones agrícolas. La composición se puede aplicar con o sin dilución en concentraciones adecuadas.

Los adyuvantes adecuados incluyen vehículos en polvo tales como talco, caolín, bentonita, tierras de diatomáceas, dióxido de silicio, arcilla y almidón; diluyente líquidos tales como agua, xileno, tolueno, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, acetonitrilo y alcohol; agentes dispersantes emulsificantes, surfactantes tales como alquil benceno sulfonato de sodio, polioxietileno alquilaril éter, naftaleno sulfonato de sodio condensado con formaldehído, éter sulfato de calcio, polioxietilenoglicool dodecilfenil éter, polioxietileno lauril éter, polioxietileno ácido graso éster, alquilsulfato de sodio, sulfato de polioxietileno alquilaril éter y di-alquilsulfosuccinato etc.

La concentración del ingrediente activo en la composición usualmente es de 5 a 80 % en peso en el caso de los concentrados oleosos; y 0.5 a 30 % en el caso de polvo; 5 a 60% en peso en el caso de polvos humectables. También es posible combinar con los otros ingredientes para agricultura tales como los otros insecticidas, acaricidas, y/o reguladores del crecimiento de las plantas. Algunas veces se ha encontrado efecto sinérgico. Los otros ingredientes para agricultura incluyen compuestos tipo éster orgánico del ácido fosfórico, compuestos tipo carbamato, compuestos tipo ditio (o tiol) carbamato, compuestos tipo cloro orgánico, compuestos tipo dinitro, compuestos tipo azufre orgánico u organometálicos, antibióticos, compuestos tipo éter difenil sustituidos, compuestos tipo urea, compuestos tipo triazina, compuestos tipo benzoilurea, compuestos tipo piretroide, compuestos tipo imida y compuestos bencimidazol y más particularmente insecticidas tipo benzoilurea tales con N-(2,6-difluorobenzoil)-N'-

(p-clorofenil)urea; insecticidas tipo piretroide tales como alfa-ciano-3-fenoxibencil-2-(4-clorofenil)isovalerato; germicidas tipo imida tal como N-(3,5-diclorofenil)-1,2-dimetilcloropropano-1,2-dicarboximida; germicidas tipo bencimidazol tal como metil-1-(butilcarbamoil)-2-bencimidazolcarbamato; germicidas tipo tiocarbamato tal como clorhidrato de S-etilo N-(3-dimetilaminopropil)tiocarbamato, germicidas tipo ditiocarbamato tal como etilenobisditiocarbamato de manganeso; y germicidas tipo urea tal como 2-ciano-N-(etilaminocarbonilo)-2-(metoxiimino)acetamida.

Los siguientes ejemplos se presentan con el propósito de ilustrar más completamente ciertas implementaciones de la invención. Sin embargo, de ninguna manera se deben entender como limitantes del amplio alcance de la invención. Alguien versado en el arte fácilmente puede idear muchas variaciones y modificaciones de los principios divulgados en éste documento sin que se aparten del espíritu y alcance de la invención.

SECCIÓN DE DETALLES EXPERIMENTALES

Ejemplo 1- Preparación de la forma A de Azoxistrobina

Se disuelve la azoxistrobina (10 g) en 50 mL de alcohol isopropílico en un erlenmeyer con agitación magnética y calentamiento a reflujo durante 10 minutos. La solución clara resultante se enfría lentamente hasta 54 °C y se deja a

temperatura ambiente por 10 minutos. El sólido cristalino resultante se filtra y se seca a 40 °C en el horno.

Ejemplo 2- Preparación de la forma A de Azoxistrobina

La azoxistrobina se cristalizó a partir de los solventes listados en la Tabla 1.

La azoxistrobina se cristalizó mediante la formación de una solución clara de azoxistrobina por calentamiento a reflujo entre 1-2 horas. Luego la solución se enfrió a temperatura ambiente y los cristales formados se filtraron y secaron en el horno a 40-50°C por 24 horas.

Tabla 1

Solvente	Relación de Solvente (mL): azoxistrobina (g)	Tiempo de precipitación
Etanol	9	Rápida
Metanol	7.5	1 día
Tetrahidrofurano	5	Rápida
Acetona	2.5	Rápida
Etilenglicol	5	Rápida

Acetonitrilo	5	Rápida
Acetato de etilo	5	Rápida
Metil Isobutil cetona	5	3 días
Xileno	5	Rápida
Tolueno	2.8	Rápida

Ejemplo 3- Preparación de la forma B de Azoxistrobina

Se disuelve la azoxistrobina (2 g) en 10 mL de alcohol isopropílico en un erlenmeyer a reflujo durante 1 hora y con agitación magnética vigorosa. La solución luego se retiró de la placa de calentamiento y se dosificó agua fría (7.3 g) hasta punto de nube, la lechada ligera resultante se enfrió a temperatura ambiente y el material cristalino blanco se filtró y se secó a 40 °C en el horno.

Ejemplo 4- Preparación de la forma B de Azoxistrobina

Se disuelve la azoxistrobina (2 g) en 10 mL de 1-propanol en un erlenmeyer a reflujo durante 1 hora y con agitación magnética vigorosa. La solución luego se retiró de la placa de calentamiento y se agregó agua fría (15.6 g) hasta punto de

nube y más allá de éste. La lechada ligera resultante se enfrió a temperatura ambiente y el material cristalino blanco se filtró y se secó a 40 °C en el horno.

Ejemplo 5- Preparación de la forma B de Azoxistrobina

Se agregó azoxistrobina (162 g) a 300 g de N,N-dimetil acetamida en un reactor de 1 L a 500-850 rpm y 25 °C. Después que se completó la disolución, se dosificaron 200 g de agua durante 20-120 minutos. La lechada resultante se agitó por 15 minutos y se filtró. El sólido filtrado se secó a 40 °C en el horno.

Ejemplo 6- Preparación de una mezcla de la forma A de Azoxistrobina y la forma B

Se disolvieron (2.1 g) de azoxistrobina en 12 mL de alcohol isopropílico en un erlenmeyer a reflujo por 1 hora, con agitación magnética. En estas condiciones se agregaron 7 mL de heptano gota a gota y el erlenmeyer se retiró de la placa de calentamiento. Después de 3 minutos la solución llegó a punto de nube. Después de enfriar a temperatura ambiente la lechada resultante se filtró y se secó a 40°C en el horno.

Ejemplo 7- Preparación de una mezcla de la forma A de Azoxistrobina y la forma B

Se disolvieron (2.1 g) de azoxistrobina en 12 mL de butanol en un erlenmeyer a reflujo por 1 hora, con agitación magnética. En estas condiciones se agregaron 7 mL de n-heptano gota a gota y el erlenmeyer se retiró de la placa de calentamiento. Después de 2 minutos la solución llegó a punto de nube. Después de enfriar a temperatura ambiente la lechada resultante se filtró y se secó a 40°C en el horno.

Ejemplo 8- Preparación de una mezcla de la forma A de Azoxistrobina y la forma B

Se disolvieron (2 g) de azoxistrobina en 10 mL de alcohol isopropílico en un erlenmeyer a reflujo por 10 minutos, con agitación magnética. La solución se retiró de la placa de calentamiento y a una temperatura de 67 °C la solución a punto de nube se transfirió a un baño de hielo-agua para enfriamiento rápido. La lechada resultante se filtró y el material cristalino se secó 40°C en el horno.

Ejemplo 9- Preparación de Azoxistrobina amorfa

Se calentó (1 g) de azoxistrobina en un vaso de precipitados de 250 mL sobre una placa de calentamiento hasta fusión. El magma caliente (a ~120°C) se mantuvo caliente por 10 minutos y luego se colocó inmediatamente en un baño de hielo-acetona (-15 °C) para enfriamiento rápido. El sólido similar al vidrio amorfo se analizó por difracción con rayos X (método con polvo micro-cristalino). El difracto-grama obtenido no muestra picos distintos.

Aunque se han ilustrado y descrito ciertas implementaciones de la invención, será claro que la invención no se limita a las implementaciones descritas en éste documento. Para aquellos versados en el arte serán claras numerosas modificaciones, cambios, variaciones, sustituciones y equivalentes, sin que se aparten del espíritu y alcance de la presente invención como se describe por las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

1. La Forma A polimorfa cristalina de (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi) pirimidin-4-iloxi] fenil}-3-metoxiacrilato.
2. La polimorfa cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la polimorfa exhibe un patrón de difracción por rayos X (método con polvo micro-cristalino) que tiene picos característicos expresados en grados 2θ ($\pm 0.20^\circ$) en cerca de 6.25, 13.8, 17.65, 19.05, 26.4 y 28.5.

3. La polimorfa cristalina de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la polimorfa además exhibe picos característicos expresados en grados 2θ ($\pm 0.20^\circ$) en cerca de 11 y 14.4.
4. La polimorfa cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la polimorfa exhibe un patrón de difracción por rayos X (método con polvo micro-cristalino) sustancialmente como se muestra en la Figura 1.
5. La polimorfa cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la polimorfa exhibe un espectro infra-rojo (IR) que tiene picos característicos en cerca de 1378, 1328 y 1154 cm^{-1} .
6. La polimorfa cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la polimorfa exhibe un espectro infra-rojo (IR) sustancialmente como se muestra en la Figura 2.
7. La polimorfa cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la polimorfa exhibe una endoterma predominante única en un intervalo de cerca de 114-117 °C cuando se mide por Calorimetría por Escaneo Diferencial (DSC) a una tasa de escaneo de 10°C por minuto.

8. La polimorfa cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la polimorfa exhibe un termo-grama por Calorimetría por Escaneo Diferencial (DSC) sustancialmente como se muestra en la Figura 3.
9. La polimorfa cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la polimorfa exhibe un espectro Raman que tiene picos característicos en cerca de 4398, 133029 y 22332 cm^{-1} .
10. La polimorfa cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la polimorfa exhibe un espectro Raman sustancialmente como se muestra en la Figura 4.
11. La Forma B polimorfa cristalina de (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi) pirimidin-4-iloxi] fenil}-3-metoxiacrilato.
12. La polimorfa cristalina de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la polimorfa exhibe un patrón de difracción por rayos X (método con polvo micro-cristalino) que tiene picos característicos expresados en grados 2θ ($\pm 0.20^\circ$) en cerca de 7.5, 11.75, 13.20, y 19.65.

