

POLIMORFOS QUE TIENEN ACTIVIDAD PLAGUICIDA**REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS**

La presente solicitud reivindica la prioridad a tenor de 35 USC § 119(e) de la Solicitud Provisional de EE.UU. con N.º de Serie 63/228,910, presentada el 3 de agosto de 2021, y la Solicitud Provisional de EE.UU. con N.º de Serie 63/368,548, presentada el 15 de julio de 2022, cuyas divulgaciones se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

CAMPO TÉCNICO

La presente divulgación se refiere a formas polimórficas de *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonil)propanamida, que son útiles en el control de plagas del Orden Hemiptera, Thysanoptera Lepidoptera, y similares, a procesos para producir dichas formas polimórficas, a intermedios usados en dichos procesos, a composiciones plaguicidas que contienen dichas formas polimórficas y a procesos de uso de dichas composiciones plaguicidas contra dichas plagas.

ANTECEDENTES

"Muchas de las enfermedades de los seres humanos más peligrosas son transmitidas por insectos vectores" (Rivero et al.). "Históricamente, la malaria, el dengue, la fiebre amarilla, la peste, la filariasis, el tifus exantemático, la tripanomiasis, la leishmaniosis y otras enfermedades transmitidas por vectores fueron responsables de más casos de enfermedad y muerte en los seres humanos del siglo 17 hasta principios del 20 que todas las demás causas combinadas" (Gubler). Las enfermedades transmitidas por vectores son responsables de aproximadamente el 17 % de las enfermedades infecciosas y parasitarias globales. La malaria provoca, por sí sola, más de 800,000 muertes al año, de las cuales el 85 % se registran en niños menores de 5 años. Se registran cada año de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 millones de casos de dengue. Cada año se registran de 250,000 a 500,000 casos adicionales de dengue hemorrágico febril (Matthews). El control de los vectores es de vital importancia en la prevención y el control de enfermedades infecciosas. Sin embargo, la resistencia a insecticidas, que incluye la multirresistencia a insecticidas, ha aumentado en todas las especies de insectos que son los principales vectores de enfermedades humanas (Rivero et al.). Recientemente, más de 550 especies de artrópodos han desarrollado resistencia a al menos un plaguicida (Whalon et al.). Además, los casos de resistencia de insectos siguen superando con creces el número de casos de resistencia a herbicidas y fungicidas (Sparks et al.).

Cada año los insectos, los patógenos de plantas y las malezas destruyen más del 40 % de toda la producción de alimentos. Esta pérdida se produce a pesar de la aplicación de plaguicidas y el uso de gran diversidad de controles no químicos, tales como, rotaciones de cultivos y controles biológicos. Si se pudiera salvar tan solo parte de estos alimentos, se podría usar para alimentar a las más de tres mil millones de personas en el mundo que están desnutridas (Pimental).

Los nematodos parasitarios de plantas se encuentran entre las plagas más difundidas, y suelen ser de las más insidiosas y costosas. Se ha calculado que las pérdidas atribuibles a los nematodos son de aproximadamente el 9 % en los países desarrollados a aproximadamente el 15 % en los países

subdesarrollados. Sin embargo, en los Estados Unidos de América, un estudio de 35 Estados sobre diversos cultivos indicó unas pérdidas debidas a nematodos de hasta el 25 % (Nicol et al.).

Se ha observado que los gasterópodos (las babosas y los caracoles) son plagas de menor importancia económica que otros artrópodos o nematodos, pero en determinados lugares, pueden reducir los rendimientos sustancialmente y afectar gravemente a la calidad de los productos cosechados, así como transmitir enfermedades a los seres humanos, los animales y las plantas. Aunque solamente unas pocas docenas de especies de gasterópodos son plagas regionales graves, unas cuantas especies son plagas importantes a escala mundial. En particular, los gasterópodos afectan a una amplia diversidad de cultivos agrícolas y hortícolas, tales como, cultivos arables, de pastoreo y de fibras; hortalizas; arbustos y frutales; hierbas; y plantas ornamentales (Speiser).

Las termitas provocan daños a todo tipo de estructuras públicas y privadas. Las pérdidas por daños causados por termitas en todo el mundo ascienden a miles de millones de dólares estadounidenses cada año. En 2005, se calculó que las termitas provocan daños valorados en más de 50 mil millones de dólares estadounidenses a nivel mundial al año (Korb).

Como consecuencia, por muchas razones, que incluyen las mencionadas anteriormente, existe una necesidad continua del desarrollo caro (se calculó que ascendía a aproximadamente 256 millones de dólares estadounidenses por plaguicida en 2010), lento (en promedio aproximadamente 10 años por plaguicida) y difícil de nuevos plaguicidas (CropLife America).

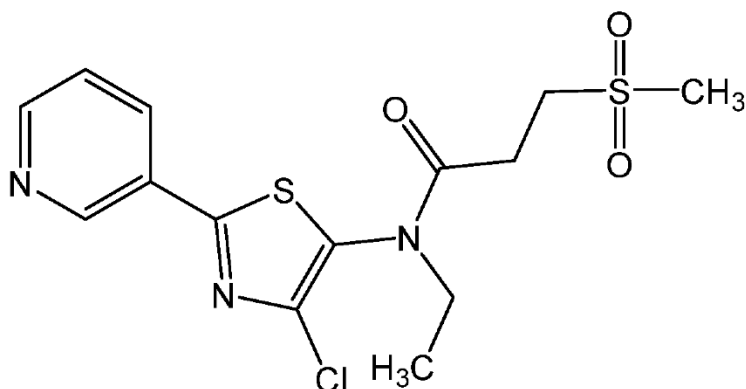
Existe una gran necesidad de nuevos plaguicidas. Determinadas plagas están desarrollando resistencia a los plaguicidas que se usan actualmente. Cientos de especies de plagas son resistentes a uno o más plaguicidas. Es bien conocido el desarrollo de resistencia a algunos de los plaguicidas más antiguos, tales como el DDT, los carbamatos y los organofosfatos. Pero incluso se ha desarrollado resistencia a algunos de los plaguicidas más nuevos.

Se ha demostrado que determinados plaguicidas, tales como los insecticidas, eliminan las plagas de insectos alterando un proceso fisiológico que es esencial para el desarrollo, la reproducción o la supervivencia de la plaga diana. Estas alteraciones fisiológicas pueden producirse de diversas formas, lo que ha conducido al descubrimiento y desarrollo de compuestos que actúan a través de muchos modos de acción diferentes. Los plaguicidas que entran en la categoría de insecticidas tienen diversos modos de acción que pueden clasificarse ampliamente en diferentes grupos basándose en el proceso fisiológico que alteran. Los modos de acción de ejemplo incluyen, nervio y músculo, crecimiento y desarrollo, respiración, dianas del intestino medio e insecticidas con acción desconocida o inespecífica (IRAC 2022). Aunque estas son clasificaciones amplias, la causa de la mortalidad de la plaga diana no siempre es congruente con el modo de acción específico de un insecticida (Matsumura 1985).

Un ejemplo es el de los insecticidas que afectan a los órganos cordotonaes. Existen ejemplos de dichos insecticidas disponibles en el mercado e incluyen compuestos tales como pimetrozina, pirfluquinazón y flonicamid, y miembros más nuevos introducidos recientemente en el mercado, tales como afidopiropeno. Aunque se clasifican ampliamente como dirigidos al tejido nervioso y muscular, los moduladores cordotonaes inducen una diversidad de síntomas de comportamiento en las especies de

plagas diana, incluyendo la interrupción de la coordinación y la capacidad para alimentarse, lo que en última instancia conduce a la muerte debido a la inanición y la desecación (Kandasamy et al. 2017, Morita et al. 2007, Maienfisch 2019, Wang et al. 2011, Zhou et al. 2021). Los estudios conductuales han investigado el efecto conductual de los moduladores cordotonaes. Por ejemplo, Lee y colegas (Lee et al. 2013) evaluaron el efecto del pirifluquinazón sobre adultos de *Bemisia tabaci* y *Trialeurodes vaporarum* y notaron un efecto rápido de desactivación y fuertes síntomas de intoxicación, incluyendo convulsiones y parálisis. Se publicó un efecto conductual similar en *Drosophila melanogaster*, donde la exposición a moduladores cordotonaes inhibió fuertemente el comportamiento trepador en las moscas tratadas (Nesterov et al. 2015, Wang et al. 2019). Debido a que los insecticidas moduladores cordotonaes afectan la movilidad y la alimentación, el inicio de la mortalidad por inanición y desecación se produce más lentamente que para otros insecticidas tales como los neonicotinoides (He et al. 2010, Maienfisch 2019). Sin embargo, los síntomas de intoxicación son visibles poco tiempo después de la exposición y pueden ser diagnósticos de su acción (Lee et al. 2013, Morita et al. 2007). Como tal, se ha demostrado que el efecto conductual de los moduladores cordotonaes, tal como el efecto de desactivación, es un cambio que conduce a una mayor mortalidad y puede proporcionarse como indicador de mortalidad.

Por lo tanto, por muchas razones, incluyendo las razones anteriores, existe la necesidad de nuevos plaguicidas. Uno de dichos compuestos, *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonil)propanamida, o un solvato o hidrato de la misma (también denominado en el presente "Compuesto 1", también conocido como *N*-(4-cloro-2-(piridin-3-il)tiazol-5-il)-*N*-etil-3-(metilsulfonil)propanamida) representada por la fórmula 1



N-(4-cloro-2-(piridin-3-il)tiazol-5-il)-*N*-etil-3-(metilsulfonil)propanamida

1

es una molécula pequeña potente que muestra actividad frente a una diversidad de plagas. Se está investigando la utilidad insecticida del Compuesto 1. Se divulgan compuestos relacionados con el Compuesto 1 en la Solicitud de Patente Internacional N.º WO 2010/139497 A1 y la Patente de EE.UU. N.º 8,350,044, que se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Aunque el Compuesto 1 ha encontrado aplicación como plaguicida, es ventajoso tener formas polimórficas que tengan propiedades mejoradas, tales como cristalinidad mejorada, propiedades de

disolución, higroscopia disminuida y/o facilidad de formulación en composiciones comercialmente viables para su aplicación en el campo, manteniendo al mismo tiempo propiedades de estabilidad química.

