UNA NOVEDOSA FORMA DE ISOXADIFENO-ETILO, UN PROCESO PARA SU PREPARACIÓN Y USO DE LA MISMA

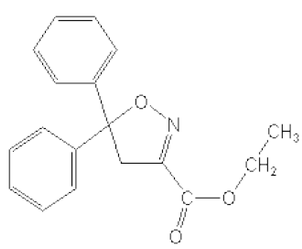
ANTECEDENTES

Campo

La presente divulgación se refiere a una forma cristalina de 4,5-dihidro-5,5-difenil-3-isoxazolcarboxilato de etilo (isoxadifeno-etilo), a sus procesos de preparación y a su uso en preparaciones agroquímicas.

Descripción de la técnica relacionada

El 4,5-dihidro-5,5-difenil-3-isoxazolcarboxilato de etilo (isoxadifeno-etilo) es un potente protector para herbicidas de sulfonilurea. El isoxadifeno-etilo tiene la fórmula molecular de $C_{18}H_{17}NO_3$. Su estructura química es:



(I)

Se usa típicamente para reducir la fitotoxicidad de los herbicidas de sulfonilurea cuando se aplica en cultivos, tales como maíz, trigo y cereales.

El isoxadifeno-etilo disponible en el mercado, que se fabrica habitualmente por el proceso descrito en la patente de Estados Unidos n.° 5.516.750, que se incorpora en este documento como referencia a todos los fines, está presente en

un estado amorfo, cuyo punto de fusión es de aproximadamente 78 °C-81 °C.

COMPENDIO

Se ha descubierto que el isoxadifeno-etilo en estado amorfo es muy inestable. Generalmente experimentará hidrólisis importante cuando se disuelve o dispersa en agua. Además, se puede producir hidrólisis durante el almacenamiento, particularmente cuando el compuesto se expone a la humedad. Como resultado, la estabilidad del isoxadifeno-etilo es de gran interés con respecto a proporcionar las formulaciones disponibles en el mercado. Por lo tanto, existe la necesidad de proporcionar una novedosa forma de isoxadifeno-etilo con estabilidad aumentada en las formulaciones.

Por consiguiente, en una realización, la invención proporciona una novedosa forma cristalina de isoxadifeno-etilo, llamada "modificación cristalina I", y un proceso para su preparación, así como composiciones agroquímicas que la contienen, y métodos para usarla en aplicaciones agroquímicas, tales como métodos para aplicarla a plantas, ubicaciones de plantas y partes de plantas. Se ha descubierto que la novedosa modificación cristalina I tiene estabilidad aumentada respecto a la forma amorfa. Por consiguiente, en una realización, la invención también proporciona composiciones para controlar el crecimiento de plantas indeseadas, tales como malas hierbas, que comprenden la modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo con herbicidas de sulfonilurea, como una mezcla con auxiliares y vehículos. También se proporciona el uso de la

modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo con herbicidas de sulfonilurea en el control del crecimiento de plantas indeseadas y un método para ello en las realizaciones de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Diversas características y aspectos de las realizaciones de la invención divulgada en este documento pueden entenderse más claramente por referencia a los dibujos, que están destinados a ejemplificar e ilustrar, aunque no a limitar, el alcance de la invención, y donde:

la figura 1 es un espectro de infrarrojos (IR) de una realización de la modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo;

la figura 2 es un difractograma de rayos X de polvo de una realización de la modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo;

la figura 3 es un gráfico que muestra los resultados de una exploración de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de una realización de la modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo; y

la figura 4 es un gráfico que muestra los resultados de un difractograma de rayos X de polvo de isoxadifeno-etilo amorfo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES ESPECÍFICAS

La invención puede entenderse más claramente por referencia a la siguiente descripción detallada de realizaciones específicas de la misma, que está destinada a ilustrar, aunque no a limitar, el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Se ha descubierto que una realización de la modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo tiene un aumento significativo en su estabilidad cuando se mezcla con herbicidas de sulfonilurea en formulaciones que por lo demás son similares a las formulaciones disponibles en el mercado actuales, que contienen la forma amorfa de isoxadifeno-etilo. Además, se ha descubierto que la modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo es más fácil de triturar o granular en comparación con el isoxadifeno-etilo amorfo preparado de acuerdo con la divulgación de la patente de Estados Unidos n.° 5.516.750. Esto permite la preparación de formulaciones comerciales tales como concentrados de suspensión (CS), concentrados de suspensión de base oleosa (DO), gránulos dispersables en agua (GA) y gránulos solubles en agua (GS). Por tanto, es posible preparar cualquier formulación de isoxadifeno-etilo en la modificación cristalina I cuando se mezcla con herbicidas de sulfonilurea, como se divulgará posteriormente en este documento.

En virtud de su alta estabilidad, la modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo, cuando se mezcla con herbicidas de sulfonilurea, es muy adecuada para preparar composiciones para controlar las malas hierbas indeseadas.

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona una modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo, que muestra al menos 3 de los siguientes reflejos como valores 2θ, en cualquier combinación de los mismos, en un difractograma de rayos X de polvo registrado usando radiación Cu—Kα a 25 °C:

2θ = 11.027 ± 0.2	(1)
2θ = 17.841 ± 0.2	(2)
2θ = 19.492 ± 0.2	(3)
2θ = 19.841 ± 0.2	(4)
2θ = 20.583 ± 0.2	(5)
2θ = 22.151 ± 0.2	(6)
2θ = 22.920 ± 0.2	(7)
2θ = 23.541 ± 0.2	(8)
2θ = 24.801 ± 0.2	(9)
2θ = 25.775 ± 0.2	(10)
2θ = 26.895 ± 0.2	(11)
2θ = 27.813 ± 0.2	(12)
2θ = 29.408 ± 0.2	(13)
2θ = 30.065 ± 0.2	(14)
2θ = 31.228 ± 0.2	(15)
2θ = 33.502 ± 0.2	(16)

La modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo de una realización de la invención se caracteriza por un difractograma de rayos X de polvo que tiene al menos tres de los reflejos indicados anteriormente, en cualquier combinación. Esto significa que la modificación cristalina I de una realización de isoxadifeno-etilo puede contener 3 o más de los reflejos indicados anteriormente en cualquier combinación de reflejos.

Por ejemplo, la modificación cristalina I de una realización de isoxadifeno-etilo puede contener al menos los reflejos (1), (2) y (3), o al menos los reflejos (2), (3) y (4), o los reflejos (1), (3) y (4), o cualquier otra combinación de al menos tres reflejos. Preferentemente, la modificación cristalina I es una que tiene al menos cuatro de los reflejos mencionados anteriormente, más preferentemente al menos cinco, seis o siete, u ocho de dichos reflejos, de nuevo en cualquier combinación. Se muestra un difractograma de rayos X de polvo de la modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo en la figura 2, que se describirá en detalle posteriormente en este documento.