13. La polimorfa cristalina de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la polimorfa además exhibe picos característicos expresados en grados 2θ ($\pm 0.20^\circ\theta$) en cerca de 14.15, 17.1 y 23.6.
14. La polimorfa cristalina de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la polimorfa exhibe un patrón de difracción por rayos X (método con polvo micro-cristalino) sustancialmente como se muestra en la Figura 5.
15. La polimorfa cristalina de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la polimorfa exhibe un espectro infra-rojo (IR) que tiene picos característicos en cerca de 1389, 1335 y 1245 cm^{-1} .
16. La polimorfa cristalina de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la polimorfa exhibe un espectro infra-rojo (IR) sustancialmente como se muestra en la Figura 6.
17. La polimorfa cristalina de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la polimorfa exhibe una endoterma predominante en un intervalo de cerca de $101\text{-}105^\circ\text{C}$ cuando se mide por Calorimetría por Escaneo Diferencial (DSC) a una tasa de escaneo de 10°C por minuto.

18. La polimorfa cristalina de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la polimorfa exhibe un termo-grama por Calorimetría por Escaneo Diferencial (DSC) sustancialmente como se muestra en la Figura 7.
19. La polimorfa cristalina de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la polimorfa exhibe un espectro Raman que tiene picos característicos en cerca de 3098, 1335 y 2237 cm^{-1} .
20. La polimorfa cristalina de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la polimorfa exhibe un espectro Raman sustancialmente como se muestra en la Figura 8.
21. Una mezcla de las Formas polimórficas A y B de (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi) pirimidin-4-iloxi] fenil}-3-metoxiacrilato.
22. La mezcla de acuerdo con la reivindicación 21, la cual exhibe un termo-grama por Calorimetría por Escaneo Diferencial (DSC) sustancialmente como se muestra en la Figura 9.

23. Un (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi) pirimidin-4-iloxi] fenil}-3-metoxiacrilato amorfo.
24. El compuesto amorfo de la reivindicación 23, que exhibe un patrón de difracción por rayos X (método con polvo micro-cristalino) sustancialmente como se muestra en la Figura 10.
25. Un proceso para la preparación de una Forma A polimorfa cristalina de 3 (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi) pirimidin-4-iloxi] fenil}-3-metoxiacrilato, el proceso comprende las etapas de cristalizar dicho compuesto a partir de un solvente seleccionado del grupo que consiste de un alcohol, un éter, una cetona, un éster, una amida, un nitrilo, y un hidrocarburo alifático o aromático.
26. El proceso de acuerdo con la reivindicación 25, en donde el solvente se selecciona del grupo que consiste de metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetona, etileno glicol, acetonitrilo, acetato de etilo, metil isobutil cetona, xileno y tolueno.
27. El proceso de acuerdo con la reivindicación 25, que comprende las etapas de:

- a) Preparar una solución de (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi) pirimidin-4-iloxi] fenil}-3-metoxiacrilato en un solvente seleccionado del grupo que consiste de un alcohol, un éter, una cetona, un éster, una amida, un nitrilo, y un hidrocarburo alifático o aromático.
- b) Enfriar gradualmente la solución hasta formar los cristales de dicho compuesto; y
- c) Separar los cristales.

28. Un proceso para la preparación de una Forma B polimorfa cristalina de 3 (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi) pirimidin-4-iloxi] fenil}-3-metoxiacrilato, el proceso comprende las etapas de cristalizar dicho compuesto a partir de una mezcla de solventes que comprende agua y un solvente orgánico seleccionado del grupo que consiste de un alcohol y una amida.

29. El proceso de acuerdo con la reivindicación 28, en donde el solvente orgánico se selecciona del grupo que consiste de 1-propanol y N, N-dimetilacetamida.

30. El proceso de acuerdo con la reivindicación 28, que comprende las etapas de:

- a) Preparar una solución de (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi) pirimidin-4-iloxi] fenil}-3-metoxiacrilato en un solvente seleccionado del grupo que consiste de un alcohol y una amida.
- b) Agregar agua a dicha solución hasta formar los cristales de dicho compuesto; y
- c) Separar los cristales.

31. Un proceso para la preparación de una mezcla de una Forma A polimorfa cristalina y una Forma B de (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi) pirimidin-4-iloxi] fenil}-3-metoxiacrilato, el proceso comprende las etapas de cristalizar dicho compuesto a partir de una mezcla solvente que comprende un alcohol y un anti-solvente seleccionado de de un hidrocarburo alifático y aromático y separar los cristales resultantes.

32. El proceso de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el alcohol se selecciona de del grupo que consiste de isopropil alcohol, 1-propanol y butanol.

33. El proceso de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el anti-solvente es heptano.

34. El proceso de acuerdo con la reivindicación 31, que comprende las etapas de

- a) Preparar una solución de (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi) pirimidin-4-iloxi] fenil}-3-metoxiacrilato en un alcohol;
- b) Agregar un anti-solvente seleccionado de hidrocarburo alifático y aromático a dicha solución hasta formar los cristales de dicho compuesto; y
- c) Separar los cristales.

35. Un proceso para la preparación de una mezcla de una Forma A polimorfa cristalina y una Forma B de (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi) pirimidin-4-iloxi] fenil}-3-metoxiacrilato, que comprende las etapas de

- a) Preparar una solución de (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi) pirimidin-4-iloxi] fenil}-3-metoxiacrilato en un alcohol;
- b) Enfriar rápidamente la solución hasta formar los cristales de dicho compuesto; y
- c) Separar los cristales.

36. El proceso de acuerdo con la reivindicación 35, en donde el alcohol es isopropil alcohol.
37. Un proceso para la preparación de (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi) pirimidin-4-iloxi] fenil}-3-metoxiacrilato amorfo, el proceso comprende las etapas de calentar dicho compuesto a una temperatura mayor que su punto de fusión; enfriar rápidamente; y separar el producto resultante.
38. El proceso de acuerdo con la reivindicación 37, en donde la temperatura es mayor que cerca de 100 °C.
39. Una composición para combatir los hongos que comprende una Forma A polimorfa cristalina de (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi) pirimidin-4-iloxi] fenil}-3-metoxiacrilato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10; y un adyuvante aceptable.
40. Una composición para combatir los hongos que comprende una Forma B polimorfa cristalina de (*E*)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi) pirimidin-4-iloxi] fenil}-3-metoxiacrilato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-20; y un adyuvante aceptable.

41. Una composición para combatir los hongos que comprende una mezcla de Forma A polimorfa cristalina y Forma B de (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi) pirimidin-4-iloxi] fenil}-3-metoxiacrilato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-22; y un adyuvante aceptable.
42. Una composición para combatir los hongos que comprende (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi) pirimidin-4-iloxi] fenil}-3-metoxiacrilato amorfo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23-24; y un adyuvante aceptable.
43. Un método para combatir los hongos en una planta, que comprende aplicar a la planta, a la semilla de la planta, al sitio de una semilla o de una planta una cantidad efectiva como fungicida de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 39-42.
44. Un método para proteger los cultivos de los hongos, que comprende aplicar a los cultivos una cantidad efectiva de la composición de cualquiera de las reivindicaciones 39-42.