DETERMINADAS REFERENCIAS CITADAS EN LA DIVULGACIÓN

- Busvine, J. R. (1971). Contact poisons in solid form: residual films of contact insecticides. En *A Critical Review of the Techniques for Testing Insecticides* (Segunda Edición ed., págs. 102-128). Commonwealth Agricultural Bureaux.
- CropLife America, The Cost of New Agrochemical Product Discovery, Development & Registration, and Research & Development predictions for the Future, 2010.
- Drewes, M., Tietjen, K., Sparks, T.C., High-Throughput Screening in Agrochemical Research, *Modern Methods in Crop Protection Research*, Parte I, *Methods for the Design and Optimization of New Active Ingredients*, Editado por Jeschke, P., Kramer, W., Schirmer, U. y Matthias W., págs. 1-20, 2012.
- Gubler, D., Resurgent Vector-Borne Diseases as a Global Health Problem, *Emerging Infectious Diseases*, Vol. 4, N.º 3, págs. 442-450, 1998.
- He, Y., Chen, L., Chen, J., Zhang, J., Chen, L., Shen, J., y Cheng Zhu, Y. (2011). Electrical penetration graph evidence that pymetrozine toxicity to the rice brown planthopper is by inhibition of phloem feeding. *Pest Management Science*, 67(4), 483-491.
- IRAC Insecticide Resistance Action Committee (2022). IRAC Mode of Action Classification Scheme, Versión 10.2. 39. Recuperado en marzo de 2022, de <https://irac-online.org/mode-of-action/>
- Kandasamy, R., London, D., Stam, L., von Deyn, W., Zhao, X., Salgado, V. L. y Nesterov, A. (2017). Afidopyropen: New and potent modulator of insect transient receptor potential channels. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 84, 32-39.
- Korb, J., Termites, *Current Biology*, Vol. 17, N.º 23, 2007.
- Lee, S.-W., Song, M.-K., Ahn, Y. J., Kim, Y.-J., Moon, Y.-S., Koo, H. N. y Kim, G. H. (2013). Insecticidal Activity and Behavioral Disorders by Pyrifluquinazon to *Trialeurodes vaporariorum* and *Bemisia tabaci*. *The Korean Journal of Pesticide Science*, 17(1), 33-40
- Maienfishch, P. (2019). Selective feeding blockers: pymetrozine, flonicamid, and pyrifluquinazon. En P. Jeschke, M. Witschel, W. Krämer y U. Schirmer (Ed.), *Modern Crop Protection Compounds* (Tercera Edición ed., Vol. Volumen 3: Insecticides, págs. 1501-1526). Wiley-VCH.
- Matsumura, F. (1985). Modes of action of insecticides. En *Toxicology of Insecticides: Segunda Edición* (págs. 111-202). Plenum Press.
- Matthews, G., Integrated Vector Management: Controlling Vectors of Malaria and Other Insect Vector Borne Diseases, Capítulo 1, pág. 1, 2011.
- Morita, M., Ueda, T., Yoneda, T., Koyanagi, T. y Haga, T. (2007). Flonicamid, a novel insecticide with a rapid inhibitory effect on aphid feeding. *Pest Management Science*, 63, 969-973.
- Nesterov, A., Spalthoff, C., Kandasamy, R., Katana, R., Rankl, Nancy B., Andrés, M., Jähde, P., Dorsch, John A., Stam, Lynn F., Braun, F.-J., Warren, B., Salgado, Vincent L. y Göpfert, Martin C. (2015). TRP Channels in Insect Stretch Receptors as Insecticide Targets. *Neuron*, 86(3), 665-671.

Nicol, J., Turner S., Coyne, L., den Nijs, L., Hockland, L., Tahna-Maafi, Z., Current Nematode Threats to World Agriculture, Genomic and Molecular Genetics of Plant - Nematode Interactions, págs. 21-43, 2011.

Pimental, D., Pest Control in World Agriculture, Agricultural Sciences - Vol., II, 2009.

5 Rivero, A., Vezilier, J., Weill, M., Read, A., Gandon, S., Insect Control of Vector- Borne Diseases: When Is Insect Resistance a Problem? Public Library of Science Pathogens, Vol. 6, N.º 8, págs. 1-9, 2010.

Sparks T.C., Nauen R., IRAC: Mode of action classification and insecticide resistance management, Pesticide Biochemistry and Physiology (2014) disponible en línea el 4 de diciembre de 2014.

Speiser, B., Molluscicides, Encyclopedia of Pest Management, Capítulo 219, págs. 506-508, 2002.

10 Stroup, W.W. (2012). Generalized Linear Mixed Models: Modern Concepts, Methods and Applications. CRC Press. 555 págs.

Wang, H., Lei, Z., Mei, Y., Shuo, L. y YunLiang, J. (2011). Effect of pymetrozine interferences with feeding behavior of *Bemisia tabaci* (Homoptera, Aleyrodidae). *Chinese Journal of Applied Entomology*, 48(1), 54-59.

15 Wang, L.-X., Niu, C.-D., Salgado, V. L., Lelito, K., Stam, L., Jia, Y.-L., Zhang, Y., Gao, C.-F. y Wu, S.-F. (2019). Pymetrozine activates TRPV channels of brown planthopper *Nilaparvata lugens*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 153, 77-86.

Whalon, M., Mota -Sanchez, D., Hollingworth, R., Analysis of Global Pesticide Resistance in Arthropods, Global Pesticide Resistance in Arthropods, Capítulo 1, págs. 5-33, 2008.

20 Zhou, X., Zhang, Z., Zheng, H., Zhang, Q., Gong, J., Li, C. y Wang, R. (2021). Physiological and Biochemical Responses to Sublethal Concentrations of the Novel Pyropene Insecticide, Afidopyropen, in Whitefly *Bemisia tabaci* MED (Q Biotype). *Agronomy*, 11(11).

DEFINICIONES DE LA DIVULGACIÓN

25 Los ejemplos proporcionados en estas definiciones por lo general no son exhaustivos y no se deben interpretar como limitantes de esta divulgación. Se sobreentiende que un sustituyente debe respetar las reglas del enlace químico y las restricciones de compatibilidad estérica con respecto a la molécula particular a la que se une. Estas definiciones se han de usar únicamente para los fines de esta divulgación.

30 La expresión "principio activo" significa un material que tiene actividad útil en el control de plagas, y/o que es útil para ayudar a otros materiales a tener una mejor actividad en el control de plagas, los ejemplos de dichos materiales incluyen, pero sin limitación, acaricidas, alguicidas, agentes antialimentarios, avicidas, bactericidas, repelentes de aves, quimioesterilizantes, fungicidas, protectores de herbicidas, herbicidas, atrayentes de insectos, repelentes de insectos, insecticidas, repelentes de mamíferos, disruptores del apareamiento, molusquicidas, nematocidas, activadores de plantas, reguladores del crecimiento vegetal, rodenticidas, sinergistas y viricidas (véase bcpc.org).

35 La expresión "grupo alfa de principios activos" (en lo sucesivo "AIGA") significa colectivamente los siguientes materiales: abamectina, abamectina-aminometilo, ácido abscísico, ACC, acefato, acequinocilo, acetamiprid, acetión, acetoclor, acetofenato, acetofós, acetoprol, acibenzolar, acifluorfen, aclonifeno, ACN, acrep, acrinatrina, acroleína, acrilonitrilo, acinonapir, acipetacs, afidopiropen, afoxolaner, (S)-

afoxolaner, AITC, alaclor, alanap, alanicarb, albendazol, aldicarb, aldicarb sulfona, aldimorfo, aldoxicarb, aldrina, aletrina, *d-trans*-aletrina, alicina, alidoclor, alosamidina, aloxidim, alcohol alílico, isotiocianato de alilo, alilixicarb, alorac, *alfa*-bromadiolona, *alfa*-cipermetrina, *alfa*-endosulfano, alfametrina, altretamina, fosfuro de aluminio, fosfuro de aluminio, ametoctradina, ametrídona, ametrin, ametrina, amibuzin,

5 amicarbazona, amicartiazol, amiditió, amidochlor, amido-flumet, amidosulfurón, aminocarb, aminociclopiraclor, aminopirálid, 4-aminopiridina, aminopirifeno, aminotriazol, amiprofós-metilo, amiprofós, amiprofós-metilo, amisulbrom, amitió, amitraz, amitrol, sulfamato de amonio, amobam, gel de sílice amorfa, dióxido de silicio amorfo, ampropilfós, AMS, anabasina, ancimidol, anilazina, anilofos, anisiflupurina, anisurón, antraquinona, tartrato de antimonio y potasio, antu, afolato, aramita, arprocarb, óxido arsenioso,

10 asomato, asulam, atidatió, atraton, atrazina, aureofungina, avermectina B₁, AVG, aviglicina, azaconazol, azadiractina, azafenidina, azametifós, aziditió, azimsulfurón, azinfós-etilo, azinfosetilo, azinfós-metilo, azinfosmetilo, aziprotrin, aziprotrina, azitiram, azobenceno, azociclotina, azotoato, azoxistrobina, bachmedesh, barban, barbanato, hexafluorosilicato de bario, polisulfuro de bario, silicofluoruro de bario, bartrina, carbonato de cobre básico, cloruro de cobre básico, sulfato de cobre básico, BCPC, beflubutamida,

15 beflubutamida-M, benalaxilo, benalaxilo-M, benazolina, bencarbazona, benclo-tiaz, bendaqingbingzhi, bendiocarb, bendióxido, benefin, benfluralina, benfuracarb, benfuresato, benmihuangcaoan, benodanilo, benomilo, benoxacor, benoxafós, benquinox, benquitriona, bensulfurón, bensulida, bensultap, bentalurón, bentazona, bentazona, bentiavalicarb, bentiazol, bentiocarb, bentranilo, benzadox, cloruro de benzalconio, benzamacrilo, benzamizol, benzamorf, hexacloruro de benceno, benzfendizona, bencimina, benzipram,

20 benzobiciclona, benzoepin, benzofenap, benzofluor, ácido benzohidroxámico, benzomato, benzofosfato, benzotiadiazol, benzovindiflupir, benzoximato, benzoilprop, benzpirimoxan, benzotiazurón, benzuocaotong, benciladenina, benzoato de bencilo, berberina, *beta*-ciflutrina, *beta*-cipermetrina, betoxazina, BHC, gamma-BHC, bialafós, biciclopirona, bifenazato, bifenox, bifentrina, *kappa*-bifentrina, bifujunzhi, bilanafós, binapacrilo, bǐnghuánzuò, bingqingxiao, bioaletrina, S-bioaletrina, bioetanometrina, biopermetrina,

25 bioresmetrina, bifenilo, bipirazona, bisazir, bismertiazol, bismertiazol-cobre, bisfenilmercurio metilendi(x-naftalen-y-sulfonato), bispiribac, bistriflurón, bisultap, bitertanol, bitionol, bixafeno, bixlozona, blasticidina-S, borax, caldo bordelés, ácido bórico, boscalid, BPCMS, BPMC, BPPS, brasinolida, brasinolida-etilo, brevicomin, brodifacoum, brofenprox, brofenvalerato, broflanilida, broflutrinato, bromacilo, bromadiolona, *alfa*-bromadiolona, bromclocfós, brometalina, brometrina, bromfenvinfós, bromoacetamida, bromobonil,

30 bromobutida, bromociclen, bromociclen, bromo-DDT, bromofenoxim, bromofós, bromometano, bromofós, bromofós-etilo, bromopropilato, bromotalonilo, bromoxinilo, brompirazón, brompirazona, bromuconazol, bronopol, bropropdifacoum, BRP, BTH, bucarpolato, bufencarb, buminafós, bupirimato, buprofezina, mezcla de Burgundy, busulfán, busulfán, butacarb, butaclor, butafenacilo, butam, butamifós, butano-fipronilo, butatíofós, butenaclor, buteno-fipronilo, butetrina, butidazol, butiobato, butiurón, butifós,

35 butocarboxim, butonato, butopironoxilo, butoxicarboxim, butralina, butrizol, butroxidim, buturón, butilamina, butilato, butilclorofós, butileno-fipronilo, ácido cacodílico, cadusafós, cafenstrol, calciferol, arseniato de calcio, clorato de calcio, cianamida cálcica, cianuro de calcio, polisulfuro de calcio, calvinfós, cambendiclor, camfeclor, alcanfor, *d*-canfor, cantrodifeno, captafol, captán, carbam, carbamorf, carbanolato, carbaril,

carbarilo, carbasulam, carbatiina, carbatión, carbendazim, carbendazol, carbetamida, carbofenotión, carbofurano, disulfuro de carbono, tetracloruro de carbono, sulfuro de carbonilo, carbofenotión, carbofós, carbosulfán, carboxazol, carbóxido, carboxina, carfentrazona, carpropamid, cartap, carvacrol, carvona, CAVP, CDAA, CDEA, CDEC, celocidina, CEPC, ceralure, cerenox, cetoctaelat, cevadilla, mezcla de