De acuerdo con una realización preferida, la forma cristalina A muestra al menos 3, 4 o 5 o todos los reflejos, en cualquier combinación, de los siguientes:

$2\theta = 11.027 \pm 0.2$	(1)
$2\theta = 17.841 \pm 0.2$	(2)
$2\theta = 19.492 \pm 0.2$	(3)
$2\theta = 19.841 \pm 0.2$	(4)
$2\theta = 24.801 \pm 0.2$	(9)
$2\theta = 25.775 \pm 0.2$	(10)
$2\theta = 26.895 \pm 0.2$	(11)
$2\theta = 27.813 \pm 0.2$	(12)

La modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo de acuerdo con una realización de la invención puede caracterizarse además por espectroscopia de infrarrojos (IR). El espectro IR de la modificación cristalina I se muestra en

la figura 1 con bandas características en uno o más de 2984.31, 2928.19, 2160.89, 1978.81 y 1716.65 cm^{-1}.

Todos los espectros IR se obtuvieron usando los siguientes parámetros de adquisición:

Espectrómetro FT-IR	Bruker Tensor37
Unidad Diamond ATR	de Specac
Intervalo de longitud de onda	550-4000 cm^{-1}
Resolución	4 cm^{-1}
Número de exploraciones	16

La modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo de acuerdo con una realización de la invención puede caracterizarse además por calorimetría diferencial de barrido (DSC) (figura 3). El espectro DSC de la modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo muestra un pico endotérmico a 86.5 °C como se muestra en la figura 3.

Los métodos para preparar isoxadifeno-etilo amorfo son conocidos en la técnica. El isoxadifeno-etilo amorfo se fabrica y está disponible a escala comercial. Un método particularmente adecuado para preparar isoxadifeno-etilo amorfo se describe en la patente de Estados Unidos n.° 5.516.750.

De acuerdo con una realización de la invención, la modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo puede obtenerse por los siguientes procesos:

el isoxadifeno-etilo en estado amorfo se disuelve y después se cristaliza en disolventes.

En un aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar una modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo, que comprende las etapas de:

i) preparar una solución de isoxadifeno-etilo amorfo en un disolvente;

ii) lograr la cristalización de isoxadifeno-etilo en la solución para obtener un precipitado sólido; y

iii) aislar el precipitado sólido.

Los disolventes adecuados para preparar la modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo incluyen acetonitrilo, hidrocarburos halogenados (por ejemplo, clorobenceno, bromobenceno, diclorobenceno, clorotolueno y triclorobenceno), éteres (por ejemplo, éter etil propílico, éter n-butílico, anisol, fenetol, éter ciclohexil metílico, éter dimetílico, éter dietílico, dimetil glicol, éter difenílico, éter dipropílico, éter diisopropílico, éter di-n-butílico, éter diisobutílico, éter diisoamílico, éter dimetílico de etilenglicol, éter isopropil etílico, éter metil terc-butílico, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, dioxano, éter diclorodietílico, metil-tetrahidrofurano, poliéteres de óxido de etileno y/u óxido de propileno), hidrocarburos nitrados (por ejemplo, nitrometano, nitroetano, nitropropano, nitrobenceno, cloronitrobenceno y o-nitrotolueno), hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos (por ejemplo, pentano, n-hexano, n-heptano, n-octano, nonano), cimeno, fracciones del petróleo que tienen un intervalo de ebullición de 70 °C a 190 °C, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, ligroína, octano, benceno, tolueno y xileno),

ésteres (por ejemplo, malonatos, éster n-butílico del ácido acético (acetato de n-butilo), acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isobutilo, carbonato de dimetilo, carbonato de dietilo, carbonato de dibutilo y carbonato de etileno) y alcoholes alifáticos (por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol y alcohol terc-amílico), y mezclas de cualquiera de estos.

Los disolventes preferidos incluyen acetonitrilo, éteres, hidrocarburos aromáticos (tales como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno), ésteres y alcoholes alifáticos y mezclas de los mismos. Los disolventes o mezclas de disolventes particularmente preferidos incluyen isopropanol, tolueno, metil-tetrahidrofurano, carbonato de dietilo, clorobenceno, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, n-butanol, metanol, etanol, malonato de etilo, éter metil t-butílico y mezclas de estos, particularmente mezclas de tolueno y butanol, mezclas de tolueno y acetato de n-butilo, mezclas de malonato de etilo y éter metil t-butílico, así como mezclas de acetato de butilo y éter metil t-butílico. También se prevén mezclas de disolventes de más de 2 o 3 o 4 componentes por las realizaciones de la invención.

En la invención, se prefiere que el disolvente comprenda un alcohol y/o acetonitrilo, incluyendo mezclas de los mismos, con otros disolventes o particularmente entre sí.

Por tanto, de acuerdo con una realización preferida, en la etapa (i) el isoxadifeno-etilo amorfo se disuelve en un disolvente que comprende metanol o acetonitrilo, o una mezcla de los mismos.

En la etapa (ii), el isoxadifeno-etilo se cristaliza en la solución. Las técnicas para lograr la cristalización de isoxadifeno-etilo en la solución son conocidas para los expertos en la materia. Por ejemplo, en una realización donde la solución en la etapa (i) se forma a temperaturas elevadas, la cristalización puede lograrse enfriando la solución hasta temperatura ambiental o ambiente. En una realización preferida, la cristalización se logra concentrando la solución formada en la etapa (i) del proceso por eliminación del disolvente. Como alternativa, o además de ello, pueden añadirse cristales de siembra, en particular cristales de siembra de la modificación cristalina I mencionada anteriormente de isoxadifeno-etilo, a la solución formada en la etapa (i), para facilitar y/o potenciar la cristalización.

Se prefiere que el precipitado sólido de isoxadifeno-etilo recuperado durante la fase de cristalización se lave con un disolvente una o más veces. Preferentemente, el disolvente empleado en la fase de lavado consiste en uno o más componentes del disolvente empleado para formar la solución de la etapa (i), como se describe anteriormente en este documento. El metanol y el acetonitrilo, y mezclas de los mismos son disolventes particularmente adecuados para lavar el sólido recuperado de isoxadifeno-etilo.

La invención, en una realización, también se refiere a una composición que comprende la modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo y una cantidad eficaz como herbicida de herbicidas de sulfonilurea. La relación ponderal del

isoxadifeno-etilo a los herbicidas de sulfonilurea varía dentro de amplios límites y está preferentemente en un intervalo de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1, en particular en un intervalo de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 5:1.