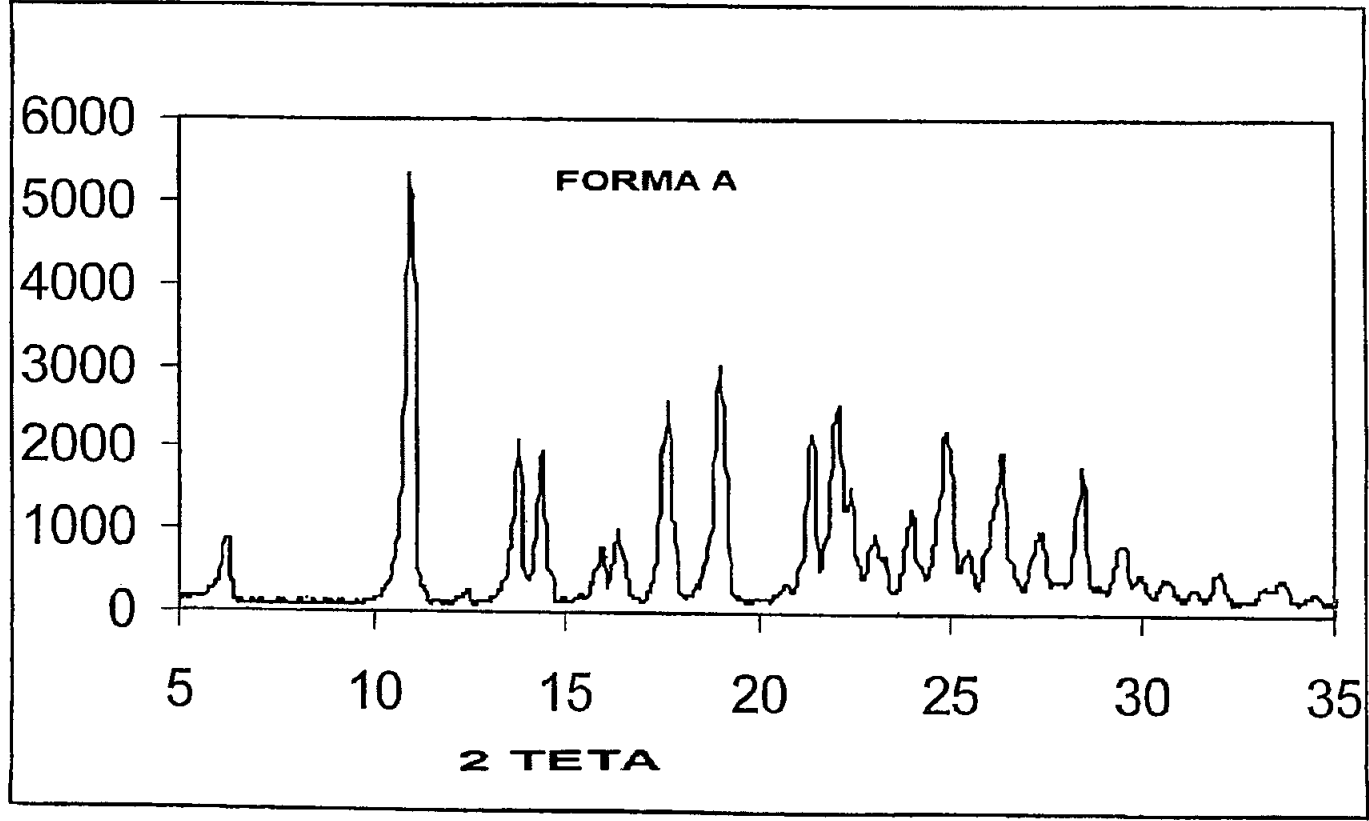


FIGURA 1

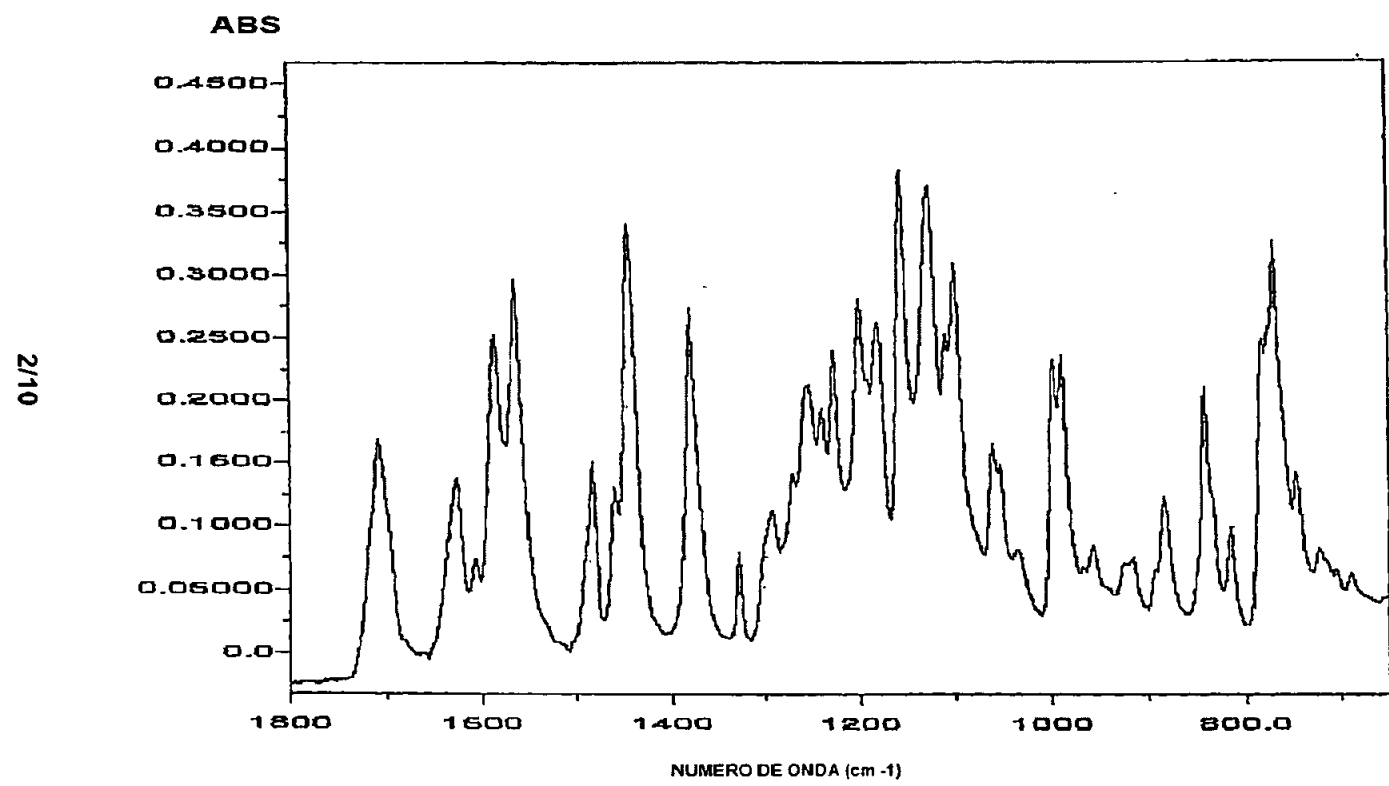


FIGURA 2

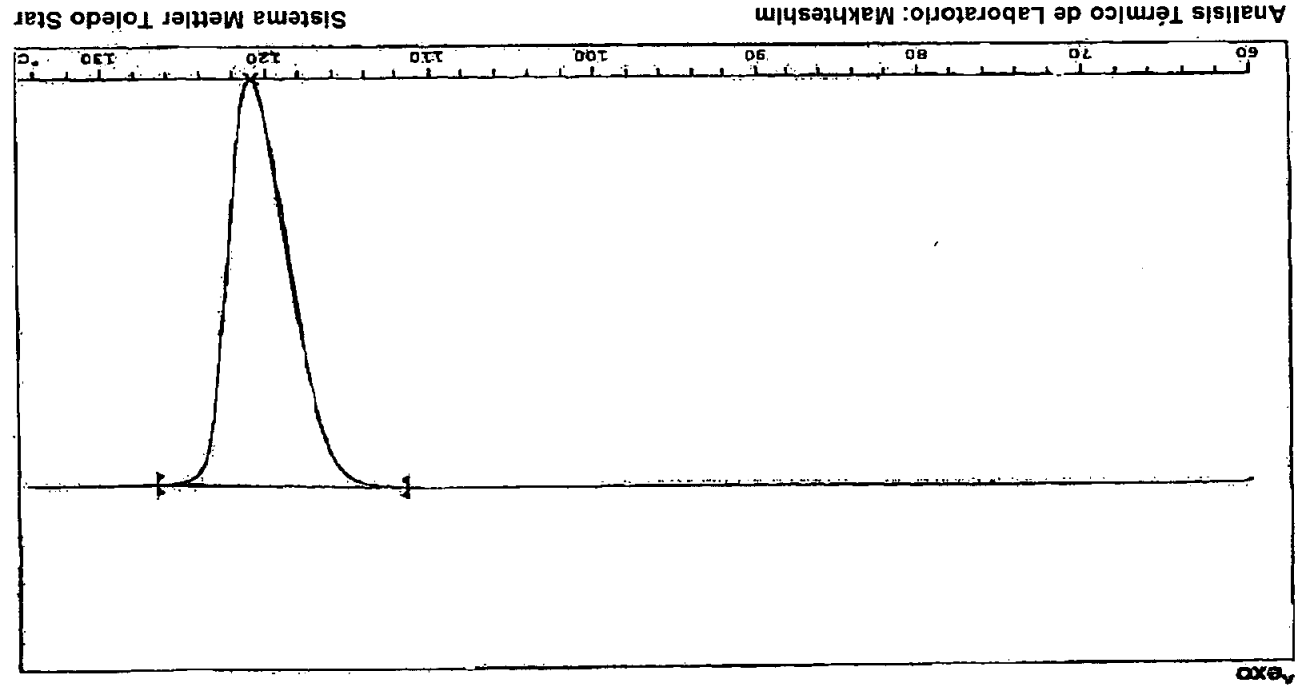


FIGURA 3

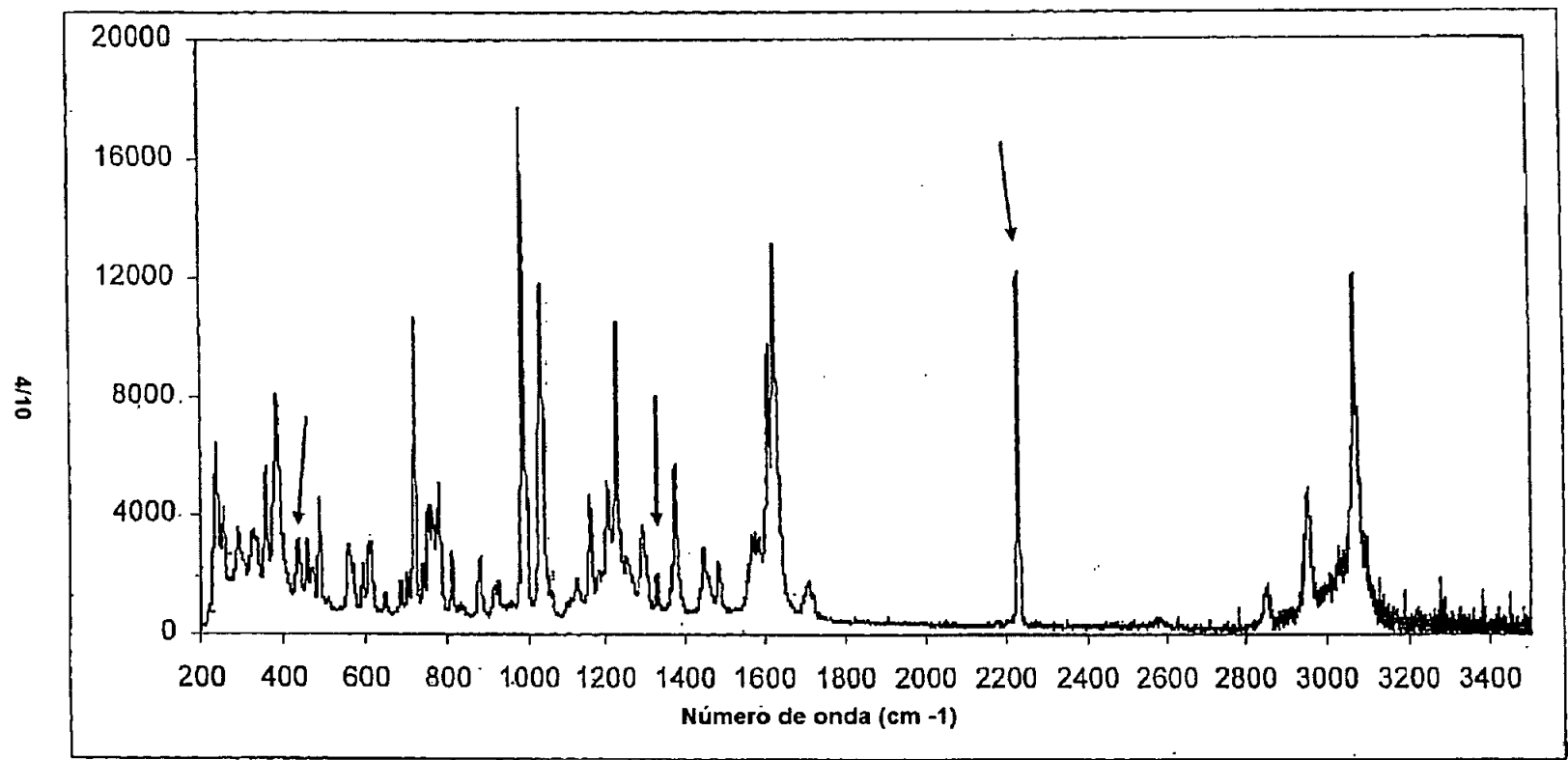


FIGURA 4

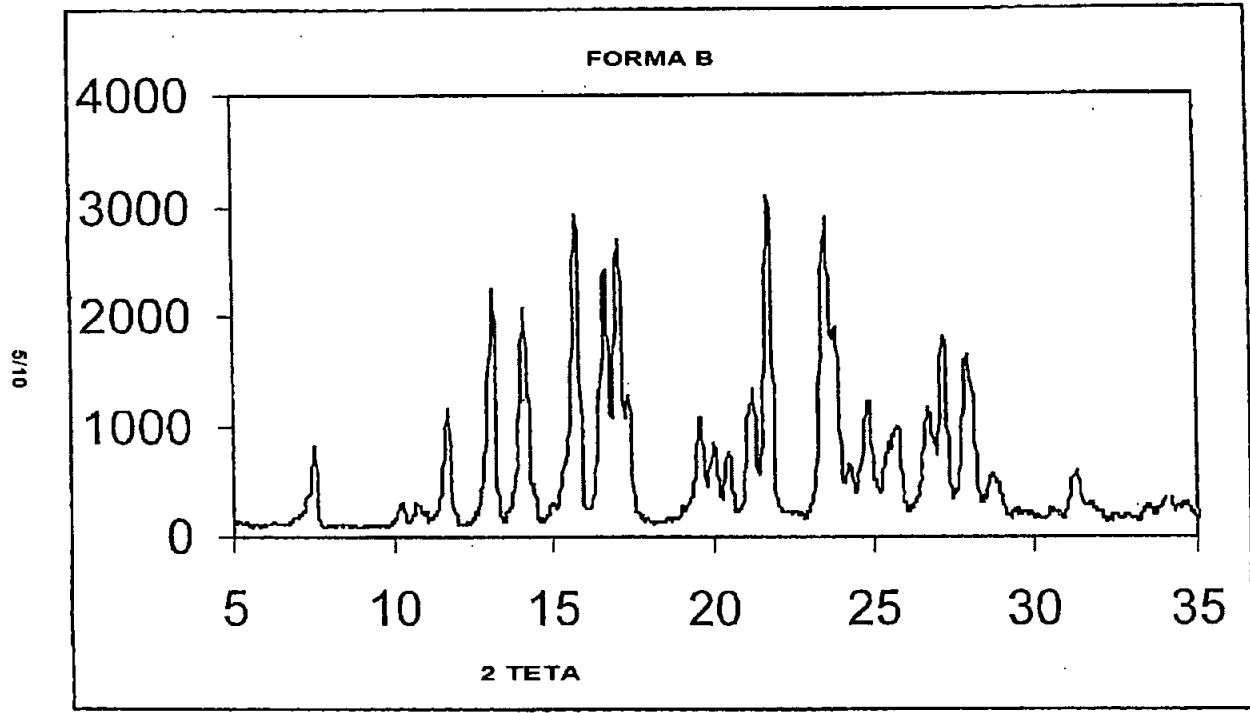


FIGURA 5

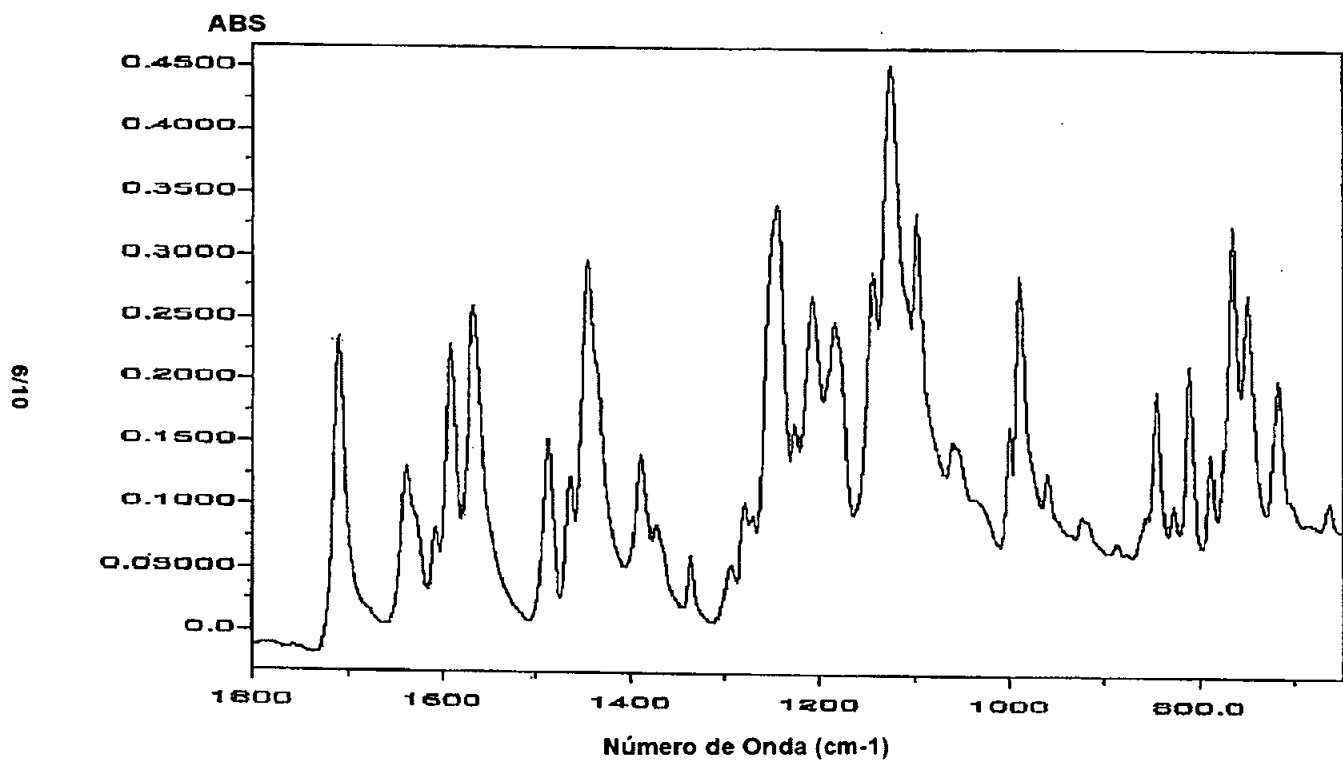


FIGURA 6

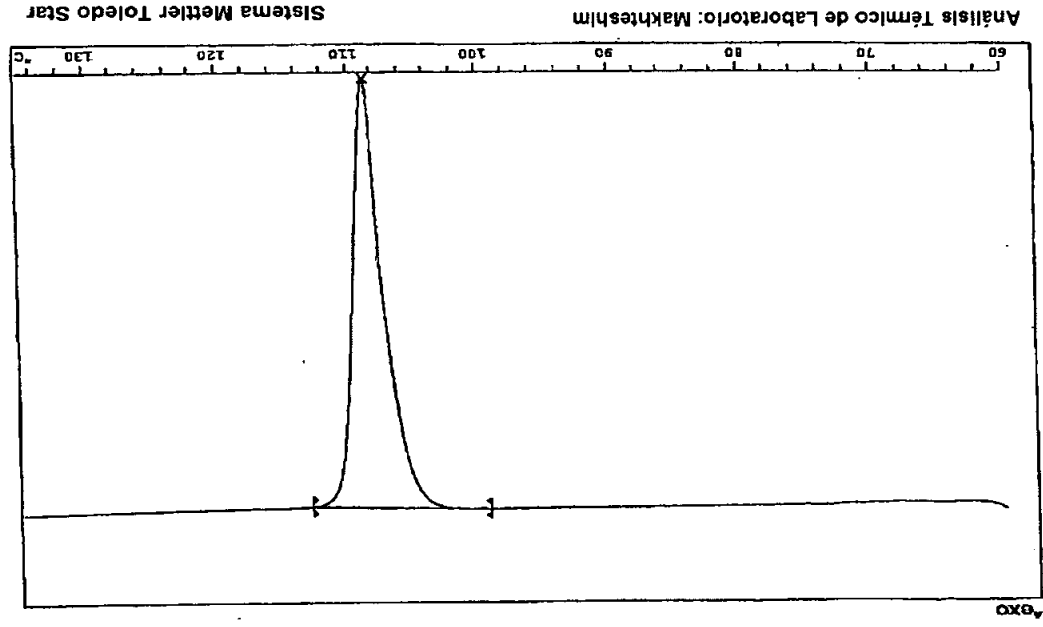


FIGURA 7

7/10

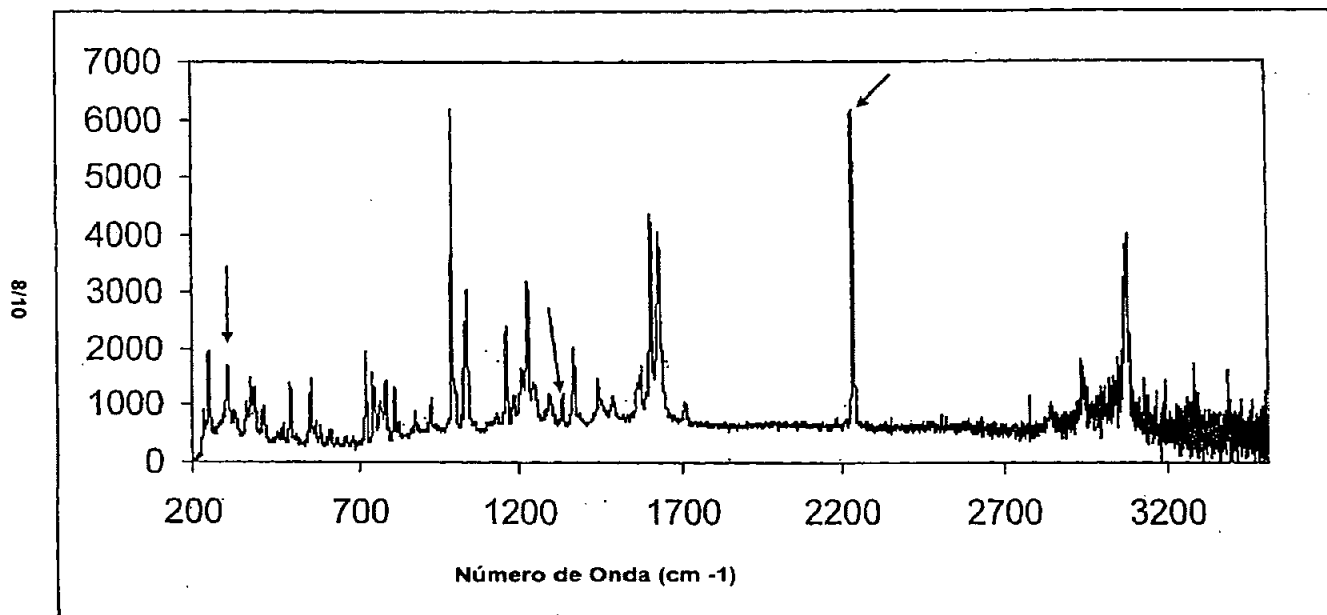


FIGURA 8

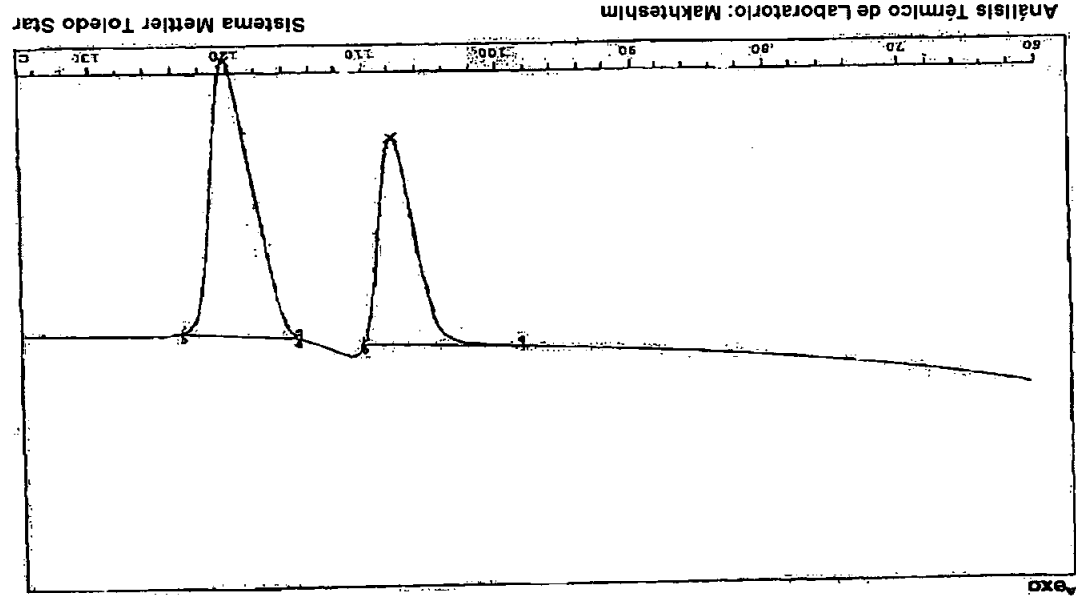


FIGURA 9

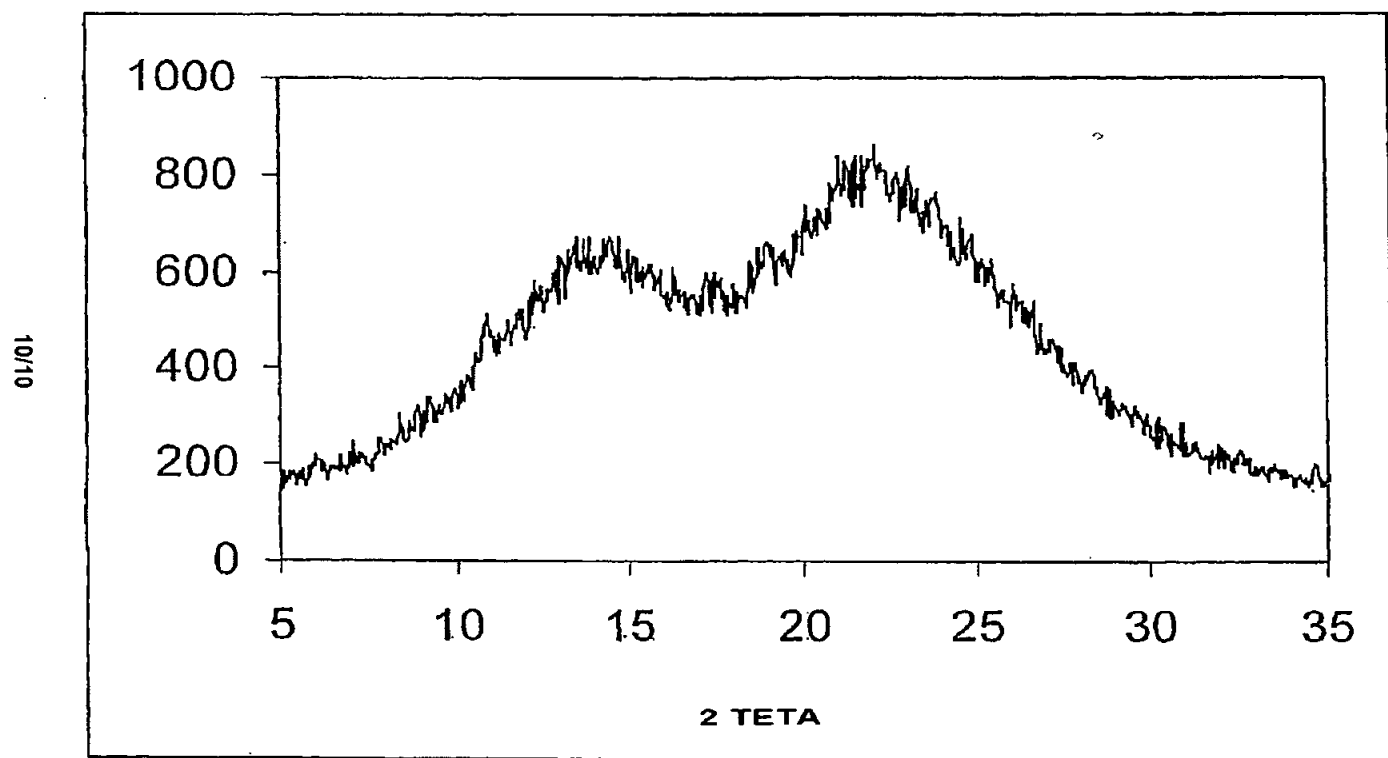


FIGURA 10

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 August 2008 (07.08.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/093325 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:
PCT/IL2008/000063

(22) International Filing Date: 16 January 2008 (16.01.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
181125 1 February 2007 (01.02.2007) IL