5 Cheshunt, quinalfós, quinalfós-metilo, cinometionat, quinometionato, quiralaxilo, quitosano, clobentiazona, clorometoxifeno, clor-IPC, cloralosa, cloramben, cloramina fosforosa, cloramizol, cloranfenicol, cloraniformetano, cloranilo, cloranocriol, clorantraniliprol, clorazifop, clorazina, clorbensida, clorbenzurón, clorbicicleno, clorbromurón, clorbufam, clordano, clordecona, clordimeform, clorempentrina, cloretazato, cloretefón, cloretoxifós, cloreturón, clorfenac, clorfenapir, clorfenazol, clorfenetol, clorfenidim, clorfenprop,

10 clorfensón, clorfensulfida, clorfenvinfós, clorfenvinfós-metilo, clorfluazurón, clorflurazol, clorflurecol, clorflureno, clorflurenol, cloridazón, clorimurón, clorinato, clormefós, clormequat, clormesulona, clormetoxinilo, clornidina, clornitrofenol, ácido cloroacético, clorobencilato, clorodinitronaftalenos, clorofenizón, cloroformo, α -clorohidrina, cloroinconazida, cloromebuform, clorometiurón, cloroneb, clorofacinona, clorofós, cloroftalim, cloropicrina, cloropon, cloropraetrina, cloropropilato, clorotalonilo,

15 clorotolurón, cloroxifenidim, cloroxurón, cloroxinilo, clorfonio, clorfoxima, clorftalim, clorprazofós, clorprocarb, clorprofam, clorpirifós, clorpirifos-metilo, clorquinox, clorsulfurón, clortal, clortiamid, clortiofós, clortolurón, clozolinato, cltosán, colecalciferol, cloruro de colina, cromafenozida, cicloheximida, cimectacarb, cimetacarb, cinerina II, cinerina II, cinerinas, cinidón-etilo, cinmetilina, cinosulfurón, cintofen, ciobutida, cisanilida, cismetrina, clacifós, clefoxidim, clenpirina, clenpirina, cletodim, climbazol, clidionato,

20 clodinafop, cloetocarb, clofencet, clofenotano, clofentezina, clofenvinfós, ácido clofíbrico, clofop, clomazona, clomeprop, clonitralid, clopindol, cloprop, cloproxidim, clopiralid, cloquintocet, cloransulam, closantel, clotianidina, clotrimazol, cloxifonac, cloxilacón, clozilacón, CMA, CMMP, CMP, CMU, codlelure, colecalciferol, colofonato, acetato de cobre, acetoarsenito de cobre, arseniato de cobre, carbonato de cobre, básico, hidróxido de cobre, naftenato de cobre, oleato de cobre, oxiclururo de cobre, 8-quinolinolato

25 de cobre, silicato de cobre, sulfato de cobre, sulfato de cobre, básico, cromatto de cobre y cinc, coumaclor, coumafeno, coumafós, coumafurilo, cumafós, coumatetralilo, coumetoxiestrobina, cumitoato, coumoxiestrobina, 4-CPA, 4-CPB, CPMC, CPMF, 4-CPP, CPPC, credazina, cresol, ácido cresílico, crimidina, croconazol, crotamitón, crotoxifós, crotoxifós, crufomato, criolito, cue-lure, cufraneb, cumilerón, cumilurón, cuprobam, óxido cuproso, curcumenol, CVMP, cianamida, cianatrin, cianazina, cianofenfós,

30 cianógeno, cianofós, ciantoato, ciantraniliprol, ácido cianúrico, ciazofamid, cibutrina, ciclafuramid, ciclanilida, ciclaniliprol, cicletrina, cicloato, ciclobutirifluram, cicloheximida, cicloprato, cicloprotrina, ciclopiranilo, ciclopirimorato, ciclosulfamurón, cicloxaprid, cicloxidim, ciclurón, cienopirafeno, cietpirafeno, ciflufenamid, ciflumetofen, ciflutrina, *beta*-ciflutrina, cihalodiamida, cihalofop, cihalotrina, *gamma*-cihalotrina, *lambda*-cihalotrina, cihexatina, cimergan, cimiazol, cimoxanilo, ciometrinilo, cependazol,

35 cipermetrina, alfa-cipermetrina, *beta*-cipermetrina, *theta*-cipermetrina, *zeta*-cipermetrina, ciperquat, cifenotrina, cipracina, ciprazol, ciproconazol, ciprodinilo, ciproflanilida, ciprofuram, cipromid, ciprosulfamida, cipirafluona, ciromazina, citioato, citrex, 1,3-D, 2,4-D, 3,4-DA, daimon, dalapon, daminozida, dayoutong, dazomet, 2,4-DB, 3,4-DB, DBCP, *d*-canfor, DCB, DCD, DCIP, DCPA (EE.UU.), DCPA (Japón), DCPTA,

DCU, DDD, DDPP, DDT, pp'-DDT, DDVP, 2,4-DEB, debacarb, decafentina, decametrina, decarbofurano, deet, ácido deshidroacético, deiquat, delaclor, delnav, deltametrina, demefión, demefión-O, demefión-S, demetón, demetón-metilo, demetón-O, demetón-O-metilo, demetón-S, demetón-S-metilo, demetón-S-metilsulfón, demetón-S-metilsulfona, DEP, 2,4-DEP, depaetrina, derris, 2,4-DES, desmedifam, desmetrin, desmetrina, *d*-fanshiluquebingjuzhi, DFDT, diafentiurón, dialifor, dialifós, di-alato, dialato, diamidafós, diamifenetida, dianat, tierra de diatomeas, diatomita, diazinón, dibrom, 1,2-dibromoetano, ftalato de dibutilo, succinato de dibutilo, dicamba, dicaptón, dicarbasulf, dicarbosulf, diclobenil, diclobentiazox, diclobenz-metilo, diclofentió, diclofluanida, diclona, dicloralurea, diclorbenzurón, diclorfenidim, diclorflurecol, diclorflurenol, diclormato, diclormid, *o*-diclorobenceno, *orto*-diclorobenceno, *p*-diclorobenceno, *para*-diclorobenceno, ácido 2,5-diclorobenzoico, 1,2-dicloroetano, diclorometano, diclorofeno, ácido 3,6-dicloropicolínico, 1,2-dicloropropano, 1,3-dicloropropeno, diclorprop, diclorprop-P, diclorvós, diclozolin, diclozolina, diclobutrazol, diclocimet, diclofop, diclomezina, diclorán, dicloromezotiaz, diclosulam, dicofol, dicofano, dicoumarol, dicresilo, dicrotofós, dicrilo, dicumarol, diciclanilo, diciclonon, dieldrina, dienoclor, dietamquat, dietatilo, dietión, dietiona, dietofencarb, dietolato, dietón, pirocarbonato de dietilo, dietiltoluamida, difenacoum, difenoconazol, difenopenten, difenoxurón, difenzoquat, difetialona, diflovidazina, diflubenzurón, diflufenicán, diflufenicanilo, diflufenzopir, diflumetorim, dikegulac, dilor, dimatif, dimefluazol, dimeflutrina, dimefox, dimefurón, dimehipo, dimenoxipirin, dimepiperato, dimesulfazet, dimetaclona, dimetán, dimetacarb, dimetaclón, dimetaclor, dimetametrina, dimetenamid, dimetenamida-P, dimetipina, dimetirimol, dimetoato, dimetomorf, dimetrina, carbamato de dimetilo, disulfuro de dimetilo, ftalato de dimetilo, dimetilvinfós, dimetilán, dimexano, dimidazón, dimoxistrobina, dimpropiridaz, dimpilato, dimurón, dinex, dingjunezu, diniconazol, diniconazol-M, R-diniconazol, dinitramina, dinitrofenoles, dinobuton, dinocap, dinocap-4, dinocap-6, dinocón, dinofenato, dinopentón, dinoprop, dinosam, dinoseb, dinosulfón, dinotefurano, dinoterb, dinoterbón, diofenolán, dioxabenzofós, dioxacarb, dioxatió, dioxatió, dioxopiritriona, difacina, difacinona, difenadiona, difenamid, difenamida, difenilamina, difenilsulfona, sulfuro de difenilo, ácido diprogúlico, dipropalin, dipropetrina, dipterex, dipimetitriona, dipiritiona, diquat, disosultap, disparlure, disugran, disul, disulfiram, disulfotón, ditalimfós, ditianón, diticrofós, ditioéter, ditiometón, ditiopir, ditiurón, diurón, dixantogeno, *d*-limoneno, DMDS, DMPA, DNOC, dodemorfo, dodicina, dodina, dofenapina, doguadina, dominicalure, doramectina, 2,4-DP, 3,4-DP, DPC, drazoxolón, DSMA, *d*-teflumetrina, *d-trans*-aletrina, *d-trans*-resmetrina, dufulina, dimrón, EBEP, EBP, ebufós, α -ecdisona, β -ecdisona, ecdisterona, eclomezol, EDB, EDC, EDDP, edifenfós, eglinazina, emamectina, EMPC, empentrina, enadenina, endosulfano, *alfa*-endosulfano, endotal, endothall, endotió, endrina, enestroburina, enilconazol, enoxaestrobina, efirsulfonato, 24-epibrasinolida, EPN, epocoleona, epofenonano, epoxiconazol, eprinomectina, epronaz, *épsilon*-metoflutrina, *épsilon*-momfluorotrina, EPTC, epirifenacilo, erbon, ergocalciferol, erlujixiancaoan, esafoxolaner, esdepaetrina, esfenvalerato, ESP, esprocarb, etacelasil, etaconazol, etafós, etem, etaboxam, etaclor, etalfluralina, etametsulfurón, etaprocior, etefón, etidimurón, etiofencarb, etiolato, etió, etiozina, etiprol, etirimol, etoato-metilo, etobenzanid, etofumesato, etohexadiol, etoprop, etoprofós, etoxifeno, bromuro de (3-etoxipropil)mercurio, etoxiquina, etoxisulfurón, clozato de etilo, etilán, etilo-DDD, etileno, dibromuro de etileno, dicloruro de etileno, óxido de etileno, formiato de etilo,

