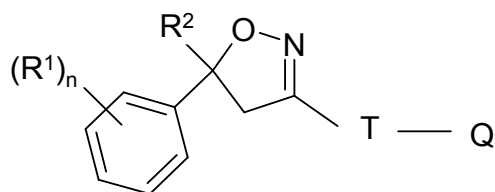


Reivindicaciones

1. Un proceso para preparar partículas de compuestos de isoxazolina

en donde el compuesto de isoxazolina es un compuesto de la Fórmula (I)



(Fórmula I)

en donde

R^1 = halógeno, CF_3 , OCF_3 , o CN ,

n = entero desde 0 hasta e inclusivo 3;

m = 1 o 2;

10 R^2 = C_1 - C_3 haloalquilo;

T = estructura del anillo: de 5 o 6 miembros, o bicíclico, que está opcionalmente sustituido por uno o más

radicales Y ;

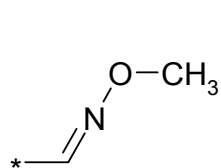
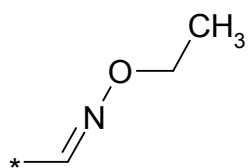
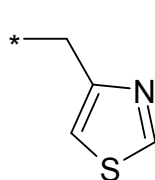
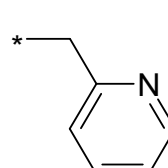
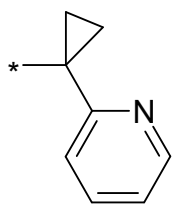
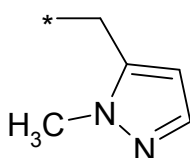
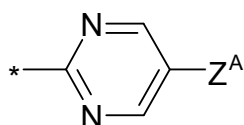
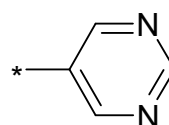
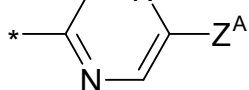
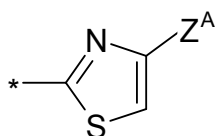
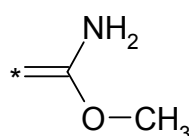
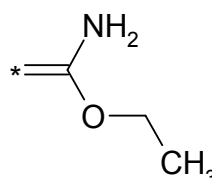
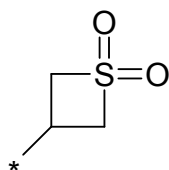
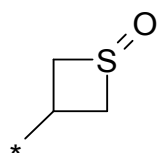
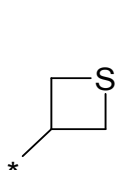
15 Y = metilo, halometilo, halógeno, CN , NO_2 , $NH_2-C=S$, o dos radicales adyacentes Y juntos forman una cadena;

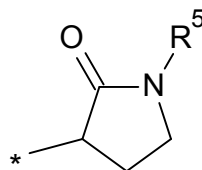
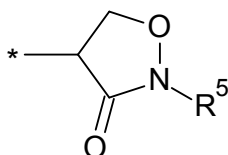
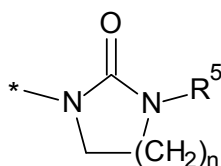
Q = $X-NR^3R^4$, $NR^5-NR^6-X-R^3$, $X-R^3$, o un anillo N-heteroarilo de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido por uno o más radicales;

X = CH_2 , $CH(CH_3)$, $CH(CN)$, CO , CS ;

20 R^3 = hidrógeno, metilo, haloetilo, halopropilo, halobutilo, metoximetilo, metoxietilo, halometoximetilo, etoximetilo, haloetoximetilo, propoximetilo, etilaminocarbonilmetilo,

- etilaminocarbonileto, dimetoxietilo, propinilaminocarbonilmetilo, N-fenil-N-metil-amino, haloetilaminocarbonilmetilo, haloetilaminocarbonileto, tetrahydrofurilo, metilaminocarbonilmetilo, (N, N-dimetilamino)-carbonilmetilo, propilaminocarbonilmetilo, ciclopropilaminocarbonilmetilo, propenilaminocarbonilmetilo, haloetilaminocarbonilciclopropilo, alquilsulfanilalquilo, alquilsulfonilalquilo, cicloalquilo,

**R³-1****R³-2****R³-3****R³-4****R³-5****R³-6****R³-7****R³-8****R³-9****R³-10****R³-11****R³-12**

R³-13**R³-14****R³-15****R³-16****R³-17**

o

R³-18;