(71) Applicant (for all designated States except US): **MAKHT-ESHIM CHEMICAL WORKS LTD.** [IL/IL]; P.o.box 60, 84100 Beer Sheva (IL).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ZAMIR, Sharona** [IL/IL]; Rotem 38, 84695 Omer (IL). **FAKTOROVITCH, Inna** [IL/IL]; Mishol Nevatim 3/6, 84000 Beer Sheva (IL).

(74) Agent: **TELNOY, Michal**; Intellectual Property Department, Makhteshim-Agan Industries Ltd., Golan Street 8, 70151 Air Port City (IL).

(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, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, 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, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

(54) Title: POLYMORPHS OF 3-(E)-2-{2-[6-(2-CYANOPHENOXY)PYRIMIDIN-4-YLOXY]PHENYL}-3-METHOXYACRYLATE

(57) Abstract: The present invention relates to novel crystalline polymorphic and amorphous forms of the compound (E)-2-{2-[6-(2-cyanophenoxy) pyrimidin-4-yloxy] phenyl}-3-methoxy-acrylate (azoxystrobin). Infrared Raman spectra, X-ray powder diffraction pattern and differential scanning calorimetry thermogram of two polymorphs "A" and "B" are provided. Further, the present invention also provides methods for preparing the novel polymorphic forms "A" and "B", as well as processes for producing mixtures of the polymorphs, and a process for preparing amorphous azoxystrobin. Yet further, the present invention provides anti-fungal compositions comprising the novel crystalline polymorphs "A" and "B" or amorphous azoxystrobin, which are useful for controlling and combating fungi grown on agricultural and horticultural crops and up-land, and methods of using the same as pesticidal agents for combating fungi on agricultural and horticultural crops.