La cantidad de herbicidas de sulfonilurea en la formulación puede ser menor de aproximadamente un 70% en peso de la formulación, preferentemente menor de aproximadamente un 50% en peso de la formulación, de forma particularmente preferente de aproximadamente un 25% en peso de la formulación.

El uso de isoxadifeno-etilo amorfo como protector para herbicidas de sulfonilurea es conocido en la técnica y se usa a escala comercial. La modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo también es activa para reducir la fitotoxicidad de herbicidas de sulfonilurea cuando se controlan las malas hierbas. Las técnicas de formulación y aplicación de isoxadifeno-etilo amorfo y herbicidas de sulfonilurea son conocidas en la técnica. El isoxadifeno-etilo en la modificación cristalina I de la presente invención puede formularse y aplicarse de una manera análoga con los herbicidas de sulfonilurea.

Por consiguiente, en un aspecto adicional, la invención proporciona una composición herbicida que comprende isoxadifeno-etilo en la modificación cristalina I, como se define anteriormente en este documento, con herbicidas de sulfonilurea.

Por consiguiente, una realización de la invención proporciona además procesos para preparar composiciones para controlar malas hierbas usando la modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo junto con herbicidas de sulfonilurea.

La modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo junto con herbicidas de sulfonilurea puede incorporarse de una manera conocida a las formulaciones habituales, tales como concentrados de suspensión (CS), concentrados de suspensión de base oleosa (DO), gránulos solubles en agua (GS), concentrados dispersables (CD), concentrados emulsionables (CE), recubrimientos de semillas en emulsión, recubrimientos de semillas en suspensión, gránulos (GR), microgránulos (MG), suspoemulsiones (SE) y gránulos dispersables en agua (GA) usando auxiliares, vehículos y disolventes aceptables desde el punto de vista herbicida.

Estas formulaciones se preparan mezclando la modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo y herbicidas de sulfonilurea en cantidades de cada uno análogas a las usadas para isoxadifeno-etilo amorfo con aditivos habituales, por ejemplo, diluyentes líquidos, diluyentes sólidos, agentes humectantes, dispersantes, agentes espesantes, agentes antiespumantes y otros ingredientes de formulación.

Los herbicidas de sulfonilurea adecuados para la protección por la modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo incluyen, aunque sin limitación, amidosulfurona, azimsulfurona, bensulfurona-metilo, clorimurona-etilo, clorsulfurona, cinosulfurona, ciclosulfamurona,

etametsulfurona-metilo, etoxisulfurona, flupirsulfurona-metilo, flazasulfurona, foramsulfurona, halosulfurona-metilo, imazosulfurona, yodosulfurona-metilo, mesosulfurona-metilo, metsulfurona-metilo, nicosulfurona, oxasulfurona, primisulfurona-metilo, prosulfurona, pirazosulfurona-etilo, rimsulfurona, sulfometurona-metilo, sulfosulfurona, tifensulfurona-metilo, triasulfurona, tribenurona-metilo, trifloxisulfurona, triflusulfurona-metilo, tritosulfurona y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

Las siguientes sulfonilureas se prefieren para la protección por la modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo de acuerdo con una realización de la invención: bensulfurona-metilo, flupirsulfurona-metilo, metsulfurona-metilo, nicosulfurona, rimsulfurona, sulfometurona-metilo, tifensulfurona-metilo, tribenurona-metilo, halosulfurona-metilo, yodosulfurona-metilo, mesosulfurona-metilo y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

Los diluyentes líquidos incluyen, aunque sin limitación, agua, N,N-dimetilmamida, dimetilsulfóxido, N-alquilpirrolidona, etilenglicol, polipropilenglicol, carbonato de propileno, ésteres dibásicos, parafinas, alquilbencenos, alquilnaftalenos, glicerina, triacetina, aceites de oliva, ricino, linaza, sésamo, maíz, cacahuete, algodón, soya, colza y coco, cetonas tales como ciclohexanona, 2-heptanona, isoforona y 4-hidroxi-4-metil-2-pentanona, acetatos tales como acetato de hexilo, acetato de heptilo y acetato de octilo, y alcoholes tales como metanol, ciclohexanol, decanol, alcohol bencílico y tetrahidrofurfurílico, y mezclas de estos.

Los diluyentes sólidos pueden ser solubles en agua o insolubles en agua. Los diluyentes sólidos solubles en agua incluyen, aunque sin limitación, sales tales como fosfatos de metales alcalinos (por ejemplo, dihidrogenofosfato de sodio), fosfatos de metales alcalinotérreos, sulfatos de sodio, potasio, magnesio y cinc, cloruro de sodio y potasio, acetato de sodio, carbonato de sodio y benzoato de sodio, y azúcares y derivados de azúcar tales como sorbitol, lactosa, sacarosa y manitol, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de diluyentes sólidos insolubles en agua incluyen, aunque sin limitación, arcillas, sílices sintéticas y diatomáceas, silicatos de calcio y magnesio, dióxido de titanio, óxido de aluminio, calcio y cinc, y mezclas de estos.

Los agentes humectantes incluyen, aunque sin limitación, sulfosuccinatos de alquilo, laureatos, sulfatos de alquilo, ésteres de fosfato, dioles acetilénicos, alcoholes etoxifluorados, siliconas etoxiladas, etoxilatos de alquilfenol, sulfonatos de benceno, bencenosulfonatos sustituidos con alquilo, sulfonatos de alquil a-olefina, sulfonatos de naftaleno, naftalenosulfonatos sustituidos con alquilo, condensados de naftalenosulfonatos y naftalenosulfonatos sustituidos con alquilo con formaldehído, y etoxilatos de alcohol, y mezclas de estos. Las sales de sodio de naftalenosulfonatos de alquilo son particularmente útiles para la composición de la invención.

Los dispersantes incluyen, aunque sin limitación, sales de sodio, calcio y amonio de ligninsulfonatos (opcionalmente

polietoxilados); sales de sodio y amonio de copolímeros de anhídrido maleico; sales de sodio de ácido fenolsulfónico condensado; y condensados de naftalenosulfonato-formaldehído, y mezclas de estos. Los ligninsulfonatos tales como ligninsulfonatos de sodio son particularmente útiles para la composición de la invención. Los condensados de naftalenosulfonato-formaldehído, tales como ácido naftalenosulfónico, polímeros con formaldehído, y sales de sodio son particularmente útiles para la composición de una realización de la invención.