etilicina, acetato de etilmercurio, bromuro de etilmercurio, cloruro de etilmercurio, etilmercurio 2,3-dihidroxiopropilo mercaptida, fosfato de etilmercurio, N-(etilmercurio)-*p*-toluenosulfonanilida, N-(etilmercurio)-*p*-toluenosulfonanilida, pirofosfato de etilo, etiltiometona, etiltriánol, etiltriánol, etinofeno, ETM, etnipromid, etobenzanid, etofenprox, etoxazol, etridiazol, etrimfós, eugenol, EXD, famoxacarb, famoxadona, famfur, *d*-fanshiluquebingjuzhi, fenac, fenamidona, fenaminosulf, fenaminestrobina, fenamifós, fenapanilo, fenarimol, fenasulam, fenazaflor, fenazaquina, fenbuconazol, óxido de fenbutatina, fenclorazol, fenclorfós, fenclofós, fenclorim, fenetacarb, fenetrazol, fenflutrina, fenfuram, fenhexamid, fenidim, fenitropano, fenitrotión, fenizón, fenjuntong, fenmezoditiaz, fenobucarb, fenolovo, fenoprop, fenotiocarb, fenoxacrim, fenoxanilo, fenoxaprop, fenoxaprop-P, fenoxasulfona, fenoxicarb, fempiclonilo, fempicoxamid, fempiritrina, fenpropatrina, fenpropidin, fenpropimorfo, fempirazamina, fempirazona, fempiroximato, fenquinotriona, fenridazón, fensón, fensulfotián, fenteracol, fentiaprop, fentián, fentián-etilo, fentiaprop, fentina, fentrazamida, fentrifanilo, fenurón, fenurón-TCA, fenvalerato, ferbam, ferimzona, fosfato férrico, sulfato ferroso, fipronilo, flamprop, flamprop-M, flazasulfurón, flocoumafenó, flometoquina, flonicamid, florasulam, florpiauxifeno, flirilpicoxamid, fluaciripirim, fluazaindolizina, fluazifop, fluazifop-P, fluazinam, fluazolato, fluazurón, flubendiamida, flubeneteram, flubenzimina, flubrocitrinato, flucarbazona, flucetosulfurón, flucloralin, flucloraminopir, flucloordiniliprol, flucofurón, fluciclozurón, flucirinato, fludioxonilo, fluenetilo, fluenetilo, fluensulfona, flufenacet, flufenerim, flufenican, flufenoxadiazam, flufenoxurón, flufenoxiestrobina, flufenprox, flufenpir, flufenzina, flufiprol, fluhexafón, fluindapir, flumetrina, flumetover, flumetralina, flumetsulam, flumetilsulforim, flumezin, flumiclorac, flumioxazina, flumipropin, flumorf, fluometurón, fluopicolida, fluopimomida, fluopiram, fluorbensida, fluoridamida, fluoroacetamida, ácido fluoroacético, fluorocloridona, fluoro-DDT, fluorodifeno, fluorogesarol, fluoroglicofeno, fluoroimida, fluoromida, fluoromidina, fluoronitrofeno, fluoroxipir, fluotiurón, fluotrimazol, fluoxapirolina, fluoxaestrobina, fluoxitioconazol, flupentiofenox, flupoxam, flupropacil, flupropadina, flupropanato, flupiradifurona, flupirazofós, flupirimin, flupirsulfurón, fluquinconazol, fluralaner, flurazol, flurecol, flurenol, fluridona, flurocloridona, fluromidina, fluropir, flurprimidol, flursulamid, flurtamona, flusilazol, flusulfamida, flutenzina, flutiacet, flutiamida, flutianilo, flutolanilo, flutriafol, fluvalinato, *tau*-fluvalinato, fluxametamida, fluxapiroxad, fluxofenim, folpel, folpet, fomesafeno, fonofós, foramsulfurón, forclorfenuron, formaldehído, formetanato, formotián, formparanato, fosamina, fosetilo, fosmetilán, fospirato, fostiazato, fostietán, frontalín, ftalida, fuberidazol, fucaojing, fucaomi, fufenozide, fujunmanzhi, fulumi, fumarin, funaihecaoling, fufentiourea, furalano, furalaxilo, furametrina, furametpir, furan tebufenozida, furatiocarb, furcarbanilo, furconazol, furconazol-cis, furetrina, furfural, furilazol, furmeciclox, furofanato, furiloxifeno, *gamma*-BHC, *gamma*-cihalotrina, *gamma*-HCH, genit, ácido giberélico, giberelina A3, giberelinas, gliftor, glitor, glucocloralosa, glufosinato, glufosinato-P, L-glufosinato, gliodina, glioxima, glifosato, glifosina, gossyplure, grandlure, griseofulvina, guanoctina, guazatina, halacrinato, halauxifeno, halfenprox, halofenozida, halosafeno, halosulfurón, haloxidina, haloxifop, haloxifop-P, haloxifop-R, HCA, HCB, HCH, *gamma*-HCH, hemel, cáñamo, HEOD, heptaclor, heptaflutrina, heptamaloxiloglucano, heptenofós, heptopargilo, herbimicina, herbimicina A, heterofós, hexaclor, hexacloran, hexacloroacetona, hexaclorobenceno, hexaclorobutadieno, hexaclorofeno, hexaconazol, hexaflumurón, hexafluoramin, hexaflurato, hexalure, hexamida, hexazinona,

hexiltiofós, hexitiazox, HHDN, holosulf, homobrasinólida, huanbifucaotong, huancaiwo, huanchongjing, huangcaoling, huanjunzuo, hidrametilnon, hidrargafeno, cal hidratada, cianamida ácida, cianuro ácido, hidropreno, S-hidropreno, hidroxiiisoxazol, 4-hidroxifenetil alcohol, sulfato de 8-hidroxiquinolína, himexazol, hiquincarb, IAA, IBA, IBP, icaridina, imazalilo, imazametabenz, imazametapir, imazamox, imazapic, 5 imazapir, imazaquint, imazetapir, imazosulfurón, imibenconazol, imiciafós, imidacloprid, imidacloz, iminoctadina, imiprotrin, inabenfida, indanofan, indazapíroxamet, indaziflam, indoxacarb, inezina, tierra de infusorios, inpirfluxam, yodobonilo, yodocarb, yodofenós, yodometano, yodosulfurón, iofensulfurón, ioxinilo, ipazina, IPBC, IPC, ipconazol, ipfencarbazona, ipfentrifluconazol, ipfluenoquina, iprobenfós, iprodiona, iprovalicarb, iprimidam, ipsdienol, ipsenol, IPSP, IPX, isamidofós, isazofós, isobenzano, 10 isocarbamid, isocarbamida, isocarbofós, isocilo, isocicloseram, isodrina, isofenós, isofenós-metilo, isofetamid, isoflucipram, isolano, isometiozin, isonorurón, isopamfós, isopolinato, isoprocab, isoprocilo, isopropalin, isopropazol, isoprotiolano, isoproturón, isopirazam, isopirimol, isotioato, isotianilo, isourón, isovalediona, isoxaben, isoxacarb, isoxaclortol, isoxadifeno, isoxaflutol, isoxapirifop, isoxatién, isurón, ivermectina, ixoxaben, izopamfós, izopamfós, japonilure, japotrin, jasmolina II, jasmolina II, ácido 15 jasmónico, jiahuangchongzong, jiajizengxiaolin, jiaxiangjunzhi, jiecaowan, jiecaoxi, Jinganmicina A, jodfenfós, hormona juvenil II, hormona juvenil II, hormona juvenil III, kadetrina, *kappa*-bifentrina, *kappa*-teflutrina, karbutilato, karetazano, kasugamicina, kejunlin, kelevano, cetospiradox, kieselguhr, cinetina, kinopreno, S-kinopreno, kiralaxilo, kresoxim-metilo, kuicaoxi, lactofeno, *lambda*-cihalotrina, lancotrina, latilure, arseniato de plomo, lenacil, lepimectina, leptofós, L-glufosinato, lianbenjingzhi, cal azufre, *d*- 20 limoneno, lindano, lineatin, linurón, lirimfós, litlure, looplure, lotilaner, lufenurón, lüfuqingchongxianan, lüxiancaolin, lvdingjunzhi, lvfumijvzhi, lvxiancaolin, litidatién, M-74, M-81, MAA, fosfuro de magnesio, malatién, maldisén, hidrazida maleica, malonoben, maltodextrina, MAMA, manam, manobre, mancozeb, mandestrobina, mandipropamid, maneb, matrina, mazidox, MCA, MCC, MCP, 1-MCP, MCPA, 2,4-MCPA, MCPA-tioetilo, MCPB, 2,4-MCPB, MCPP, mebenilo, mecarb, mecarbínzid, mecarbón, mecoprop, 25 mecoprop-P, medimeform, medinoterb, medlure, mefenacet, mefenoxam, mefenpir, mefentrifluconazol, mefluidida, ácido megatomoico, alcohol melisílico, melitoxina, MEMC, menazén, MEP, mepanipirim, meperflutrina, mefenato, mefosfolano, mepiquat, mepitriflufenpir, mepronilo, meptildinocap, mercaptodimetur, mercaptofós, mercaptofós tiol, mercaptotién, cloruro mercurio, óxido mercurio, cloruro mercurioso, merfós, óxido de merfós, mesoprazina, mesosulfurón, mesotrina, mesulfeno, mesulfenfós, 30 mesulfeno, metacresol, metaflumizona, metalaxilo, metalaxilo-M, R-metalaxilo, metaldehído, metam, metamifop, metamitrón, metafós, metarilpicoxamid, metaxón, metazaclor, metazosulfurón, metazoxolón, metcamifeno, metconazol, metepa, metflurazén, metabenzotiazurón, metacrifós, metalpropalin, metam, metamidofós, metasulfocarb, metazol, metfuroxam, metibenzurón, metidatién, metiobencarb, metiocarb, metiopirisulfurón, metiotepa, metiozolin, metiurón, metocrotofós, metolcarb, metometon, metomilo, 35 metopreno, S-metopreno, metopotrina, metopotrina, metoquin-butilo, metotrina, metoxiclor, cloruro de 2-metoxietilmercurio, metoxifeno, metoxifenona, afolato de metilo, bromuro de metilo, metil eugenol, yoduro de metilo, metil-isofenfós, isotiocianato de metilo, metil paratién, metilacetofós, metilcloroformo, 1-metilciclopropeno, ácido metilditiocarbámico, metildimron, cloruro de metileno, metilmercaptofós, óxido de