WO 2008/093325 A2

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 August 2008 (07.08.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/093325 A3

(51) International Patent Classification:
A01N 43/54 (2006.01) C07D 239/52 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IL2008/000063

(22) International Filing Date: 16 January 2008 (16.01.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
181125 1 February 2007 (01.02.2007) IL

(71) Applicant (for all designated States except US): MAKHT-
ESHIM CHEMICAL WORKS LTD. [IL/IL]; P.o.box 60,
84100 Beer Sheva (IL).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ZAMIR, Sharona
[IL/IL]; Rotem 38, 84695 Omer (IL). FAKTOROVITCH,
Inna [IL/IL]; Mishol Nevatim 3/6, 84000 Beer Sheva (IL).

(74) Agent: TELNOY, Michal; Intellectual Property Depart-
ment, Makhteshim-Agan Industries Ltd., Golan Street 8,
70151 Air Port City (IL).

(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, 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, PG, PH,
PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, 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, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

— with international search report

— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(88) Date of publication of the international search report:
11 June 2009

(54) Title: POLYMORPHS OF 3-(E)-2-{2-[6-(2-CYANOPHENOXY) PYRIMIDIN-4-YLOXY]PHENYL}-3-METHOXYACRY-
LATE

(57) Abstract: The present invention relates to novel crystalline polymorphic and amorphous forms of the compound
(E)-2-{2-[6-(2-cyanophenoxy) pyrimidin-4-yloxy] phenyl}-3-methoxy-acrylate (azoxystrobin). Infrared Raman spectra, X-ray
powder diffraction pattern and differential scanning calorimetry thermogram of two polymorphs "A" and "B" are provided. Further,
the present invention also provides methods for preparing the novel polymorphic forms "A" and "B", as well as processes for
producing mixtures of the polymorphs, and a process for preparing amorphous azoxystrobin. Yet further, the present invention
provides anti-fungal compositions comprising the novel crystalline polymorphs "A" and "B" or amorphous azoxystrobin, which
are useful for controlling and combating fungi grown on agricultural and horticultural crops and up-land, and methods of using the
same as pesticidal agents for combating fungi on agricultural and horticultural crops.

WO 2008/093325 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IL2008/000063

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A01N43/54 C07D239/52

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A01N C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 382 375 A (ICI PLC [GB] ZENECA LTD [GB]) 16 August 1990 (1990-08-16) cited in the application page 32; claims 1,7,8; example 3	1-44
Y	WO 02/100837 A (SYNGENTA LTD [GB]; JACKSON DAVID ANTHONY [GB]; MUXWORTHY JAMES PETER []) 19 December 2002 (2002-12-19) cited in the application page 9; claims 1,2,7,8; example 1	1-44

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 April 2009

Date of mailing of the international search report

17/04/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

vanVoorst tot Voorst, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IL2008/000063

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0382375	A	16-08-1990	AP 126 A	19-03-1991
			AT 103278 T	15-04-1994
			AU 625501 B2	16-07-1992
			AU 4905290 A	16-08-1990
			BG 61668 B2	27-02-1998
			BR 9000591 A	15-01-1991
			CA 2008701 A1	10-08-1990
			CN 1047286 A	28-11-1990
			CZ 9000430 A3	12-03-1997
			DD 291997 A5	18-07-1991
			DE 69007507 D1	28-04-1994
			DE 69007507 T2	07-07-1994
			DK 0382375 T3	11-04-1994
			ES 2063253 T3	01-01-1995
			HK 1005453 A1	08-01-1999
			HU 53888 A2	28-12-1990
			IE 66312 B1	27-12-1995
			IL 93199 A	21-10-1994
			JP 1941324 C	23-06-1995
			JP 2264765 A	29-10-1990
			JP 6072140 B	14-09-1994
			LT 868 A	27-03-1995
			LT 934 A	27-03-1995
			LU 91197 A9	31-10-2005
			LV 10018 B	20-02-1995
			NL 350029 I1	01-09-2006
			NL 971016 I1	01-09-1997
			NZ 232275 A	26-11-1991
			PL 161278 B1	30-06-1993
			PL 286250 A1	08-04-1991
			PT 93089 A	31-08-1990
			SK 43090 A3	08-07-1998
			RU 2019543 C1	15-09-1994
			RU 2043990 C1	20-09-1995
			ZA 9000687 A	24-04-1991
WO 02100837	A	19-12-2002	AT 281438 T	15-11-2004
			BR 0209284 A	13-07-2004
			CA 2445755 A1	19-12-2002
			CN 1511144 A	07-07-2004
			DE 60201836 D1	09-12-2004
			DE 60201836 T2	27-10-2005
			EP 1399427 A1	24-03-2004
			ES 2229121 T3	16-04-2005
			JP 2004534794 T	18-11-2004
			MX PA03011225 A	26-02-2004
			PL 367230 A1	21-02-2005
			PT 1399427 E	31-01-2005
			US 2006229450 A1	12-10-2006
			US 2004242607 A1	02-12-2004
			ZA 200308400 A	02-09-2004

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

To:

see form PCT/ISA/220

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220	FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below
---	--

International application No. PCT/IL2008/000063	International filing date (day/month/year) 16.01.2008	Priority date (day/month/year) 01.02.2007
--	--	--

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A01N43/54 C07D239/52

Applicant
MAKHTESHIM CHEMICAL WORKS LTD.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer vanVoorsttotVoorst,M Telephone No. +49 89 2399-8280 
---	---	---

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IL2008/000063

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IL2008/000063

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-44</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-44</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-44</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

AD SECTION V:

1. The following documents cited in the International Search report are referred to in this communication.
D1: EP-A-0 382 375 (ICI PLC [GB] ZENECA LTD [GB]) 16 August 1990 (1990-08-16) cited in the application
D2: WO 02/100837 A (SYNGENTA LTD [GB]; JACKSON DAVID ANTHONY [GB]; MUXWORTHY JAMES PETER []) 19 December 2002 (2002-12-19) cited in the application
2. Crystalline azoxystrobin is known from D1. However, as none of the cited documents D1 and D2 describe the methods for preparing Form A, Form B, a mixture of Form A and Form B and amorphous azoxystrobin as claimed in claims 25-38, it appears reasonable to assume that the prior art forms of azoxystrobin differ from those forms claimed.
Claims 1-44 therefore may be considered to comply with Article 33(2) PCT.
3. Closest prior art comprises D1 and D2, and in particular D1, which disclose azoxystrobin and its fungicidal activity.
In the absence of any evidence of unexpected properties, the technical problem solved by the present application is the provision of further crystalline polymorphic and amorphous forms of azoxystrobin.
That many biologically active organic compounds can crystallize in more than one form, according to the crystallization conditions, is generally known to the skilled person. Hence the formulation of the technical problem in itself cannot be considered inventive. It would be part of the routine work of the skilled person to perform a polymorphic screen in the expectation of solving this problem.
A similar argumentation applies for the amorphous form of azoxystrobin. The provision of an amorphous form of a known compound is regarded in most cases as a routine task for the skilled person, as it is common general knowledge that nearly all materials can, if cooled quickly enough, be prepared as amorphous solids.
Accordingly, any novel crystalline or amorphous form of azoxystrobin would solve the problem equally well.
Therefore, the arbitrary selection of the crystalline and amorphous forms presently claimed does not implicate an inventive step.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IL2008/000063

Claims 1-44 thus do not fulfil the requirements of Article 33(3) PCT.

4. No objections with regard to Article 33(4) PCT arise for claims 1-44.
5. Claims 1, 11, 21 and 23 do not comply with the requirements of Article 6 PCT as the respective crystalline and amorphous forms claimed are not clearly defined.
6. Claims 2, 3, 5, 9, 12, 13, 15 19 and 24 do not satisfy Article 5 PCT as the methods for determining the parameters claimed are not disclosed anywhere in the application, i.e. the critical experimental conditions are not reported.
7. Claims 4, 6, 8, 10, 14, 16, 18, 20, 22 and 24 contravene Rule 6.2 PCT as they refer to the drawings.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/IL2008/000063

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

TELNOY, Michal
Intellectual Property Department
Makhteshim-Agan Industries Ltd.
Golan Street 8
70151 Air Port City
ISRAËL

Date of mailing (day/month/year) 05 March 2008 (05.03.2008)	
Applicant's or agent's file reference 4.084 (PCT)	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/IL2008/000063	International filing date (day/month/year) 16 January 2008 (16.01.2008)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 01 February 2007 (01.02.2007)
Applicant MAKHTESHIM CHEMICAL WORKS LTD. et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
01 February 2007 (01.02.2007)	181125	IL	29 February 2008 (29.02.2008)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Simin Baharlou e-mail PT09.PCT@WIPO.INT Telephone No. +41 22 338 74 09
Facsimile No. +41 22 338 82 70	

RECORD COPY

4.084 (PCT)

1/7

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	PCT/IL2008/000063
0-2	International Filing Date	16 JAN 2008 (16.01.2008)
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	ISRAEL PATENT OFFICE PCT International Application
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.026.201 MT/FOP 20080101/0.20.5.10
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	Israel Patent Office (RO/IL)
0-7	Applicant's or agent's file reference	4.084 (PCT)
I	Title of Invention	POLYMORPHS OF 3-(E)-2-{2-[6-(2-CYANOPHENOXY) PYRIMIDIN-4-YLOXY] PHENYL}-3-METHOXYACRYL ATE
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	MAKHTESHIM CHEMICAL WORKS LTD.
II-5	Address	P.O.BOX 60 84100 BEER SHEVA Israel
II-6	State of nationality	IL
II-7	State of residence	IL
II-8	Telephone No.	+972-7-323 ²⁴ 1343
II-9	Facsimile No.	+972-3-5480203
II-10	e-mail	michal.telnoy@ma-industries.com