Los agentes espesantes incluyen, aunque sin limitación, goma guar, pectina, caseína, carragenina, goma xantana, alginatos, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y carboximetilcelulosa, y mezclas de estos. Los agentes espesantes sintéticos incluyen derivados de las categorías anteriores, y también poli(alcoholes vinílicos), poliacrilamidas, polivinilpirrolidonas, diversos poliéteres, sus copolímeros, así como poli(ácidos acrílicos) y sus sales, y mezclas de estos. Las alquilpolivinilpirrolidonas son particularmente útiles para la composición de la presente invención.

También pueden usarse otros ingredientes de formulación en la presente invención, tales como colorantes, desespumantes, agentes desecantes y similares. Estos ingredientes son conocidos para los expertos en la materia.

La modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo de acuerdo con una realización de la invención puede estar

presente en formulaciones y en sus formas de uso, preparadas a partir de estas formulaciones, y como un protector para reducir la fitotoxicidad de los herbicidas de sulfonilurea.

Todas las plantas, partes de plantas y ubicaciones de plantas pueden tratarse de acuerdo con la invención. En el presente contexto, debe entenderse que plantas significa todas las plantas y poblaciones de plantas, tales como plantas silvestres deseadas y no deseadas o plantas de cultivo (incluyendo plantas de cultivo de origen natural). Las plantas de cultivo pueden ser plantas que pueden obtenerse por métodos convencionales de cultivo selectivo y optimización, por métodos biotecnológicos y de ingeniería genética, o por combinaciones de estos métodos, incluyendo las plantas transgénicas y las variedades de cultivo de las plantas que pueden estar protegidas o no por los derechos de los obtentores de plantas. Debe entenderse que partes de las plantas significa todas las partes y órganos de las plantas por encima y por debajo del suelo, tales como los brotes, las hojas, las acículas, los troncos, los tallos, las flores, cuerpos fructíferos, frutos, semillas, raíces, tubérculos y rizomas. Los materiales recogidos y los materiales de propagación vegetativa y generativa, por ejemplo, esquejes, tubérculos, tejido meristemático, rizomas, secciones de rizoma, semillas, células vegetales individuales y múltiples y cualquier otro tejido vegetal, también se incluyen. Las ubicaciones de las plantas incluyen el entorno cerca de la planta y/o los materiales de propagación de la planta, tales como el suelo en que crece la planta o se sembrará, o los alrededores de la planta.

Como se usa en este documento, el término "aproximadamente", cuando se usa en relación a una cantidad numérica o intervalo, significa algo más o algo menos que la cantidad numérica o intervalo indicado, hasta una desviación de ± 10% de la cantidad numérica o punto final del intervalo indicado.

El término "cantidad eficaz desde el punto de vista herbicida", como se usa en este documento, se refiere a la cantidad de dicho compuesto o combinación de dichos compuestos que es capaz de producir un efecto de control sobre el crecimiento de las plantas. Los efectos de control incluyen toda desviación del desarrollo natural de las plantas diana, por ejemplo, eliminación, retardo de uno o más aspectos del desarrollo y crecimiento de la planta, quemaduras foliares, albinismo, enanismo y similares. El tratamiento de las plantas y las partes de las plantas con las composiciones o formulaciones de las invenciones de acuerdo con la invención se realiza directamente o permitiendo que las composiciones o formulaciones actúen sobre su ubicación, hábitat o espacio de almacenamiento por los métodos habituales de tratamiento. Los ejemplos de estos métodos habituales de tratamiento incluyen inmersión, pulverización, vaporización, nebulización, difusión, aplicación de tintura en el caso de material de propagación, y aplicación de una o más capas particularmente en el caso de semillas.

Los beneficios de la invención parecen máximos cuando la composición herbicida se aplica para eliminar las malas hierbas en cultivos en crecimiento de plantas útiles, tales como maíz,

incluyendo maíz de campo, maíz para palomitas y maíz dulce, algodón, trigo, cebada, centeno, triticale, arroz, avena, papas, remolacha azucarera, cultivos de plantación (tales como plátanos, árboles frutales, árboles de caucho, viveros de árboles), vides, espárragos, arbustos de bayas (tales como arándanos), bayas de tallo, arándanos agrios, lino, sorgo en grano, quingombó, menta, ruibarbo, hierbabuena y caña de azúcar. En esta invención, el tratamiento de cultivos en crecimiento de maíz y papas es particularmente beneficioso.

Todos los porcentajes se proporcionan en % en peso, salvo que se indique lo contrario.

Las realizaciones de la invención se describirán ahora mediante los siguientes ejemplos que se proporcionan con fines ilustrativos únicamente, y sin la intención de limitar el alcance de la divulgación o de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de isoxadifeno-etilo amorfo de acuerdo con la divulgación de la patente de Estados Unidos n.° 5.516.750

Se disuelven 13.52 g (0.075 mol) de 1,1-difenileteno y 5.06 g (0.05 mol) de trietilamina en 200 ml de éter a 0 °C, y posteriormente se añaden gota a gota 7.58 g (0.05 mol) de 2-cloro-2-hidroximinoacetato de etilo, disuelto en 100 ml de éter, en el transcurso de aproximadamente dos horas. Después de que la agitación haya continuado durante una hora a

temperatura ambiente, se añaden 100 ml de H_2O, y la mezcla se extrae posteriormente usando éter. Después de secar sobre $MgSO_4$, el éter se retira por destilación y el residuo se purifica sobre una columna de gel de sílice (eluyente: n-heptano:acetato de etilo = 8:2). De esta manera, se obtienen 12.7 g de producto de punto de fusión de 78 °C a 81 °C.

Como se muestra en la figura 4, el patrón de difracción de rayos X de polvo de los productos resultantes de isoxadifeno-etilo preparados anteriormente no tiene señales significativas, lo que indica que el producto de isoxadifeno-etilo preparado de acuerdo con la divulgación de la patente de Estados Unidos n.° 5.516.750 es amorfo.

Ejemplo 2: Preparación de la modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo

Cristalización en metanol

Se cargaron 10 ml de metanol en el reactor para disolver el isoxadifeno-etilo amorfo en bruto preparado en el ejemplo 1 con agitación. Este proceso duró 2 horas a temperatura ambiente, y apareció un precipitado sólido blanco. La mezcla entonces se enfrió hasta 0 °C - 5 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora para permitir la cristalización completa. Después de eso, la mezcla se centrifugó. La torta de filtro se lavó con metanol. El sólido resultante se secó a alto vacío para dar cristales de isoxadifeno-etilo puro técnico (pureza: 98%).

Los cristales se caracterizaron como la modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo usando tanto espectrometría de IR, como difracción de rayos X de polvo y DSC.

El espectro IR de la modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo se expone en la figura 1. El espectro IR muestra picos característicos a 2984.31, 2928.19, 2160.89, 1978.81 y 1716.65 cm^{-1}.

El punto de fusión del producto se midió por DSC y muestra un pico a 86.5 °C como se muestra en la figura 3.

La modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo tiene el difractograma de rayos X de polvo mostrado en la figura 2 con los reflejos enumerados en la siguiente tabla 1.

Tabla 1

Modificación cristalina I	
2 θ (°)	d (Å)
11.027 ± 0.2	9.31± 0.05
17.841 ± 0.2	5.77 ± 0.05
19.492 ± 0.2	5.28 ± 0.05
19.841 ± 0.2	5.19 ± 0.05
24.801 ± 0.2	4.17 ± 0.05
25.775 ± 0.2	4.01 ± 0.05
26.895 ± 0.2	3.85 ± 0.05
27.813 ± 0.2	3.72 ± 0.05

Ejemplo 3: Preparación de la modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo

<u>Cristalización en acetonitrilo</u>

Se cargaron 10 ml de acetonitrilo en el reactor para disolver el isoxadifeno-etilo amorfo en bruto preparado en el ejemplo 1 con agitación. Este proceso duró 2 horas a temperatura ambiente, y apareció un precipitado sólido blanco. La mezcla entonces se enfrió hasta 0 °C - 5 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora para permitir la cristalización completa. Después de eso, la mezcla se centrifugó. La torta de filtro se lavó con algo de acetonitrilo. El sólido resultante se secó a alto vacío para dar cristales de isoxadifeno-etilo puro técnico (pureza: 98%).

Los cristales se caracterizaron como la modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo usando espectrometría de IR, difracción de rayos X de polvo y DSC como se describe en el ejemplo 2.

Ejemplo 4: Preparación de formulación de concentrado de suspensión de base oleosa (DO)

Todos los componentes enumerados en la siguiente tabla 2 se mezclaron de forma uniforme y se molieron con un Dyno-Mill (fabricado por Willy A. Bachofen AG) para obtener un concentrado de suspensión de base oleosa.

Tabla 2

Ingredientes	**% en peso**		**Función**
Isoxadifeno-etilo, modificación cristalina I, 98% (preparado en el ejemplo 2)	10.20	0.00	Protector

Isoxadifeno-etilo amorfo (preparado en el ejemplo 1)	0.00	10.20	Protector
Tribenurona-metilo, 98%	40.80	40.80	Compuesto activo
Lignosulfonato de sodio (REAX® 88B)	12.00	12.00	Agente dispersante
Alquilpolivinilpirrolidona	10.00	10.00	Agente espesante
Aceite de maíz	Equilibrio hasta 100%	Equilibrio hasta 100%	Vehículo

Ejemplo 5: Preparación de gránulos solubles (GS)

Todos los componentes enumerados en la siguiente tabla 3 se mezclaron, se combinaron y se molieron en un molino de rotación de alta velocidad. Se añadió suficiente agua para obtener una pasta de extrusión. La pasta se extruyó a través de un troquel o tamiz para formar un producto de extrusión. El producto de extrusión húmedo se secó a 70 °C en un horno de vacío y después cribó a través de tamices de 0.71 mm – 2 mm para obtener los gránulos del producto.

Tabla 3

Ingredientes	**% en peso**		**Función**
Isoxadifeno-etilo, modificación cristalina I, 98% (preparado en el ejemplo 2)	7.14	0.00	Protector
Isoxadifeno-etilo amorfo (preparado en el ejemplo 1)	0.00	7.14	Protector
Metsulfurona-metilo, 98%	25.51	25.51	Compuesto activo

Ácido lignosulfónico, sal de sodio (REAX® 88B)	15.00	15.00	Agente dispersante
Ácido naftalenosulfónico, polímero con formaldehído, sal de sodio (TAMOL® NN 8906)	6.00	6.00	Agente dispersante
Acetato de sodio	4.00	4.00	Relleno
Carbonato de sodio	4.00	4.00	Relleno
Emulsión acuosa no iónica de polidimetilsiloxanos	1.00	1.00	Agente antiespumante
Manitol	Equilibrio hasta 100%	Equilibrio hasta 100%	Vehículo

Ejemplo 6: Preparación de gránulos dispersables en agua (GA)

Todos los componentes enumerados en la siguiente tabla 4 se mezclaron, se combinaron y se molieron en un molino de rotación de alta velocidad. Se añadió suficiente agua para obtener una pasta de extrusión. La pasta se extruyó a través de un troquel o tamiz para formar un producto de extrusión. El producto de extrusión húmedo se secó a 70 °C en un horno de vacío y después cribó a través de tamices de 0.71 mm – 2 mm para obtener los gránulos del producto.

Tabla 4

Ingredientes	**% en peso**		**Función**
Isoxadifeno-etilo, modificación cristalina I, 98% (preparado en el ejemplo 2)	7.14	0.00	Protector

Isoxadifeno-etilo amorfo (preparado en el ejemplo 1)	0.00	7.14	Protector
Metsulfurona-metilo, 98%	25.51	25.51	Compuesto activo
Naftalenosulfonato de alquilo, sal de sodio (Akzo Nobel)	2	2	Agente humectante
Ácido lignosulfónico, sal de sodio (REAX® 88B)	15	15	Agente dispersante
Ácido naftalenosulfónico, polímero con formaldehído, sal de sodio (TAMOL® NN8906)	6	6	Agente dispersante
Sacarosa	10	10	Relleno
Emulsión acuosa no iónica de polidimetilsiloxanos	1	1	Agente antiespumante
Manitol	Equilibrio hasta 100%	Equilibrio hasta 100%	Vehículo

Ejemplo 7: Ensayo de estabilidad

La estabilidad del isoxadifeno-etilo en estas composiciones se determinó envejeciendo las muestras en hornos calentados que tienen la misma atmósfera en su interior, y después comparando el contenido de isoxadifeno-etilo antes y después del envejecimiento y para determinar el porcentaje relativo de hidrólisis (RPH). El RPH se calculó por la siguiente ecuación:

$$\mathrm{RPH} = \frac{(El\ \%\ en\ peso\ final\ de\ isoxadifeno - etilol - El\ \%\ en\ peso\ inicial\ de\ isoxadifeno - etilo)}{El\ \%\ en\ peso\ inicial\ de\ isoxadifeno - etilo} \times 100\%$$

El contenido de isoxadifeno-etilo se determinó ensayando las composiciones con cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando columnas en fase inversa y eluyentes.

Las muestras preparadas en los ejemplos 4, 5 y 6 se almacenaron a 54 °C durante 1 semana. Los procedimientos se siguen de acuerdo con CIPAC MT 46.3. La concentración de isoxadifeno-etilo se midió al final de cada tiempo de almacenamiento por HPLC. Los resultados se enumeran en la tabla 5.

Tabla 5.