metilmercaptofós, metilmercaptofós tiol, benzoato de metilmercurio, diciandiamida de metilmercurio, pentaclorofenóxido de metilmercurio, metilneodecanamida, metilnitrofós, metiltriazotión, metiozolina, metiram, metiram-cinc, metobenzurón, metobromurón, metoflutrina, *épsilon*-metoflutrina, metolaclor, S-metolacloro, metolcarb, metomeclan, metometurón, metominoestrobina, metosulam, metoxadiazona, metoxurón, metrafenona, metriam, metribuzin, metrifonato, metrifonato, metsulfovax, metsulfurón, metiltetraprol, mevinfós, mexacarbato, miechuwei, mieshuan, miewenjuzhi, milbemectina, oxima de milbemicina, milneb, mimanan, mipafox, MIPC, mirex, MITC, mivorilaner, MNAF, modoflaner, moguchun, molinato, molosultap, momfluorotrina, *épsilon*-momfluorotrina, monalida, monisourón, monisurón, monoamitraz, ácido monocloroacético, monocrotófós, monolinurón, monomehipo, monosulfiram, monosulfurón, monosulfurón-éster, monosultap, monurón, monurón-TCA, morfamquat, moroxidina, morfotión, morzid, moxidectina, MPMC, MSMA, MTMC, α -multiestriatina, muscalure, miclobutanilo, miclozolina, alcohol miricílico, NAA, NAAM, nabam, naftalofós, naled, naftaleno, naftalenoacetamida, ácidos α -naftalenoacéticos, anhídrido naftálico, naftalofós, 1-naftol, ácidos naftoxiacético, ácidos naftilacético, naftilindano-1,3-dionas, ácidos naftiloxiacético, naproanilida, napropamida, napropamida-M, naptalam, natamicina, NBPOS, neburea, neburón, nendrin, neonicotina, niclorfós, niclofén, niclosamida, nicobifén, nicofluprol, nicosulfurón, nicotina, nifluridida, nikkomicinas, ningnamicina, ningnanmicina, NIP, nipiraclofeno, nipiralofen, nitenpiram, nitiazina, nitralin, nitrapirina, nitrilacarb, nitrofen, nitrofluorfen, nitroestireno, nitrotal-isopropilo, NNM, nobormida, nonanol, norbormida, norea, norflurazón, nornicotina, norurón, novalurón, noviflumurón, NPA, nuarimol, nuranona, OCH, octaclorodipropil éter, octilina, 2-(octiltio)etanol, o-diclorobenceno, ofurace, ometoato, o-fenilfenol, orbencarb, orfralure, ortobencarb, *orto*-diclorobenceno, ortonilo, ortosulfamurón, orictalure, orisaestrobina, orizalina, ostol, ostol, ostramona, ovatrón, ovex, oxabetrinilo, oxadiargilo, oxadiazón, oxadixilo, oxamato, oxamilo, oxapirazón, oxapirazona, oxasulfurón, oxatiapiprolina, oxaziclomefona, oxazosulfilo, oxina-cobre, oxina-Cu, ácido oxolínico, oxpoconazol, oxicarboxina, oxidemetón-metilo, oxideprofós, oxidisulfotón, oxienadenina, oxifentiina, oxifentina, oxifluorfen, oximatrina, oxitettraciclina, oxitioquinox, PAC, paclobutrazol, paichongding, paletrina, PAP, *para*-diclorobenceno, paraflurón, paraquat, paratión, paratión-metilo, parinol, verde de París, PCNB, PCP, PCP-Na, p-diclorobenceno, PDJ, pebulato, pedinex, pefurazoato, ácido pelargónico, penconazol, pencicurón, pendimetilina, penfenato, penflufeno, penflurón, penoxalina, penoxsulam, pentaclorofenol, laurato de pentaclorofenilo, pentanoclor, pentiopirad, pentmetrina, pentoxazona, perbutina, perclordecona, perfluidona, permetrina, pertano, petoxamid, PHC, fenamacrilo, fenamacrilo-etilo, fenaminosulf, óxido de fenazina, fenetacarbe, fenisofam, fenkaptón, fenmedifam, fenmedifam-etilo, fenobenzurón, fenotiol, fenotrina, fenproxida, fentoato, 8-fenilmercurioxiquinolina, fenilmercuriurea, acetato de fenilmercurio, cloruro de fenilmercurio, derivado de fenilmercurio de pirocatecol, nitrato de fenilmercurio, salicilato de fenilmercurio, 2-fenilfenol, forato, fosacetim, fosadona, fosametina, fosazetim, fosazetina, fosciclotina, fosdifeno, fosetilo, fosfolán, fosfolán-metilo, fosglina, fosmet, fosniclor, fosfamida, fosfamidón, fosfina, fosfinotricina, fosfocarb, fósforo, fostebupirim, fostina, foxim, foxim-metilo, ftalida, ftalofós, ftaltrina, picarbutrazox, picaridina, picloram, picolinafeno, picoxiestrobina, pimaricin, pindona, pinoaden, piperalina, piperazina, butóxido de piperonilo, piperonil cicloneno, piperofós, piproctanli, piproctanilo, piprotal,

pirimetafós, pirimicarb, piriminilo, pirimioxifós, pirimifós-etilo, pirimifós-metilo, pival, pivaldiona, plifenato, PMA, PMP, polibutenos, policarbamato, policlorcamfeno, polietoxiquinolina, polioxina D, polioxinas, polioxorim, poliram, politalano, arsenita de potasio, azida potásica, cianato de potasio, etilxantato de potasio, naftenato de potasio, polisulfuro de potasio, tiocianato de potasio, pp'-DDT, praletрина, precoceno
 5 I, precoceno II, precoceno III, pretilaclor, primidofós, primisulfurón, probenazol, procloraz, proclonol, prociazina, procimidona, prodiamina, profenofós, profluazol, profluralin, proflutrina, profoxidim, profurita-aminio, proglinazina, prohexadiona, prohidrojasmon, promacilo, promecarb, prometon, prometrina, prometrina, promurit, pronitridina, pronamida, propaclor, propafós, propamidina, propamocarb, propanilo, propafós, propaquizafop, propargita, propartrina, propazina, propetamfós, profam, propiconazol, propidina,
 10 propineb, propisoclor, propoxur, propoxicarbazona, propil isoma, propirisulfurón, propizamida, proquinazid, prosuler, prosulfalina, prosulfocarb, prosulfurón, protidación, protiocarb, protioconazol, protiofós, protoato, protrifenbuto, proxan, primidofós, prinaclor, psoralén, psoraleno, pidanon, pidiflumetofeno, piflubumida, pimetrozina, piracarbólida, piraclofós, piraclonilo, piracloestrobina, piraflufeno, pirafluprol, piramat, pirametostrobina, piraoxistrobina, pirapropoína, pirasulfotol, piraziflumid, pirazolato, pirazolinato, pirazona,
 15 pirazofós, pirazosulfurón, pirazotión, pirazoxifeno, piresmetrina, piretrina I, piretrina II, piretrinas, piribambenz-isopropilo, piribambenz-propilo, piribencarb, piribenzoxim, piributicarb, piriclor, piridaben, piridaclometilo, piridafol, piridalilo, piridafentión, piridafentona, piridato, piridinitrilo, pirifenox, pirifluquinazona, piriftalid, pirimetafós, pirimetanilo, pirimicarbe, pirimidifen, piriminobac, piriminoestrobina, pirimifós-etilo, pirimifós-metilo, pirimisulfán, pirimitato, pirinurón, piriofenona, piriprol, piripropanol,
 20 piriproxifeno, pirisoxazol, piritiobac, pirolán, piroquilón, piroxasulfona, piroxsulam, piroxiclor, piroxifur, qincaosuan, qingkuling, cuasia, quinacetol, quinalfós, quinalfós-metilo, quinazamid, quinclozac, quinconazol, quinmerac, quinoclamina, quinofumelina, quino metionato, quinonamid, quino tión, quino triona, quinoxifeno, quintiofós, quintoceno, quintriona, quizalofop, quizalofop-P, quwenzhi, quyingding, rabenzazol, rafoxanida, R-diniconazol, rebemida, reglona, renoflutrina, renridurón, rescalure, resmetrina, *d-trans*-resmetrina, rodetanilo, rodojaponina-III, ribavirina, rimisoxafeno, rimsulfurón, rizazol, R-metalaxilo, rodetanilo, ronnel, rotenona, riania, sabadilla, saflufenacilo, saijunmao, saisentong, salicilanilida, salifluofeno, sanguinarina, santonina, sarolaner, S-bioaletrina, escradán, esciliosida, seboctilamina, sebutilazina, sebumeton, sedaxano, selamectina, semiamitraz, sesamex, sesamolina, sesona, setoxidim, sevin, S-hidropreno, shuangjiaancao lin, shuangjianancao lin, sidurón, sifumijvzhi, siglure, silafluofeno,
 30 silatrano, aerogel de sílice, gel de sílice, siltiofam, siltiofam, siltiofán, silvex, simazina, simeconazol, simeton, simetrina, simetrina, sintofeno, S-kinopreno, cal muerta, SMA, S-metopreno, S-metolacloro, arsenita de sodio, azida sódica, clorato sódico, cloroacetato de sodio, cianuro de sodio, fluoruro de sodio, fluoroacetato de sodio, hexafluorosilicato de sodio, naftenato de sodio, ortofenilfenóxido de sodio, pentaclorofenato de sodio, pentaclorofenóxido de sodio, o-fenilfenóxido de sodio, polisulfuro de sodio, silicofluoruro de sodio, tetraborato de disodio, tetratiocarbonato sódico, tiocianato de sodio, solán, sofamida, espidoxamat, espinetoram, espinosad, espirobudifeno, espiroclorfenol, espiromesifen, espiropidión, espirotetramat, espiroxamina, estirofós, estreptomina, estriquina, sulcatol, sulcofurón, sulcotriona, sulfalato, sulfatiadiazurón, sulfatiadiazurón, sulfentrazona, sulfiram, sulfluramid, sulfodiazol, sulfometurón, sulfosato,

sulfosulfurón, sulfotep, sulfotepp, sulfoxaflor, sulfóxido, sulfoxima, azufre, ácido sulfúrico, fluoruro de sulfurilo, sulglicapin, sulfosato, sulprofós, sultropeno, sutiazurón, supermetrina, swep, 2,4,5-T, emético de tartárico, *tau*-fluvalinato, tavrón, tazimcarb, 2,4,5-TB, 2,3,6-TBA, TBTO, TBZ, TCA, TCBA, TCMTB, TCNB, TDE, tebuconazol, tebufenozida, tebufenpirad, tebufloquina, tebupirimfós, tebupirimfós, tebutam, 5 tebutiurón, tecloftalam, tecnazeno, tecoram, tedión, teflubenzurón, teflutrina, *kappa*-teflutrina, *d*-teflumetrina, tefuriltriona, tembotriona, temefós, temefós, tepa, TEPP, tepraloxidim, teproloxidim, teraletrina, terbacilo, terbucarb, terbuclor, terbuconazol, terbufós, terbumeton, terbutilazina, terbutol, terbutrazol, terbutrin, terbutrina, terraclor, terramicin, terramicina, tetciclacis, tetflupirolimet, tetraclorantraniliprol, tetracloroetano, tetraclorvinfós, tetraconazol, tetradifón, tetradisul, tetraflurón, tetrametrina, 10 tetrametilflutrina, tetramina, tetranactina, tetraniliprol, tetrapión, tetrasul, sulfato de talio, sulfato talioso, tenilclor, *theta*-cipermetrina, tiabendazol, tiacloprid, tiadiazina, tiadiflúor, tiametoxam, tiameturón, tiapronilo, tiazaflurón, tiazflurón, tiazona, tiazopir, ticrofós, ticiofeno, tidiazimin, tidiazurón, tiencarbazona, tifensulfurón, tifluzamida, timerosal, timet, tiobencarb, tiocarboxima, tioclorfenfim, tiocianatodinitrobencenos, tiociclam, todán, tiodemetón, tiodiazol-cobre, tiodicarb, tiofanocarb, tiofanox, tiofluoximato, tiohempa, tiomersal, 15 tiometón, tionazina, tiofanato, tiofanato-etilo, tiofanato-metilo, tiofos, tioquinox, tiosemicarbazida, tiosultap, tiotepa, tioxamilo, tiram, tiuram, turingiensina, tiabendazol, tiadinilo, tiafenacilo, tiaojean, TIBA, tifatol, tigolaner, tiocarbazilo, tioclorim, tiorantraniliprol, tioxazafeno, tioximida, TMTD, tirpato, tolclufós-metilo, tolfenpirad, tolnifanida, tolprocarb, tolpiralato, tolifluanida, tolilfluanida, acetato de tolilmercurio, tomarin, topamezona, toxafeno, 2,4,5-TP, 2,3,3-TPA, TPN, tralcoxidim, tralocitrina, tralometrina, tralopirilo, *d-trans*-aletrina, *d-trans*-resmetrina, transflutrina, transpermetrina, tretamina, tri-alato, triacontanol, triadimefón, 20 triadimenol, triafamona, trialato, triamifós, triapentenol, triarateno, triarimol, triasulfurón, triazamato, triazbutilo, triaziflam, triazofenamida, triazofós, triazotión, triazóxido, cloruro de cobre tribásico, sulfato de cobre tribásico, tribenurón, tribufós, óxido de tributilestaño, tricamba, triclámida, triclofenidina, triclopir, triclorfon, triclormetafós-3, tricloronat, tricloronato, triclorotrinitrobencenos, triclorfón, triclopir, triclopiricarb, 25 tricresol, triciclazol, hidróxido de triciclohexilestaño, tridemorfo, tridifano, trietazina, trifenmorf, trifenofós, trifloxiestrobina, trifloxisulfurón, trifludimoxazin, trifluenfurionato, triflumezopirim, triflumizol, triflumurón, trifluralin, triflusulfurón, trifop, trifopsima, triforina, trihidroxitiazina, ácido 2,3,5-tri-yodobenzoico, ácido 2,3,5-tri-yodobenzoico, trimedlure, timeflur, trimetacarb, trimeturón, trimorfamid, trimorfamida, trinexapac, trifenilestaño, tripreno, tripropindan, triptolida, tripirasulfona, tritac, tritíalan, triticonazol, tritosulfurón, tropital, 30 trunc-call, tuoyelina, ticlopirazoflor, umifoxolaner, uniconazol, uniconazol-P, urbacida, uredepa, valerato, validamicina, validamicina A, valifenalato, valona, vamidotión, vangard, vaniliprol, verbutina, vernolato, vinclozolina, viniconazol, vitamina D3, warfarina, xiaochongliulin, xinjunan, xiwojunan, xiwojunzhi, XMC, xilaclor, xilenoles, xiloxadina, xililcarb, ximiazol, yishijing, zarilamida, zeatina, zengxiaolan, zengxiaolin, *zeta*-cipermetrina, naftenato de cinc, fosfuro de cinc, cinc tiazol, cinc tiozol, triclorofenato de cinc, triclorofenóxido de cinc, zineb, ziram, zolaprofós, zoocoumarina, zoxamida, zuoanjanzhi, zuocaoan, zuojunzhi, 35 zuomihuanglong, 1-MCP, 1-metilciclopropeno, 1-naftol, 1,2-dicloropropano, 1,3-D, 1,3-dicloropropano, 2iP, 2M-4C, 2M-4CM, cloruro de 2-metoxietilmercurio, 2-(octilitio)etanol, 2-fenilfenol, 2,2,3-TPA, ácido 2,3,5-tri-yodobenzoico, 2,3,6-TBA, 2,4-D, 2,4-DB, 2,4-DEB, 2,4-DEP, 2,4-DES, 2,4-DP, 2,4-MCPA, 2,4-MCPB,