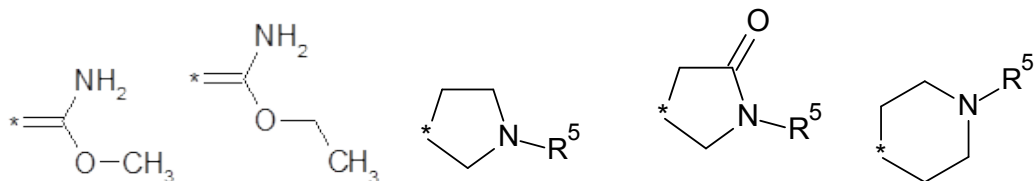
5

en donde

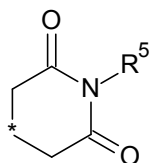
Z^A = hidrógeno, halógeno, ciano o halometilo (CF₃);

R⁴ = hidrógeno, etilo, metoximetilo, halometoximetilo, etoximetilo, haloetoximetilo, propoximetilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, metoxicarbonilo, metoximetilcarbonilo, aminocarbonilo, etilaminocarbonilmetilo, etilaminocarboniletilo, dimetoxietilo, propinilaminocarbonilmetilo, haloetilaminocarbonilmetilo, cianometilaminocarbonilmetilo, o haloetilaminocarboniletilo;

10

R⁵ = H, alquilo, o haloalquilo;15 R⁶ = H, alquilo, o haloalquilo;o en donde R³ y R⁴ juntos forman un sustituyente seleccionado a partir del grupo que consiste en:

20 y



o sal o solvato del mismo, que comprende

a) disolver un compuesto de isoxazolina en un recipiente cristalizador con un disolvente que tiene una solubilidad dependiente de la temperatura del compuesto de isoxazolina para crear
5 un lote de solución de compuesto de isoxazolina;

b) iniciar la cristalización al

i) enfriar el recipiente cristalizador a sobresaturación o

ii) vibrar el recipiente cristalizador o

iii) agregar semillas cristalinas del compuesto de isoxazolina al recipiente
10 cristalizador o

iv) una combinación de una o más de las anteriores;

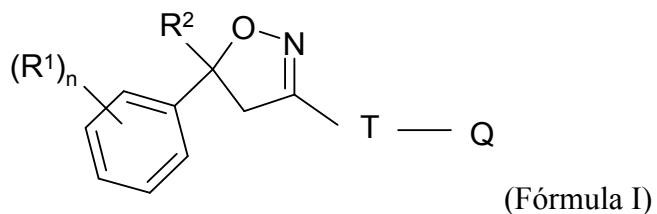
c) eliminar una porción del lote, calentar la porción eliminada para disolver completamente las partículas del compuesto de isoxazolina en el disolvente y devolver la solución del compuesto de isoxazolina disuelta al recipiente del cristalizador; en donde la tasa de
15 retorno es igual a la tasa de eliminación y es de aproximadamente 0,25 a 0,75 volúmenes de lote por hora; y en donde el volumen del lote es el volumen de la solución de compuesto de isoxazolina creada en el paso a); y

d) enfriar el recipiente cristalizador para lograr partículas del compuesto de isoxazolina de las dimensiones deseadas;

20 en donde las dimensiones de partícula deseadas son partículas que tienen una distribución de tamaño de partículas ponderado en volumen (d50) medida por un instrumento de dispersión de luz estática de entre 75 y 120 μm y un espesor de partícula promedio medido por microscopía electrónica de barrido (SEM) mayor que 10 μm , preferiblemente mayor que 20 μm .

2. Un proceso para preparar partículas de compuestos de isoxazolina

en donde el compuesto de isoxazolina es un compuesto de la Fórmula (I)



5 en donde

R^1 = halógeno, CF_3 , OCF_3 , o CN ,

n = entero desde 0 hasta e inclusivo 3;

m = 1 o 2;

R^2 = C_1 - C_3 haloalquilo;

10 T = estructura del anillo: de 5 o 6 miembros, o bicíclico, que está opcionalmente sustituido por uno o más

radicales Y ;

Y = metilo, halometilo, halógeno, CN , NO_2 , $NH_2-C=S$, o dos radicales adyacentes Y juntos forman una cadena;