Muestra	**Compuesto**	**Peso (%) de** isoxadifeno-etilo	**% de RPH**
Ejemplo 4	Isoxadifeno-etilo, modificación cristalina I	10	0
	Isoxadifeno-etilo amorfo	10	50
Ejemplo 5	Isoxadifeno-etilo, modificación cristalina I	7	0
	Isoxadifeno-etilo amorfo	7	40
Ejemplo 6	Isoxadifeno-etilo, modificación cristalina I	7	0

	Isoxadifeno-etilo amorfo	7	45

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Una modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo, que muestra al menos 3 de los siguientes reflejos, en cualquier combinación, en un difractograma de rayos X de polvo registrado usando radiación Cu—Kα a 25 °C:

2θ = 11.027 ± 0.2 (1)

2θ = 17.841 ± 0.2 (2)

2θ = 19.492 ± 0.2 (3)

2θ = 19.841 ± 0.2 (4)

2θ = 20.583 ± 0.2 (5)

2θ = 22.151 ± 0.2 (6)

2θ = 22.920 ± 0.2 (7)

2θ = 23.541 ± 0.2 (8)

2θ = 24.801 ± 0.2 (9)

2θ = 25.775 ± 0.2 (10)

2θ = 26.895 ± 0.2 (11)

2θ = 27.813 ± 0.2 (12)

2θ = 29.408 ± 0.2 (13)

2θ = 30.065 ± 0.2 (14)

2θ = 31.228 ± 0.2 (15)

2θ = 33.502 ± 0.2 (16)

2. La modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo de acuerdo con la reivindicación 1, que muestra al menos 3 de los siguientes reflejos, en cualquier combinación, en un difractograma de rayos X de polvo registrado usando radiación Cu—Kα a 25 °C:

2θ = 11.027 ± 0.2 (1)

2θ = 17.841 ± 0.2 (2)

$2\theta = 19.492 \pm 0.2$ (3)

$2\theta = 19.841 \pm 0.2$ (4)

$2\theta = 24.801 \pm 0.2$ (9)

$2\theta = 25.775 \pm 0.2$ (10)

$2\theta = 26.895 \pm 0.2$ (11)

$2\theta = 27.813 \pm 0.2$ (12)

3. La modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo de acuerdo con la reivindicación 1, que muestra al menos cuatro de dichos reflejos, en cualquier combinación.

4. La modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo de acuerdo con la reivindicación 1, que muestra al menos cinco de dichos reflejos, en cualquier combinación.

5. La modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo de acuerdo con la reivindicación 1, que muestra un espectro IR con una o más de las bandas características a 2984.31, 2928.19, 2160.89, 1978.81 y 1716.65 cm^{-1}.

6. La modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo de acuerdo con la reivindicación 1, que muestra un espectro DSC que tiene un pico endotérmico a 86.5 °C.

7. Un proceso para la preparación de una modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

i) preparar una solución de isoxadifeno-etilo amorfo en un disolvente;

ii) lograr la cristalización de isoxadifeno-etilo en la solución para obtener un precipitado sólido; y

iii) aislar el precipitado sólido.

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, donde el disolvente comprende un alcohol, acetonitrilo o una combinación de los mismos.

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, donde el disolvente es metanol, acetonitrilo o una mezcla de los mismos.

10. Una composición que comprende una cantidad protectora de la modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo de acuerdo con la reivindicación 1, una cantidad eficaz como herbicida de al menos un herbicida de sulfonilurea, y al menos un auxiliar aceptable desde el punto de vista herbicida.

11. La composición de la reivindicación 10, en forma de un concentrado de suspensión (CS), un concentrado de suspensión de base oleosa (DO), un gránulo soluble en agua (GS), un concentrado dispersable (CD), un concentrado emulsionable (CE), un recubrimiento de semillas en emulsión, un recubrimiento de semillas en suspensión, un gránulo (GR), un micrógránulo (MG), una suspoemulsión (SE) o un gránulo dispersable en agua (GA).

12. La composición de acuerdo con la reivindicación 11, en forma de un concentrado de suspensión de base oleosa (DO).

13. La composición de acuerdo con la reivindicación 11, en forma de un gránulo soluble en agua (GS).

14. La composición de acuerdo con la reivindicación 11, en forma de un gránulo dispersable en agua (GA).

15. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, donde el auxiliar se selecciona de uno o más de un disolvente, un diluyente, un agente humectante, un dispersante y un agente espesante y un agente antiespumante.

16. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, donde la relación ponderal del isoxadifeno-etilo a herbicidas de sulfonilurea está en un intervalo de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1, en particular en un intervalo de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 5:1.

17. Un método de control del crecimiento de plantas indeseadas, que comprende aplicar a la planta una cantidad eficaz de una composición de acuerdo con la reivindicación 10.

18. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, donde el herbicida de sulfonilurea comprende uno o más seleccionados del grupo que consiste en amidosulfurona, azimsulfurona, bensulfurona-metilo, clorimurona-etilo, clorsulfurona, cinosulfurona, ciclosulfamurona, etametsulfurona-metilo, etoxisulfurona, flupirsulfurona-metilo, flazasulfurona, foramsulfurona, halosulfurona-metilo, imazosulfurona, yodosulfurona-metilo, mesosulfurona-metilo, metsulfurona-metilo, nicosulfurona, oxasulfurona,

primisulfurona-metilo, prosulfurona, pirazosulfurona-etilo, rimsulfurona, sulfometurona-metilo, sulfosulfurona, tifensulfurona-metilo, triasulfurona, tribenurona-metilo, trifloxisulfurona, triflusulfurona-metilo, tritosulfurona y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

19. La composición de acuerdo con la reivindicación 18, donde el herbicida de sulfonilurea comprende uno o más seleccionados del grupo que consiste en bensulfurona-metilo, flupirsulfurona-metilo, metsulfurona-metilo, nicosulfurona, rimsulfurona, sulfometurona-metilo, tifensulfurona-metilo, tribenurona-metilo, halosulfurona-metilo, yodosulfurona-metilo, mesosulfurona-metilo y sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

20. Modificación cristalina I de isoxadifeno-etilo sustancialmente como se describe anteriormente en este documento que hace referencia a cualquiera de las figuras 1 o 2.

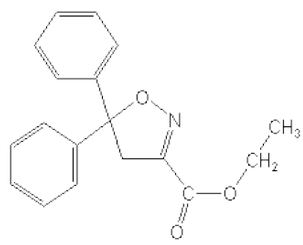
21. Un proceso para preparar la modificación I de isoxadifeno-etilo sustancialmente como se describe anteriormente en este documento.

22. Una composición que comprende la modificación I de isoxadifeno-etilo sustancialmente como se describe anteriormente en este documento.