RO

4.084 (PCT)

2/7

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	ZAMIR, Sharona
III-1-5	Address	Rotem 38 84695 Omer Israel
III-1-6	State of nationality	IL
III-1-7	State of residence	IL
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	FAKTOROVITCH, Inna
III-2-5	Address	Mishol Nevatim 3/6 84000 Beer Sheva Israel
III-2-6	State of nationality	IL
III-2-7	State of residence	IL
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	TEL NOY, Michal
IV-1-2	Address	Intellectual Property Department Makhteshim-Agan Industries Ltd. Golan Street 8 70151 Air Port City Israel
IV-1-3	Telephone No.	+972-7-32381343
IV-1-4	Facsimile No.	+972-3-5480203
IV-1-5	e-mail	michal.telnoy@ma-industries.com
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	

RO

4.084 (PCT)

3/7

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	01 February 2007 (01.02.2007)	
VI-1-2	Number	181125	
VI-1-3	Country	IL	
VI-2	Priority document request		
	The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VI-3	Incorporation by reference :		
	where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.		
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	1	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

4.084 (PCT)

7/7

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	7	✓
IX-2	Description	16	-
IX-3	Claims	6	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	10	-
IX-7	TOTAL	40	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	☒ 11	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	TEL NOY, Michal	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

Deleted by RO

RO

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	16 JAN 2008 (16.01.2008)
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	✓
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	✓

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

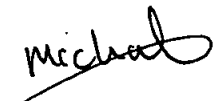
11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

4.084 (PCT)

7/7

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	7	✓
IX-2	Description	16	-
IX-3	Claims	6	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	10	-
IX-7	TOTAL	40	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	☒	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	TEL-NOY, Michal	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

Deleted by RO

RO

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	16 JAN 2008 (16.01.2008)
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	✓
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	✓

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

POLYMORPHS OF 3-(*E*)-2-{2-[6-(2-CYANOPHENOXY) PYRIMIDIN-4-YLOXY] PHENYL}-3-METHOXYACRYLATE

FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention relates to novel crystalline polymorphs and an amorphous form of (*E*)-2-{2-[6-(2-cyanophenoxy) pyrimidin-4-yloxy] phenyl}-3-methoxyacrylate (azoxystrobin), to processes for their preparation, compositions comprising the new forms, and their use as fungicidal agents.

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 The strobilurin fungicide methyl (*E*)-2-{2-[6-(2-cyanophenoxy)pyrimidin-4-yloxy]phenyl}-3-methoxyacrylate, known by the common name azoxystrobin, is a widely used commercial agrochemical product. It is described in "The Pesticide Manual" published by the British Crop Protection Council, 12th edition, pp 54 55 and
15 in the proceedings of the Brighton Crop Protection Conference (Pests and Diseases) 1992, Volume 1, 5 6, pp 435 442. It was first disclosed in EP-A-0382375 (compound 9, Example 3) along with methods for its preparation.

 Azoxystrobin was first marketed in 1998 and is a systemic, broad-spectrum fungicide with activity against the four major groups of plant pathogenic fungi
20 including Ascomycetes (e.g., powdery mildews), Basidiomycetes (eg rusts), Deutoromycetes (e.g., rice blast) and Oomycetes (e.g., downy mildew). It inhibits spore germination and mycelial growth. It has worldwide uses on cereals, vines, rice, citrus, potatoes and tomatoes. In 1999, azoxystrobin was the leading proprietary fungicide worldwide and is now a world market leader in cereals.

25 There are several reported ways of making azoxystrobin. Several methods are based on the construction of the methyl α -phenyl- β -methoxyacrylate group at an early stage followed by building the central pyrimidinyloxy and terminal cyanophenoxy rings. For example, (*E*)-methyl 2-(2-hydroxyphenyl)-3-methoxyacrylate may be reacted with 4,6-dichloropyrimidine under alkaline conditions in N,N-
30 dimethylformamide to form (*E*)-methyl 2-[2-(6-chloropyrimidin-4-yloxy)phenyl]-3-methoxyacrylate which is then reacted with 2-cyanophenol in an Ullmann-type coupling process (see EP-A-0382375). The (*E*)-methyl 2-(2-hydroxyphenyl)-3-methoxyacrylate may be prepared by the formylation and subsequent methylation of

methyl 2-benzyloxyphenylacetate followed by removal of the benzyl protecting group (see EP-A-0242081). Formylation and methylation techniques for preparing the methyl α -phenyl- β -methoxyacrylate group are also described in WO 97/30020 and WO 97/01538.

5 U.S. patent number 7,084,272 discloses an alternate method for preparing azoxystrobin by constructing the methyl- α -phenyl- β -methoxyacrylate group after building on the central pyrimidinyloxy ring or the central pyrimidinyloxy ring and terminal cyanophenol ring. Reportedly, this avoids a Smiles-type rearrangement and delivers the desired E-isomer.

10 There is an urgent and unmet need in the art for efficient methods for the preparation and purification of azoxystrobin, which are simple and can be used on a large scale for industrial manufacture, and which produce highly pure product that can be safely utilized.

15 SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to novel crystalline polymorphic and amorphous forms of (E)-2-{2-[6-(2-cyanophenoxy) pyrimidin-4-yloxy] phenyl}-3-methoxyacrylate (azoxystrobin). The present invention also provides methods for preparing the forms, as well as pharmaceutical compositions comprising same, and
20 methods of using same as pesticidal agents for combating fungi on agricultural and horticultural crops.

In one embodiment, the present invention provides a novel crystalline polymorphic form of azoxystrobin, designated "Form A". Form A exhibits an X-ray powder diffraction pattern substantially as shown in Figure 1, having characteristic
25 peaks (expressed in degrees 2θ ($\pm 0.2^\circ$)) at one or more of the following positions: 6.25, 13.8, 17.65, 19.05, 26.4, and 28.5. Form A typically exhibits additional minor peaks at 11 and 14.4 degrees 2θ ($\pm 0.2^\circ$). Form A also exhibits an infrared (IR) spectrum substantially as shown in Figure 2, having characteristic peaks at about 1378, 1328 and 1154 cm^{-1} . Form A also exhibits a Differential Scanning Calorimetry
30 (DSC) thermogram substantially as shown in Figure 3, which is characterized by a predominant endotherm peak in the range of about 114-117° C as measured by Differential Scanning Calorimeter at a scan rate of 10° C per minute. Form A also

CLAIMS

1. Crystalline polymorph Form A of (E)-2-{2-[6-(2-cyanophenoxy) pyrimidin-4-yloxy] phenyl}-3-methoxyacrylate.
- 5 2. The crystalline polymorph according to claim 1, wherein the polymorph exhibits an X-ray powder diffraction pattern having characteristic peaks expressed in degrees 2θ ($\pm 0.20^\circ$) at about 6.25, 13.8, 17.65, 19.05, 26.4, and 28.5.
- 10 3. The crystalline polymorph according to claim 2, wherein the polymorph further exhibits characteristic peaks expressed in degrees 2θ ($\pm 0.20^\circ$) at about 11 and 14.4.
4. The crystalline polymorph according to claim 1, wherein the polymorph exhibits an X-ray powder diffraction pattern substantially as shown in Figure 1.
- 15 5. The crystalline polymorph according to claim 1, wherein the polymorph exhibits an infrared (IR) spectrum having characteristic peaks at about 1378, 1328 and 1154 cm^{-1} .
6. The crystalline polymorph according to claim 1, wherein the polymorph exhibits an infrared (IR) spectrum substantially as shown in Figure 2.
- 20 7. The crystalline polymorph according to claim 1, wherein the polymorph exhibits a single predominant endotherm at a range of about 114-117° C as measured by a Differential Scanning Calorimeter (DSC) at a scan rate of 10° C per minute.
- 25 8. The crystalline polymorph according to claim 1, wherein the polymorph exhibits a Differential Scanning Calorimeter (DSC) thermogram substantially as shown in Figure 3.
9. The crystalline polymorph according to claim 1, wherein the polymorph exhibits a Raman spectrum having characteristic peaks at about 4398, 133029 and 22332 cm^{-1} .
- 30 10. The crystalline polymorph according to claim 1, wherein the polymorph exhibits a Raman spectrum substantially as shown in Figure 4.

PATENT COOPERATION TREATY

From the RECEIVING OFFICE

PCT

INVITATION TO CORRECT DEFECTS IN THE INTERNATIONAL APPLICATION

(PCT Articles 3(4)(i) and 14(1) and Rule 26)

To:

TELNOY, Michal
Intellectual Property Department
Makhteshim-Agan Industries Ltd.
8 Golan St.
70151 Airoport City
ISRAEL

Date of mailing
(day/month/year) 22 January 2008

Applicant's or agent's file reference

4.084 (PCT)

REPLY DUE within **TWO MONTHS** from the
above date of mailing

International application No.
PCT/IL 2008/000063

International filing date
(day/month/year) 16 January 2008

Applicant

MAKHTESHIM CHEMICAL WORKS LTD. et al

1. ☒ The applicant is hereby invited, within the time limit indicated above, to correct, in the international application as filed, the defects specified on the attached:

- ☒ Annex A FIGURES 3
- ☐ Annex B1 (text matter of the international application as filed)
- ☒ Annex C1 (drawings of the international application as filed) Fig. 1

2. ☐ The applicant is hereby invited, within the time limit indicated above, to correct, in the translation of the international application furnished under Rule 12.3 or 12.4, the defects specified on the attached:

- ☐ Annex A
- ☐ Annex B2 (text matter of the translation of the international application)
- ☐ Annex C2 (drawings of the translation of the international application)

Additional observation (if necessary):

HOW TO CORRECT THE DEFECTS?