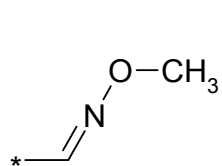
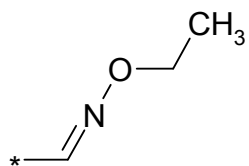
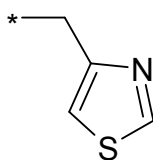
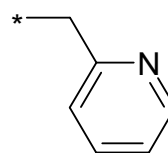
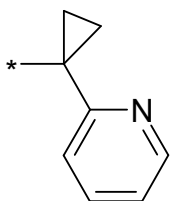
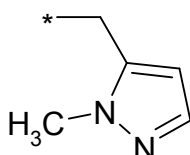
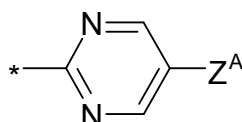
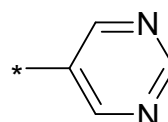
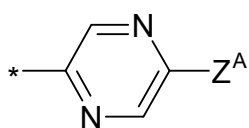
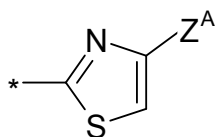
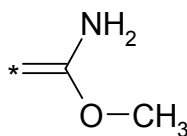
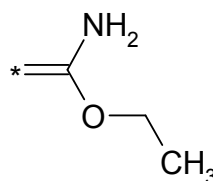
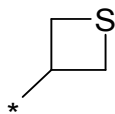
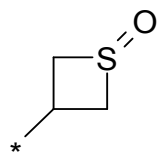
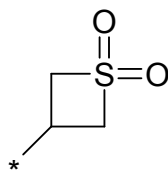
15 Q = $X-NR^3R^4$, $NR^5-NR^6-X-R^3$, $X-R^3$, o un anillo N-heteroarilo de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido por uno o más radicales;

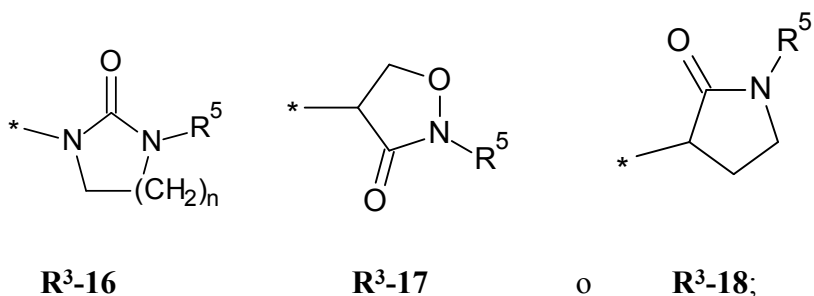
X = CH_2 , $CH(CH_3)$, $CH(CN)$, CO , CS ;

R^3 = hidrógeno, metilo, haloetilo, halopropilo, halobutilo, metoximetilo, metoxietilo, halometoximetilo, etoximetilo, haloetoximetilo, propoximetilo, etilaminocarbonilmetilo, etilaminocarboniletilo, dimetoxietilo, propinilaminocarbonilmetilo, N-fenil-N-metil-

20

amino, haloetilaminocarbonilmetilo, haloetilaminocarboniletilo, tetrahidrofurilo,
 metilaminocarbonilmetilo, (N, N-dimetilamino)-carbonilmetilo,
 propilaminocarbonilmetilo, ciclopropilaminocarbonilmetilo,
 propenilaminocarbonilmetilo, haloetilaminocarbonilciclopropilo, alquilsulfanilalquilo,
 alquilsulfonilalquilo, alquilsulfonilalquilo, cicloalquilo,

**R³-1****R³-2****R³-3****R³-4****R³-5****R³-6****R³-7****R³-8****R³-9****R³-10****R³-11****R³-12****R³-13****R³-14****R³-15**



5 en donde

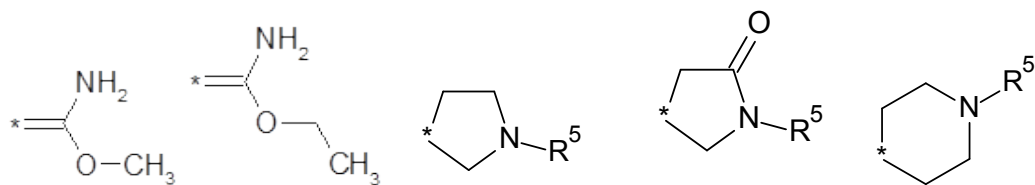
Z^A = hidrógeno, halógeno, ciano o halometilo (CF₃);

R⁴ = hidrógeno, etilo, metoximetilo, halometoximetilo, etoximetilo, haloetoximetilo,
 propoximetilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo,
 metoxicarbonilo, metoximetilcarbonilo, aminocarbonilo, etilaminocarbonilmetilo,
 10 etilaminocarboniletilo, dimetoxietilo, propinilaminocarbonilmetilo,
 haloetilaminocarbonilmetilo, cianometilaminocarbonilmetilo, o
 haloetilaminocarboniletilo;

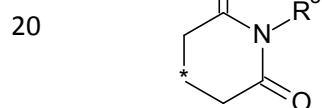
R⁵ = H, alquilo, o haloalquilo;

R⁶ = H, alquilo, o haloalquilo;

15 o en donde R³ y R⁴ juntos forman un sustituyente seleccionado a partir del grupo que consiste en:



y



o sal o solvato de los mismos.