2,4,5-T, 2,4,5-TB, 2,4,5-TP, ácido 2,5-diclorobenzoico, bromuro de (3-etoxipropil)mercurio, 3,4-DA, 3,4-DB, 3,4-DP, ácido 3,6-dicloropicolínico, 4-aminopiridina, 4-CPA, 4-CPB, 4-CPP, 4-hidroxifenetil alcohol, sulfato de 8-hidroxiquinolina, 8-fenilmercurioxiquinolina y 24-epibrasinolida.

Como se usan en esta divulgación, cada uno de los anteriores es un principio activo. Para más información, véanse los materiales enumerados en el "Compendium of Pesticide Common Names", que se encuentra en <https://pesticidecompendium.bcpc.org>.

Una selección particularmente preferida de principios activos son clorantraniliprol, ciantraniliprol, hexaflumurón, metomilo, la metoxifenoazida, noviflumurón, oxamilo, espinetoram, espinosad, sulfoxaflor y triflumezopirim (en lo sucesivo en el presente documento "GAPA-2").

Adicionalmente, otra selección particularmente preferida de principios activos son acequinocilo, acetamiprid, acetoprol, avermectina, azinfós-metilo, bifenazato, bifentrina, carbarilo, carbofurano, clorfenapir, clorfluazurón, cromafenocida, clotianidina, ciflutrina, cipermetrina, deltametrina, diafentiurón, benzoato de emamectina, endosulfano, esfenvalerato, etiprol, etoxazol, fipronil, flonicamid, fluacirpirim, *gamma*-cihalotrina, halofenocida, indoxacarb, *lambda*-cihalotrina, lufenurón, malatión, metomilo, novalurón, permetrina, piridalilo, pirimidifeno, espiroclorfenol, tebufenozida, tiaclopid, tiametoxam, tiodicarb, tolfenpirad y zeta-cipermetrina (en lo sucesivo en el presente documento "GAPA-3").

Dichos tratamientos se usan solos o en combinación para abordar o prevenir varias plagas, enfermedades, deficiencias de nutrientes y para potenciar el crecimiento vegetal. Estos tratamientos de semillas pueden incluir fungicidas, insecticidas, inoculantes, reguladores del crecimiento vegetal, fertilizantes y potenciadores de fertilizantes. Actualmente, pueden usarse los siguientes fungicidas con las Formas polimórficas A y B del Compuesto 1 (divulgadas en el presente documento) (*R*)-flutriafol, (*R*)-hexaconazol, (*S*)-flutriafol, (*S*)-hexaconazol, 10,10'-oxibisfenoxarsina, 2-(tiocianometiltio)benzotiazol, 2,2-dibromo-3-nitrilopropionamida, 2,4,5-triclorofenol, 2,4-dimetilfenol, éster metílico del ácido 2,5-diclorobenzoico, 2,6-dicloro-N-((4-(trifluorometil)fenil)metil-benzamida, 24-epibrasinolida, 2-alifenol, 2-aminobutano, acetato de 2-metoxietilmercurio, cloruro de 2-metoxietilmercurio, 2-fenilfenol, 8-hidroxiquinolina, Acibenzolar-S-metilo, Aldimorf, Ametotradina, Amisulbrom, Acetato de amonio, Carbonato de amonio, Ampropilfós, Anilazina, Antracenilo, Asomato, Azaconazol, Azitiram, Azoxiestrobina, Polisulfuro de bario, Benalaxilo, Benalaxil-M, Benodanilo, Benomil, Benquinox, Bentalurón, Bentiavalicarb, Bentiavalicarb isopropilo, Cloruro de benzalconio, Benzamacril, Benzamacril isobutilo, Benzamorf, Ácido benzoico, Benzovindiflupir, Betoxazina, Binapacril, Bifenilo, Sulfato de bis(metilmercurio), Bismertiazol, Bis-triclorometil sulfona, Bitertanol, Bitionol, Bixafeno, Mezcla de Burdeos, Ácido bórico, Boscalid, Bromuconazol, Bronopol, Bupirimato, Butiobato, Carbonato de calcio, Cloruro de calcio, Cianamida de calcio, Hidróxido de calcio, Fosfato de calcio, Captafol, Captano, Carbamorf, Carbendazim, Carboxina, Carpropamid, Chinometionat, Clobentiazona, Cloraniformetano, Cloranil, Clordecona, Clorfenazol, Cloroneb, Clorotalonil, Cloroxilenol, Clorquinox, Clozolinato, Cis-propiconazol, Climbazol, Óxido de cobre (1), Abietato de cobre, bis(3-Fenilsalicilato) de cobre, Acetato de cobre II, Carbonato de cobre II, Cloruro de cobre II, Hidróxido de cobre II, Naftenato de cobre, Oxiclururo de cobre, Sulfato de cobre, COS-OGA, Cumetoxiestrobina, Cumoxiestrobina, Cufraneb, Cuprobam, Ciazofamid, Cicloheximida, Ciflufenamid,

Cimoxanil, Cipendazol, Ciproconazol, Ciprodinil, Ciprofuram, Dazomet, D-D, Debacarb, Decafentina, Ácido deshidroacético, Etilenbis(ditiocarbamato) de diamonio, Dibromocloropropano, Diclobentiazox, Diclofluanid, Diclona, Diclorofeno, Diclobutrazol, Diclocimet, Diclomezina, Diclorano, Cloruro de didecildimetilamonio, Dietofencarb, Difenoconazol, Difenzocuat, Metilsulfato de difenzocuat, Diflumetorim,

5 Dimetaclona, Dimetirimol, Dimetomorf, Disulfuro de dimetilo, Dimoxiestrobina, Diniconazol, Diniconazol-M, Dinobutón, Dinocap, Dinocón, Dinopentón, Dinosulfón, Difenilamina, Dipimetitrona, Dipiritiona, Tetrahidrato de octaborato de disodio, Fosfonato de disodio, Ditalimfós, Ditianón, DNOC, Dodemorf, Acetato de dodemorf, Dodina, Drazoxolón, Edifenfós, Enoxaestrobina, Epoxiconazol, Etaconazol, Etem, Etaboxam, Etirimol, Etoxiquina, Sulfuro de bisisotiocianato de etileno, Etilicina, Bromuro de etilmercurio,

10 Etridiazol, Famoxadona, Fenamidona, Fenaminosulf, Fenaminestrobina, Fenapanilo, Fenarimol, Fenbuconazol, Fenfuram, Fenhexamid, Fenitropano, Fenoxanil, Fempiclonil, Fempicoxamid, Fenpropidina, Fenpropimorf, Fempirazamina, Acetato de fentina, Cloruro de fentina, Hidróxido de fentina, Ferbam, Florilpicoxamid, Fluazinam, Flubeneteram, Flubenzimina, Fludioxonil, Flufenoxiestrobina, Flumorf, Fluopicolida, Fluopimomida, Fluopiram, Fluoroimida, Fluotrimazol, Fluoxapirolina, Fluoxaestrobina,

15 Fluquinconazol, Flusilazol, Flusulfamida, Flutianil, Flutolanil, Flutriafol, Fluxapiroxad, Folpet, Formaldehído, Fosetilo, Fosetil-aluminio, Fuberidazol, Furalaxilo, Furalaxil-M, Furametpir, Furconazol, Furconazol-cis, Furfural, Furmeciclox, Furiloxifeno, Gliotoxina, Glutaraldehído, Gliodina, Griseofulvina, Guazatina, Halacrinato, Hexaclorobenceno, Hexaclorofeno, Hexaconazol, Hexiltiofós, Huanjunzuo, Peróxido de hidrógeno, Himexazol, Imazalil, Imibenconazol, Iminoctadina, Triacetato de Iminoctadina, tris(Albesilato) de

20 Iminoctadina, Inezina, Ipconazol, Ipfentrifluconazol, Ipfluenoquina, Iprobenfós, Iprodiona, Iprovalicarb, Ácido isobutírico, Isofetamid, Isoflucipram, Isopamfós, Isoprotiolano, Isopirazam, Isotianil, Izopamfós, Kresoxim-metilo, Azufre de cal, Mancobre, Mancozeb, Mandeestrobina, Mandipropamid, Maneb, Mebenilo, Mecarbinzid, Mefentrifluconazol, Mepanipirim, Mepronil, Meptildinocap, Óxido mercúrico, Cloruro mercurioso, Metalaxilo, Metalaxil-M, Metam-potasio, Metam-sodio, Metazoxolón, Metconazol,