Except where the defect is in the request, any correction must be submitted by filing a replacement sheet embodying the correction and a letter accompanying the replacement sheet, which shall draw attention to the difference between the replaced sheet and the replacement sheet. For a defect in the request, a correction may simply be stated in a letter if it is of such a nature that the correction can be transferred clearly onto the request record copy (Rule 26.4).

ATTENTION

Failure to correct the defects will result in the international application being considered withdrawn by this receiving Office (see Rule 26.5 for further details).

A copy of this invitation and any attachments has been sent to the International Bureau

☐ and the International Searching Authority

Name and mailing address of the receiving Office
ISRAEL PATENT OFFICE
4 Hasadna St., Talpiot, Jerusalem 93420
Facsimile No.: 972-2-5651616

Authorized officer
I. Grabe 
Telephone No.: 972-2-5651705/695/685

The receiving Office has found the following defects in the international application as filed:

1. As to signature of the international application (Rules 4.15, 26.2bis(a) and 90.4), the request:

- a. ☒ is not signed* by the applicant or, if there is more than one applicant, by at least one of them
- b. ☐ is not accompanied by the statement referred to in the check list in Box No. IX of the request explaining the lack of the signature of an applicant for the designation of the United States of America
- c. ☐ is signed by what appears to be an agent/common representative but
 - ☐ the international application is not accompanied by a power of attorney appointing him
 - ☐ the power of attorney accompanying the international application was not signed by all the applicants
- d. ☐ other (specify):

* Although Rule 4.15 requires that all applicants must sign the request (e.g. including all inventors/applicants for the designation of the United States of America), for the purposes of Article 14(1)(a)(i), if there is more than one applicant, it shall be sufficient that the request be signed by one of them (Rule 26.2bis(a)).

However, the applicant's attention is drawn to the fact that the national law applied by each designated Office may require, in connection with the processing of the international application in the national phase, that the applicant furnish the confirmation of the international application by the signature of any applicant for the designated State who has not signed the request (Rule 51bis.1(a)(vi)).

2. As to indications concerning the applicant* who is entitled, according to Rule 19.1, to file the international application with the receiving Office, the request (Rules 4.4, 4.5 and 26.2bis(b)):

- a. ☐ does not properly indicate the applicant's name (specify):
- b. ☐ does not indicate the applicant's address.
- c. ☐ does not properly indicate the applicant's address (specify):
- d. ☐ does not indicate the applicant's nationality.
- e. ☐ does not indicate the applicant's residence

☐ Further observations about indications concerning other applicants (if applicable):

* Although Rules 4.4 and 4.5 require indications concerning the applicant, or if there are several applicants, of each of them, for the purposes of Article 14(1)(a)(ii), if there is more than one applicant, it shall be sufficient that the indications required under Rule 4.5(a)(ii) and (iii) be provided in respect of one of them who is entitled according to Rule 19.1 to file the international application with the receiving Office (Rule 26.2bis(b)).

However, the applicant's attention is drawn to the fact that the national law applied by each designated Office may require, in connection with the processing of the international application in the national phase, that the applicant furnish any missing indication required under Rule 4.5(a)(ii) and (iii) in respect of any applicant for the designated State (Rule 51bis.1(a)(vii)).

3. As to the language of certain elements of the international application, other than the description and claims (Rule 12.1(c) and 26.3ter(a) and (c)):

- a. ☐ the request is not in a language of publication accepted by this receiving Office; (the) language(s) accepted by this receiving Office is/are:
- b. ☐ the text matter of the drawings is not in the language in which the international application is to be published, which is:
- c. ☐ the abstract is not in the language in which the international application is to be published, which is:

4. The title of the invention:

- a. ☐ is not indicated in Box No.1 of the request (Rule 4.1 (a)).
- b. ☐ is not indicated at the top of the first sheet of the description (Rule 5.1(a))
- c. ☐ as appearing in Box No.1 of the request is not identical with the title heading the description (Rule 5.1(a)).

5. As to the abstract (Rule 8 and 26.1(b)):

- ☐ the international application does not contain an abstract.

This receiving Office has found that, with regard to the presentation of the drawings of the international application as filed, the physical requirements are not complied with to the extent that compliance therewith is necessary for:

1. ☒ reasonably uniform international publication (Rules 11 and 26.3(a)(i)) (defects to be specified):

Sheets containing drawings:

- | | | |
|----|--------------------------|---|
| a. | ☐ | the sheets do not admit of direct reproduction. |
| b. | ☐ | the sheets are not free from creases, cracks, folds |
| c. | ☐ | one side of the sheets is not left unused |
| d. | ☐ | the paper of the sheets is not flexible/strong/white/smooth/non-shiny/durable |
| e. | ☐ | the drawings do not commence on a new sheet |
| f. | ☐ | the sheets are not connected as prescribed (Rule 11.4(b)) |
| g. | ☐ | the sheets are not A4 size (29.7 cm x 21 cm) |
| h. | ☐ | the minimum margins on the sheets are not as prescribed
(top: 2.5 cm; left side: 2.5 cm; right side: 1.5 cm; bottom: 1 cm) |
| i. | ☐ | the file reference number indicated on the sheets does not appear in the left - hand corner of the sheets, within 1.5 cm of the top of the sheets |
| j. | ☐ | the file reference number exceeds the maximum of 12 characters |
| k. | ☐ | the sheets are not free from frames around usable or used surfaces |
| l. | ☐ | the sheets are not numbered in consecutive Arabic numerals (e.g. 1/3, 2/3, 3/3) |
| m. | ☐ | the sheet numbers are not centered at the top or bottom of the sheets |
| n. | ☐ | the sheet numbers are in the margin (see h. above for the size of the margins) |
| o. | ☐ | the sheets contain alterations/ overwritings/ interlineations/ too many erasures |
| p. | ☐ | the sheets contain photocopy marks |

Drawings (Rule 11.13):

- | | | |
|----|-------------------------------------|---|
| a. | ☐ | do not admit of direct reproduction |
| b. | ☐ | contain unnecessary text matter |
| c. | ☐ | contain words so placed as to prevent translation without interference with lines thereof |
| d. | ☒ | are not executed in durable black color; the lines are not uniformly thick and well-defined <i>Fig. 3; 9</i> |
| e. | ☐ | contain cross-sections not properly hatched |
| f. | ☐ | would not be properly distinguishable in reduced reproduction |
| g. | ☐ | contain scales not represented graphically |
| h. | ☒ | contain numbers, letters and reference lines lacking simplicity and clarity <i>Fig. 3; 9</i> |
| i. | ☐ | contain lines drafted without the aid of drafting instruments |
| j. | ☐ | contain disproportionate elements of a figure not necessary for clarity |
| k. | ☐ | contain numbers and letters of height less than 0.32 cm |
| l. | ☐ | contain letters not conforming to the Latin, and where customary, Greek alphabets |
| m. | ☐ | contain figures on two or more sheets which form a single complete figure but which are not able to be assembled without concealing parts thereof |
| n. | ☐ | contain figures which are not properly arranged and clearly separated |
| o. | ☐ | contain different figures not numbered in consecutive Arabic numerals |
| p. | ☐ | contain different figures not numbered independently of the numbering of the sheets |
| q. | ☐ | are not restricted to reference signs mentioned in the description |
| r. | ☐ | do not contain reference signs that are mentioned in the description |
| s. | ☐ | contain the same feature denoted by different reference signs |
| t. | ☐ | are not arranged in an upright position, clearly separated from one another |
| u. | ☐ | are not presented sideways with the top of the figures at the left side of the sheets |

2. ☐ satisfactory reproduction (Rules 11 and 26.3(b)(i)).

Further observations (if necessary):

From the RECEIVING OFFICE

To:

TELNOY, Michal
Intellectual Property Department
Makhteshim-Agan Industries Ltd.
8 Golan St.
70151 Airoport City
ISRAEL

PCT

NOTIFICATION REGARDING CERTAIN

CORRECTIONS MADE *EX OFFICIO*

(PCT Administrative Instructions, Sections 319 and 327)

Date of mailing (day/month/year) 22 January 2008	
Applicant's or agent's file reference 4.084 (PCT)	REPLY DUE NONE However, see paragraph 3 below
International application No. PCT/IL 2008/000063	International filing date (day/month/year) 16 January 2008
Applicant MAKHTESHIM CHEMICAL WORKS LTD. et al	

1. The applicant is hereby notified that this receiving Office has corrected formal defects in the international application *ex officio*, as shown on the attached copy of:

- ☒ the request, sheet No.: 1/7 ; 2/7 ; 7/7
- ☒ the description, sheet No.: 1 ; 2 -16
- ☒ the claims, sheet No.: 17 - 22
- ☒ the drawings, sheet No.: 1/10 - 10/10
- ☐ other (specify):

2. If the applicant agrees with these corrections, no further action is required in this regard.

3. In case of disagreement with these corrections, the applicant should promptly inform this receiving Office accordingly.

Name and mailing address of the receiving Office
ISRAEL PATENT OFFICE
4 Hasadna St., Talpiot, Jerusalem 93420
Facsimile No.: 972-2-5651616

Authorized office

I. Grabe

Telephone No. 972-2-5651705/695/685

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

[X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha



No. 09-083638- -00000-0000

Fecha: 2009-08-11 15:52:28 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 80

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'

Conmutador: 3 82 0840

Fax: 3505220

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D^a ALEMAN DILIA MARIA

REFERENCIA	Radicación No.	9 83638
	Solicitud internacional	PCT/IL2008/000063
	Fecha inicio fase nacional	01/09/2009
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	10806

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.
2. El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde al capítulo I o II del PCT por que la indicación en el petitorio no corresponde a los documentos del expediente, en caso necesario adjuntar los documentos que corresponden.
3. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

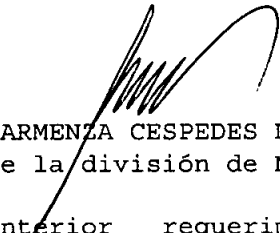
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 83638



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 25 SET. 2009
adpall