que comprende

- 5 a) combinar un compuesto de isoxazolina en un recipiente cristalizador con un disolvente que tenga una solubilidad dependiente de la temperatura del compuesto de isoxazolina;
- b) calentar el recipiente cristalizador hasta que el compuesto de isoxazolina se disuelva en el disolvente;
- c) enfriar el recipiente cristalizador a 48-55 °C para formar un lote de compuesto de isoxazolina sobresaturada en el disolvente;
- 10 i) agregar semilla cristalina del compuesto de isoxazolina al recipiente cristalizador para iniciar la cristalización y el crecimiento de partículas;
- ii) formar una suspensión de partículas de compuesto de isoxazolina y disolvente en el recipiente cristalizador;
- d) mantener la temperatura del recipiente cristalizador a 48-55 °C;
- 15 e) eliminar una porción del lote y calentar la porción eliminada para disolver completamente las partículas del compuesto de isoxazolina en el disolvente; en donde la tasa de eliminación es una tasa de aproximadamente 0,25 a 0,75 volúmenes de lote por hora; y en donde el volumen del lote es el volumen de la solución de compuesto de isoxazolina sobresaturada creada en el paso c);
- 20 f) devolver la solución del compuesto de isoxazolina disuelta al recipiente cristalizador; en donde la tasa de retorno es igual a la tasa de eliminación del paso e); y
- g) enfriar el recipiente cristalizador para lograr partículas del compuesto de isoxazolina de las dimensiones deseadas;

en donde las dimensiones de partícula deseadas son partículas que tienen una distribución de tamaño de partícula ponderado en volumen (d50) medida por un instrumento de dispersión de luz estática de entre 75 y 120 μm y un espesor de partícula promedio medido por microscopía electrónica de barrido (SEM) mayor que 10 μm , preferiblemente mayor que 20 μm .

- 5 3. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde el compuesto de isoxazolina es fluralaner.
4. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el disolvente es isopropanol.
5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en donde el cristalizador del paso b
10 se calienta a una temperatura superior a 60 °C, preferiblemente alrededor de 65 °C.
6. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la porción eliminada se calienta a una temperatura superior a 60 °C, preferiblemente alrededor de 65 °C.
7. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la porción eliminada se calienta mediante un intercambiador de calor o en un segundo recipiente.
- 15 8. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 2-7, en donde la tasa de eliminación en el paso e) es de 0,40 a 0,46 volúmenes de lote por hora.
9. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la tasa de eliminación se mantiene durante aproximadamente 4 a 24 horas, preferiblemente alrededor de 6 horas.
10. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 2-9, en donde el recipiente cristalizador
20 del paso g) se enfría a una temperatura de aproximadamente 0 °C o menos, preferiblemente alrededor de -10 °C.
11. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el recipiente cristalizador se enfría durante 10-48 horas, preferiblemente 12-20 horas.
12. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 2-11, que comprende además un paso de
25 filtrado de las partículas del compuesto de isoxazolina del paso g).

13. El proceso de la reivindicación 12, en donde la temperatura del filtrado se mantiene a una temperatura de 0 °C o menos, preferiblemente a -10 °C.
14. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 12-13, en donde las partículas de isoxazolina filtradas se secan.
- 5 15. Las partículas del compuesto de isoxazolina producidas por el proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-14.
16. Una composición de partículas del compuesto de isoxazolina que comprende partículas con un grosor mayor de 10 µm, preferiblemente mayor de 20 µm, medido por microscopía electrónica de barrido (SEM).
- 10 17. La composición de partículas del compuesto de isoxazolina de la reivindicación 16, en donde la distribución de tamaño de la partícula ponderado en volumen (d50) medida por un instrumento de dispersión de luz estática de las partículas no disminuye en más del 40% cuando la resistencia mecánica medida por una valoración de presión aumenta de 1 a 3 bar de presión de dispersión.
- 15 18. La composición de partículas del compuesto de isoxazolina de las reivindicaciones 16 o 17, en donde el compuesto de isoxazolina es fluralaner.
19. La composición de partículas del compuesto de isoxazolina de cualquiera de las reivindicaciones 16-18 en donde la distribución del tamaño de la partícula (d50) de las partículas no disminuye en más del 35% de la presión de dispersión de 1 a 3 bar.
- 20 20. El proceso de la reivindicación 1, en donde la tasa de eliminación en el paso c) es de 0,40 a 0,46 volúmenes de lote por hora.
21. El proceso de la reivindicación 1, en donde el recipiente cristalizador del paso d) se enfría a una temperatura de aproximadamente 0 °C o menos, preferiblemente alrededor de -10 °C.
22. El proceso de la reivindicación 1, que comprende además un paso de filtrado de las partículas del compuesto de isoxazolina del paso d).

24560

23. El proceso de la reivindicación 21, en donde la temperatura del filtrado se mantiene a una temperatura de 0 °C o menos, preferiblemente a -10 °C.

24. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 21-22, en donde las partículas de isoxazolina filtradas se secan.