25 Metasulfocarb, Metfuroxam, Isotiocianato de metilo, Sulfuro de metilarénico, Bistiocianato de metileno, Metiram, Metominoestrobina, Metrafenona, Metsulfovax, Metiltetraprol, Anhídrido mucoclórico, Miclobutanil, Miclozolina, N-(3-cloro-2,6-dimetilfenil)-2-metoxi-N-(tetrahidr-2-oxo-3-furanil)acetamida, Nabam, bis(Dimetilditiocarbamato) de níquel, Niclosamida, Nitrotal isopropilo, Nuarimol, Octilina, Ofurace, Orisaestrobina, Oxadixilo, Oxatiapirolina, Oxazosulfilo, Oxina-cobre, Fumarato de oxpoconazol,

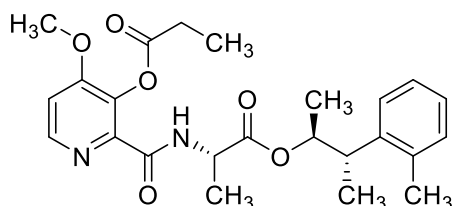
30 Oxicarboxina, Paclobutrazol, Aceite de parafina (C11-C25) (4a), Aceite de parafina (C11-C30) (4c), Aceite de parafina (C15-C30) (4b), Parinol, Penconazol, Pencicurón, Penflufeno, Pentaclorofenol, Pentiopirad, Ácido peroxiacético, Acetato fenil mercúrico, Cloruro de fenilmercurio, Nitrato de fenilmercurio, Fosdifeno, Ftalida, Picarbutrazox, Picoxiestrobina, Piperlina, Bicarbonato de potasio, Yoduro de potasio, Fosfonatos de potasio, Tiocianato de potasio, Probenazol, Procloraz, Procimidona, Propamidina, Propamocarb,

35 Clorhidrato de propamocarb, Propiconazol, Propineb, Ácido propiónico, Proquinazid, Protiocarb, Protioconazol, Pidiflumetofeno, Piracarbolid, Piracloestrobina, Pirametoestrobina, Piraoxiestrobina, Pirapropoina, Piraziflumid, Pirazofós, Piribencarb, Piridaclometilo, Piridinitril, Pirifenox, Pirimetanil, Pirimorf, Piriufenona, Pirisoxazol, Piroquilona, Quinofumelina, Quinoxifeno, Quintozeno, Saisentong, Sedaxano,

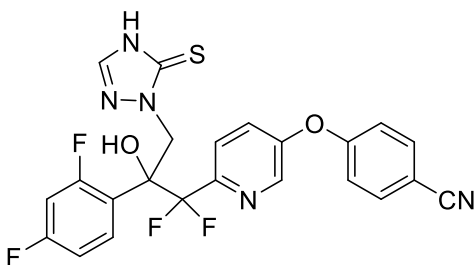
Siltiofam, Simeconazol, Arsenito de sodio, Carbonato de sodio, Hidrógenocarbonato de sodio, Hipoclorito de sodio, Pentahidrato de tetraborato de sodio, Espiropidión, Espiroxamina, Fluoruro de sulfurilo, Azufre, Tebuconazol, Tebufloquina, Tecloftalam, Tecnazeno, Tetraconazol, Tiabendazol, Ticiofeno, Tifluzamida, Tiomersal, Tiofanato, Tiofanato-metilo, Tioquinox, Tiram, Tiadinil, Tolclofós-metilo, Tolfenpirad, Tolprocarb, Tolilfluamid, Trans-propiconazol, Triadimefón, Triadimenol, Triamifós, Triazóxido, Óxido de tributilestaño, Triclamida, Triclopircarb, Triciclazol, Tridemorf, Trifloxiestrobina, Triflumizol, Triforina, Trioximetileno, Triticonazol, Urea, Valifenalato, Vinclozolina, Zarilamid, Borato de cinc, Óxido de cinc, Zineb, Ziram y Zoxamida, este grupo fungicida es en lo sucesivo en el presente documento "FGK-1".

Otro grupo preferido de fungicidas para su uso con las Formas polimórficas A y B del Compuesto 1 (divulgadas en el presente documento) en tratamientos de semillas es Azoxiestrobina, Benomil, Benzovindiflupir, Bixafeno, Carbendazim, Clorotalonil, Cimoxanil, Ciproconazol, Diclobentiazox, Difenoconazol, Etaboxam, Famoxadona, Fenbuconazol, Fluopiram, Fluindapir, Fludioxonil, Folpet, Inpirfluxam, Ipconazol, Ipfentrifluconazol, Isoflucipram, Mancozeb, Maneb, Mefentrifluconazol, Meptildinocap, Metalaxilo y Metalaxil-M (Mefenoxam), Oxatiapirolina, Penflufeno, Picoxiestrobina, Procloraz, Proquinazid, Protioconazol, Piracloestrobina, Quinoxifeno, Sedaxano, Tiabendazol, Tiram, Triciclazol y Trifloxiestrobina, este grupo fungicida es en lo sucesivo en el presente documento "FGK-2".

También se prefiere usar las siguientes dos moléculas fungicidas con las Formas polimórficas A y B del Compuesto 1 (divulgadas en el presente documento);



(4-metoxi-3-(propioniloxi)picolinoil)-L-alaninato de (2S,3S)-3-(o-tolil)butan-2-ilo en lo sucesivo en el presente documento "FGK-3"; y



4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(5-tioxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo.

en lo sucesivo en el presente documento "FGK-4".

FGK-3 se describe en el documento WO2019173665 como Número de Compuesto 278 y FGK-4 se describe en el documento WO2016187201, ejemplo 2.

El término "locus" significa un hábitat, criadero, planta, semilla, tierra, material o ambiente, en el que una plaga está creciendo, puede crecer o puede atravesar. Por ejemplo, un locus incluye, pero sin

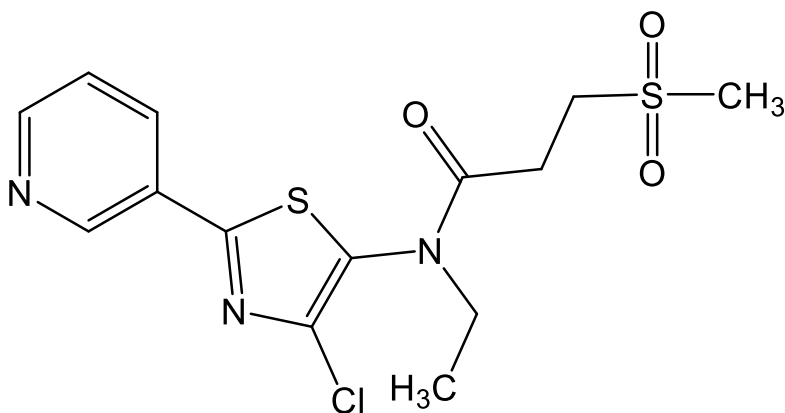
limitación, zonas donde se siembran cultivos, árboles, frutales, cereales, especies forrajeras, vides, pasto y/o plantas ornamentales; donde habitan animales domésticos; las superficies interiores o exteriores de edificios (tales como lugares donde se almacenan granos); dentro y alrededor de los materiales de construcción usados en edificios (tales como madera impregnada); y el suelo alrededor de edificios.

La expresión "Material MdA" significa un principio activo que tiene un modo de acción ("MdA") como se indica en la Clasificación por MdA del IRAC (siglas en inglés del Comité de Acción de Resistencia a Insecticidas) v. 10.3, que se encuentra en irac-online.org.

La expresión "cantidad eficaz como plaguicida" significa la cantidad de un plaguicida necesaria para conseguir un efecto observable sobre una plaga, por ejemplo, los efectos de necrosis, muerte, retardo, prevención, eliminación, destrucción o disminución de otro modo de la aparición y/o la actividad de una plaga en un locus. Este efecto puede ocurrir cuando se repelen poblaciones de plagas de un locus, se incapacitan plagas en, o alrededor de, un locus, y/o se exterminan plagas en, o alrededor de, un locus. Evidentemente, se puede producir una combinación de estos efectos. Generalmente, las poblaciones de plagas, la actividad o ambas se reducen deseablemente en más del cincuenta por ciento, preferentemente más del 90 por ciento y mucho más preferentemente más del 99 por ciento. En general, una cantidad eficaz como plaguicida, para fines agrícolas, es de aproximadamente 0.0001 gramos por hectárea a aproximadamente 5000 gramos por hectárea, preferentemente de aproximadamente 0.0001 gramos por hectárea a aproximadamente 500 gramos por hectárea, y es incluso más preferentemente de aproximadamente 0.0001 gramos por hectárea a aproximadamente 50 gramos por hectárea.

SUMARIO

En un aspecto, la presente divulgación proporciona una o más formas cristalinas de *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonil)propanamida (Compuesto 1) representada por la fórmula



En una realización, la una o más formas cristalinas de *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonil)propanamida.

En otra realización, la una o más formas cristalinas de *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonil)propanamida son formas polimórficas cristalinas anhidras y sin disolvente.

En otra realización, la una o más formas cristalinas son las Formas polimórficas cristalinas A y B (denominadas individualmente en el presente documento Forma polimórfica A y Forma polimórfica B) del Compuesto 1.

± 0.2 , 16.0 ± 0.2 , 17.4 ± 0.2 , 17.9 ± 0.2 , 18.2 ± 0.2 , 18.7 ± 0.2 , 18.9 ± 0.2 , 19.9 ± 0.2 , 20.3 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 , 23.9 ± 0.2 , 24.7 ± 0.2 , 25.3 ± 0.2 , 26.6 ± 0.2 , 28.1 ± 0.2 y 28.6 ± 0.2 .

En una realización adicional, la Forma polimórfica cristalina A del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) esencialmente iguales a los mostrados en la figuras 1 o la figura 2.

En una realización adicional, la Forma polimórfica cristalina A del Compuesto 1 tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) que comprende un pico endotérmico que tiene una temperatura máxima de aproximadamente 101.09°C y un calor de Fusión = 75.707 J/g o sustancialmente el mismo que el de la figura 4.

En una realización adicional, la Forma polimórfica cristalina A del Compuesto 1 tiene un espectro de Raman de baja frecuencia que comprende uno o más picos en los números de onda de aproximadamente 255 cm^{-1} , aproximadamente 441 cm^{-1} , aproximadamente 539 cm^{-1} , aproximadamente 778 cm^{-1} , aproximadamente 921 cm^{-1} , aproximadamente 991 cm^{-1} , aproximadamente 1048 cm^{-1} , aproximadamente 1123 cm^{-1} , aproximadamente 1191 cm^{-1} , aproximadamente 1526 cm^{-1} , aproximadamente 1569 cm^{-1} , aproximadamente 1588 cm^{-1} , aproximadamente 1701 cm^{-1} , aproximadamente 2949 cm^{-1} y aproximadamente 3053 cm^{-1} . En una realización adicional, la Forma polimórfica cristalina A del Compuesto 1 tiene un espectro de Raman de baja frecuencia que comprende picos en los números de onda esencialmente iguales a los mostrados en la figura 6.