23. Un uso de la modificación I de isoxadifeno-etilo sustancialmente como se describe anteriormente en este documento.

RESUMEN

Una forma cristalina de isoxadifeno-etilo de fórmula (I), el proceso de preparación del cristal, los análisis del cristal mediante diversos métodos analíticos y el uso del cristal para preparar una formulación agroquímica estable. La invención también describe el uso de diversos disolventes para las condiciones de preparación de la forma cristalina.



(I)

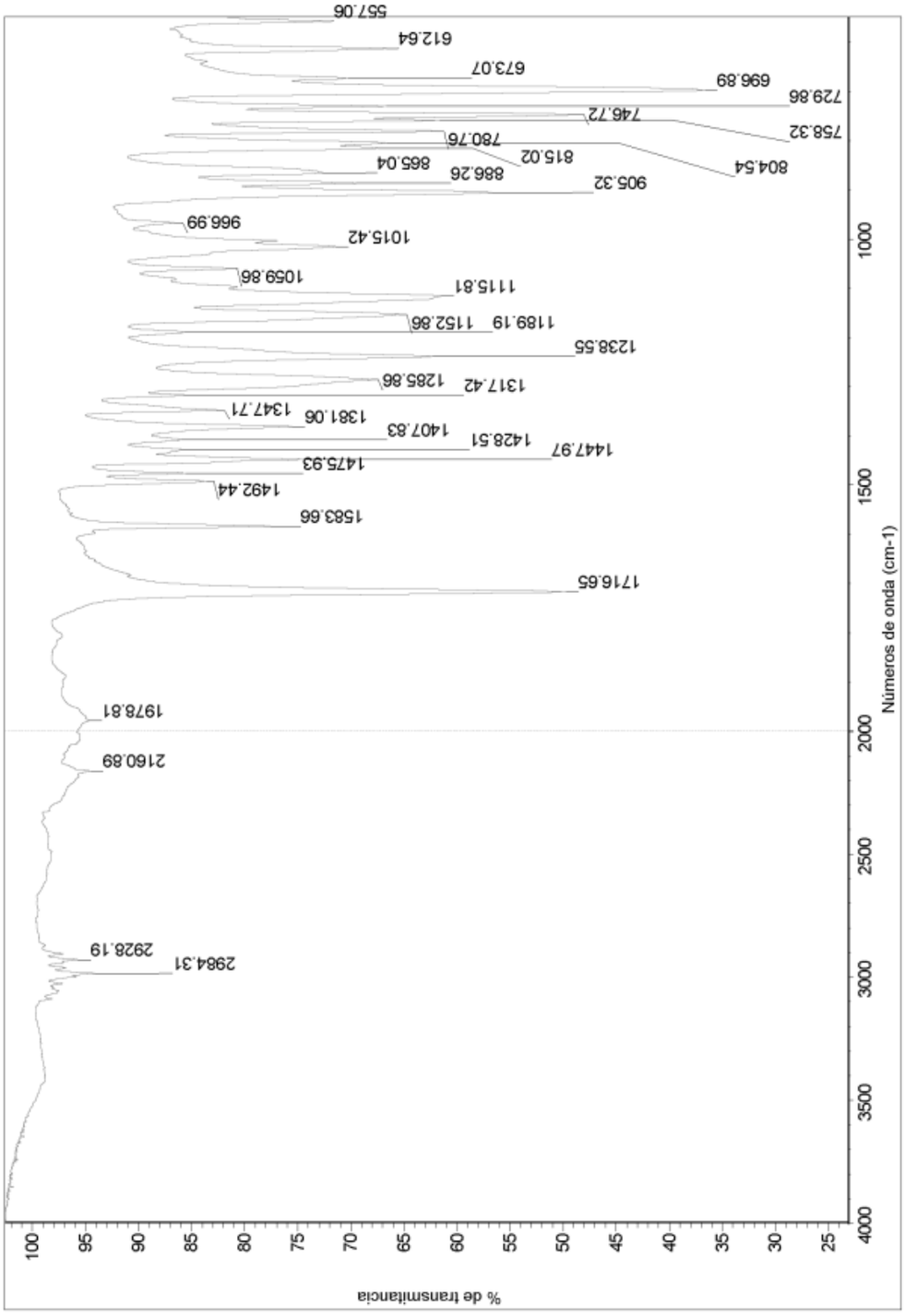

% de transmitancia
100
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
Números de onda (cm-1)
2984.31
2928.19
2160.89
1978.81
1716.65
1583.66
1492.44
1475.93
1447.97
1428.51
1407.83
1381.06
1347.71
1317.42
1285.86
1238.55
1189.19
1152.86
1115.81
1059.86
1015.42
966.99
905.32
886.26
865.04
815.02
804.54
780.76
758.32
746.72
729.86
696.89
673.07
612.64
557.06

Figura 1

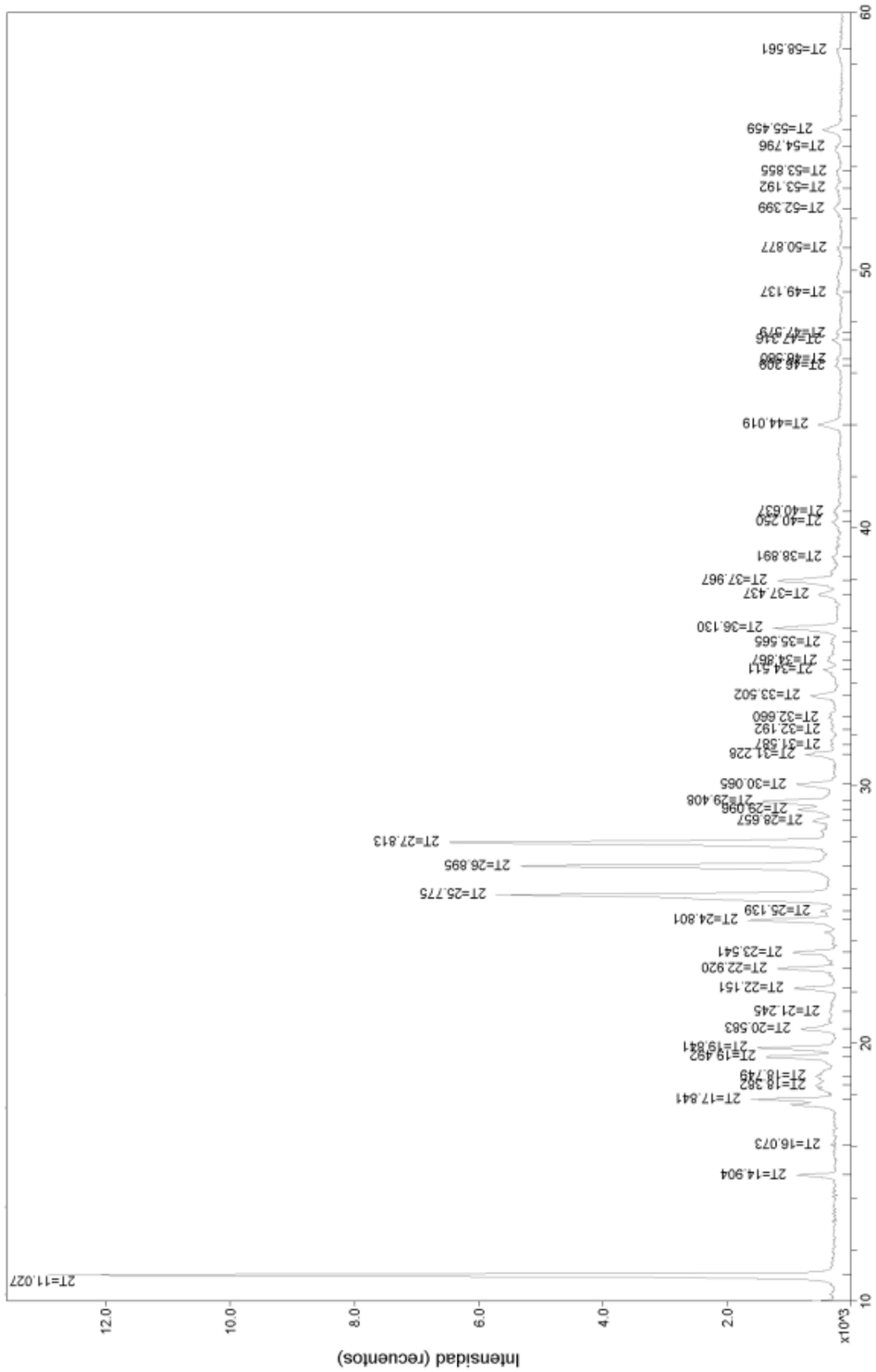

Intensidad (recuentos)
x10^3
12.0
10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
10
20
30
40
50
60
dos-teta (grados)
2T=11.027
2T=14.904
2T=16.073
2T=17.841
2T=18.362
2T=18.749
2T=19.492
2T=19.841
2T=20.583
2T=21.245
2T=22.151
2T=22.920
2T=23.541
2T=24.801
2T=25.139
2T=25.775
2T=26.895
2T=27.813
2T=28.657
2T=29.098
2T=29.408
2T=30.065
2T=31.228
2T=31.587
2T=32.192
2T=32.660
2T=33.502
2T=34.411
2T=34.867
2T=35.565
2T=36.130
2T=37.437
2T=37.967
2T=38.891
2T=40.250
2T=40.637
2T=44.019
2T=48.309
2T=48.560
2T=49.137
2T=50.877
2T=52.399
2T=53.192
2T=53.855
2T=54.796
2T=55.459
2T=58.561

Figura 2

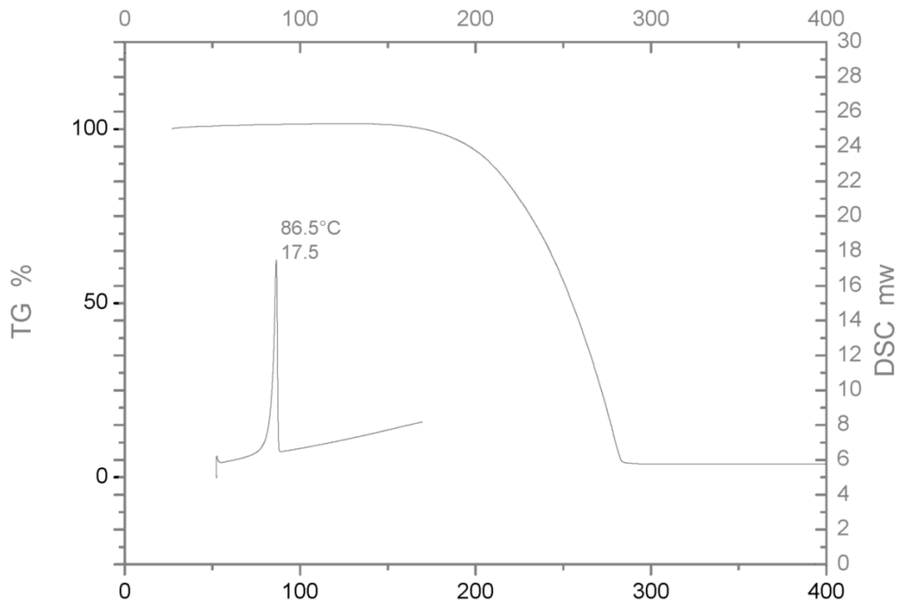

0
100
200
300
400
30
28
26
24
22
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
100
50
0
TG %
DSC mw
86.5°C
17.5

Figura 3

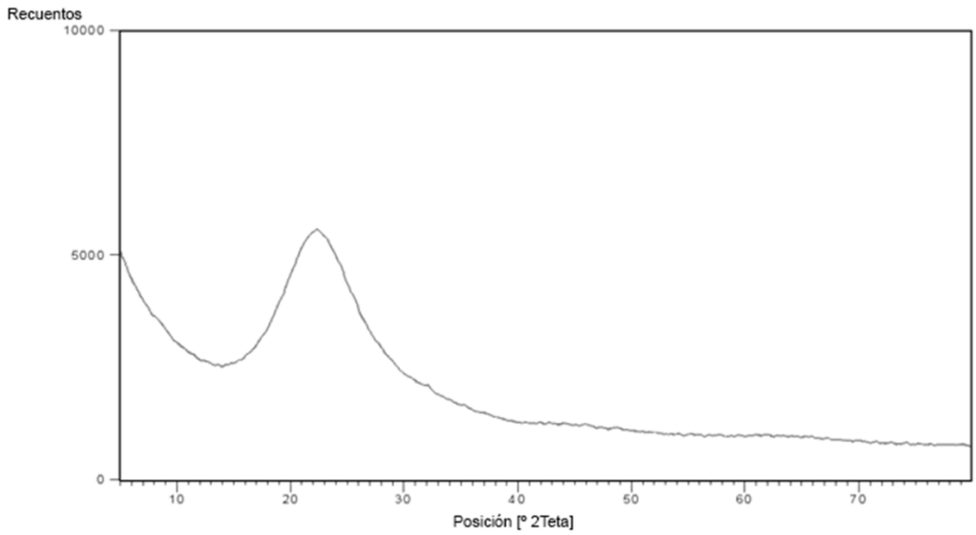


Figura 4