En algunas realizaciones en relación con cualquiera de los patrones de difracción de rayos X de polvo para la Forma polimórfica cristalina A como se describe en el presente documento, la Forma polimórfica cristalina A comprende además un termograma (DSC) que comprende un pico endotérmico que tiene una temperatura máxima de aproximadamente 101.09°C y/o un espectro de Raman de baja frecuencia que comprende uno o más picos en los números de onda de aproximadamente 255 cm^{-1} , aproximadamente 441 cm^{-1} , aproximadamente 539 cm^{-1} , aproximadamente 778 cm^{-1} , aproximadamente 921 cm^{-1} , aproximadamente 991 cm^{-1} , aproximadamente 1048 cm^{-1} , aproximadamente 1123 cm^{-1} , aproximadamente 1191 cm^{-1} , aproximadamente 1526 cm^{-1} , aproximadamente 1569 cm^{-1} , aproximadamente 1588 cm^{-1} , aproximadamente 1701 cm^{-1} , aproximadamente 2949 cm^{-1} y aproximadamente 3053 cm^{-1} . En algunas realizaciones en relación con cualquiera de los patrones de difracción de rayos X de polvo para la Forma polimórfica cristalina A como se describe en el presente documento, la Forma polimórfica cristalina A comprende además un termograma de DSC sustancialmente igual al de la figura 4 y/o un espectro de Raman de baja frecuencia que comprende picos en los números de onda esencialmente iguales a los que se muestran en la figura 6.

En una realización adicional, la Forma polimórfica cristalina B del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende un pico en el ángulo de difracción (2θ) de 15.4 ± 0.2 . En una realización adicional, la Forma polimórfica cristalina B del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de 7.7 ± 0.2 y 15.4 ± 0.2 . En una realización adicional, la Forma polimórfica cristalina B del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de 7.7 ± 0.2 , 15.4 ± 0.2 y $20.2 \pm$

En una realización adicional, la Forma polimórfica cristalina B del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende un pico en el ángulo de difracción (2θ) de 15.4 ± 0.2 . En una realización adicional, la Forma polimórfica cristalina B del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de 7.7 ± 0.2 y 15.4 ± 0.2 . En una realización adicional, la Forma polimórfica cristalina B del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de 7.7 ± 0.2 , 15.4 ± 0.2 y 20.2 ± 0.2 . En una realización adicional, la Forma polimórfica cristalina B del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de 7.7 ± 0.2 , 15.4 ± 0.2 , 20.2 ± 0.2 y 24.1 ± 0.2 . En una realización adicional, la Forma polimórfica cristalina B del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de 7.7 ± 0.2 , 15.4 ± 0.2 , 16.7 ± 0.2 , 20.2 ± 0.2 y 24.1 ± 0.2 . En una realización adicional, la Forma polimórfica cristalina A del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de 7.7 ± 0.2 , 15.4 ± 0.2 , 16.7 ± 0.2 , 20.2 ± 0.2 , 24.1 ± 0.2 y 31.1 ± 0.2 . En una realización adicional, la Forma polimórfica cristalina B del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de 7.7 ± 0.2 , 15.4 ± 0.2 , 16.7 ± 0.2 , 20.2 ± 0.2 , 24.1 ± 0.2 , 26.1 ± 0.2 y 31.1 ± 0.2 . En una realización adicional, la Forma polimórfica cristalina B del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de 7.7 ± 0.2 , 15.4 ± 0.2 , 16.7 ± 0.2 , 17.5 ± 0.2 , 20.2 ± 0.2 , 24.1 ± 0.2 , 26.1 ± 0.2 y 31.1 ± 0.2 . En una realización adicional, la Forma polimórfica cristalina B del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de 7.7 ± 0.2 , 15.4

18.5 $\pm$ 0.2, 19.8 $\pm$ 0.2, 20.2 $\pm$ 0.2, 20.9 $\pm$ 0.2, 21.8 $\pm$ 0.2, 22.9 $\pm$ 0.2, 24.1 $\pm$ 0.2, 25.8 $\pm$ 0.2, 26.1 $\pm$ 0.2, 26.6 $\pm$ 0.2, 27.0 $\pm$ 0.2, 31.1 $\pm$ 0.2 y 33.4 $\pm$ 0.2.

En una realización adicional, la Forma polimórfica cristalina B del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2 θ) esencialmente iguales a los mostrados en la figura 3.

En una realización adicional, la Forma polimórfica cristalina B del Compuesto 1 tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende un pico endotérmico que tiene una temperatura máxima de aproximadamente 105.24 °C y un calor de Fusión = 92.879 J/g o sustancialmente el mismo que el de la figura 5.

En una realización adicional, la Forma polimórfica cristalina B del Compuesto 1 tiene un espectro de Raman de baja frecuencia que comprende uno o más picos en los números de onda de aproximadamente 266 cm⁻¹, aproximadamente 446 cm⁻¹, aproximadamente 546 cm⁻¹, aproximadamente 763 cm⁻¹, aproximadamente 987 cm⁻¹, aproximadamente 1044 cm⁻¹, aproximadamente 1137 cm⁻¹, aproximadamente 1187 cm⁻¹ y aproximadamente 1308 cm⁻¹, aproximadamente 1518 cm⁻¹, aproximadamente 1573 cm⁻¹, aproximadamente 1592 cm⁻¹, aproximadamente 1673 cm⁻¹, aproximadamente 2919 cm⁻¹ y aproximadamente 2937 cm⁻¹. En una realización adicional, la Forma polimórfica cristalina B del Compuesto 1 tiene un espectro de Raman de baja frecuencia que comprende picos en los números de onda esencialmente iguales a los mostrados en la figura 7.

En algunas realizaciones en relación con cualquiera de los patrones de difracción de rayos X de polvo para la Forma polimórfica cristalina B como se describe en el presente documento, la Forma polimórfica cristalina B comprende además un termograma (DSC) que comprende un pico endotérmico que tiene una temperatura máxima de aproximadamente 105.24 °C y/o un espectro de Raman de baja frecuencia que comprende uno o más picos en los números de onda de aproximadamente 266 cm⁻¹, aproximadamente 446 cm⁻¹, aproximadamente 546 cm⁻¹, aproximadamente 763 cm⁻¹, aproximadamente 987 cm⁻¹, aproximadamente 1044 cm⁻¹, aproximadamente 1137 cm⁻¹, aproximadamente 1187 cm⁻¹ y aproximadamente 1308 cm⁻¹, aproximadamente 1518 cm⁻¹, aproximadamente 1573 cm⁻¹, aproximadamente 1592 cm⁻¹, aproximadamente 1673 cm⁻¹, aproximadamente 2919 cm⁻¹ y aproximadamente 2937 cm⁻¹. En algunas realizaciones en relación con cualquiera de los patrones de difracción de rayos X de polvo para la Forma polimórfica cristalina B como se describe en el presente documento, la Forma polimórfica cristalina B comprende además un termograma de DSC sustancialmente igual al de la figura 5 y/o un espectro de Raman de baja frecuencia que comprende picos en los números de onda esencialmente iguales a los que se muestran en la figura 7.

La presente divulgación proporciona además una composición que comprende una o más Formas polimórficas A y B del Compuesto 1.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un proceso para controlar una plaga, comprendiendo dicho proceso aplicar a un lugar, una cantidad eficaz como plaguicida de una o más Formas polimórficas A y B de *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonil)propanamida, como se describe en el presente documento, o una composición que comprende una o más Formas polimórficas A y B de *N*-[4-

cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-N-etil-3-(metilsulfonil)propanamida, como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones de este aspecto, dicha plaga se selecciona del grupo que consiste en hormigas, áfidos, chinches, escarabajos, tisanuros, orugas, cucarachas, grillos, tijeretas, pulgas, moscas, saltamontes, larvas, saltahojas, piojos, langostas, gusanos, ácaros, nemátodos, fulgoromorfos, psílidos, moscas de la sierra, insectos escama, lepidismas, babosas, caracoles, arañas, colémbolos, chinches hediondas, sínfilos, termitas, trips, garrapatas, avispas, moscas blancas y gusanos alambre. En algunas realizaciones, dicha plaga es una plaga que se alimenta de savia o una plaga masticadora.

En algunas realizaciones, dicha plaga es del Orden Hemiptera, Thysanoptera, Lepidoptera y similares.

En algunas realizaciones de este aspecto, dicha plaga se selecciona del grupo que consiste en *Adelges* spp., *Aulacaspis* spp., *Aphrophora* spp., *Aphis* spp., *Bemisia* spp., *Ceroplastes* spp., *Chionaspis* spp., *Chrysomphalus* spp., *Coccus* spp., *Empoasca* spp., *Euschistus* spp., *Lepidosaphes* spp., *Lagynotomus* spp., *Lygus* spp., *Macrosiphum* spp., *Nephotettix* spp., *Nezara* spp., *Nilaparvata* spp., *Philaenus* spp., *Phytocoris* spp., *Piezodorus* spp., *Planococcus* spp., *Pseudococcus* spp., *Rhopalosiphum* spp., *Saissetia* spp., *Therioaphis* spp., *Toumeyella* spp., *Toxoptera* spp., *Trialeurodes* spp., *Triatoma* spp., y *Unaspis* spp.

En algunas realizaciones de este aspecto, la plaga se selecciona del grupo que consiste en *Acrosternum* *hilare*, *Acyrtosiphon* *pisum*, *Aleyrodes* *proletella*, *Aleurodicus* *dispersus*, *Aleurothrixus* *floccosus*, *Amrasca* *biguttula* *biguttula*, *Aonidiella* *aurantii*, *Aphis* *fabae*, *Aphis* *gossypii*, *Aphis* *glycines*, *Aphis* *pomi*, *Aulacorthum* *solani*, *Bactericera* *cockerelli*, *Bagrada* *hilaris*, *Bemisia* *argentifolii*, *Bemisia* *tabaci*, *Blissus* *leucopterus*, *Boisea* *trivittata*, *Brachycorynella* *asparagi*, *Brevennia* *rehi*, *Brevicoryne* *brassicae*, *Cacopsylla* *pyri*, *Cacopsylla* *pyricola*, *Calocoris* *norvegicus*, *Ceroplastes* *rubens*, *Cimex* *hemipterus*, *Cimex* *lectularius*, *Coccus* *pseudomagnoliarum*, *Dagbertus* *fasciatus*, *Dichelops* *furcatus*, *Diuraphis* *noxia*, *Diaphorina* *citri*, *Dysaphis* *plantaginea*, *Dysdercus* *suturellus*, *Edessa* *meditabunda*, *Empoasca* *vitis*, *Eriosoma* *lanigerum*, *Erythroneura* *elegantula*, *Eurygaster* *maura*, *Euschistus* *conspersus*, *Euschistus* *heros*, *Euschistus* *servus*, *Halyomorpha* *halys*, *Helopeltis* *antonii*, *Hyalopterus* *pruni*, *Helopeltis* *antonii*, *Helopeltis* *theivora*, *Icerya* *purchasi*, *Idioscopus* *nitidulus*, *Jacobiasca* *formosana*, *Laodelphax* *striatellus*, *Lecanium* *corni*, *Leptocoris* *oratorius*, *Leptocoris* *varicornis*, *Lygus* *hesperus*, *Maconellicoccus* *hirsutus*, *Macrosiphum* *euphorbiae*, *Macrosiphum* *granarium*, *Macrosiphum* *rosae*, *Macrostes* *quadrilineatus*, *Mahanarva* *frimbiolata*, *Megacocta* *cribraria*, *Metopolophium* *dirhodum*, *Mictis* *longicornis*, *Myzus* *persicae*, *Nasonovia* *ribisnigri*, *Nephotettix* *cincticeps*, *Neurocolpus* *longirostris*, *Nezara* *viridula*, *Nilaparvata* *lugens*, *Paracoccus* *marginatus*, *Paratrioza* *cockerelli*, *Parlatoria* *pergandii*, *Parlatoria* *ziziphi*, *Peregrinus* *maidis*, *Phylloxera* *vitifoliae*, *Physokermes* *piceae*, *Phytocoris* *californicus*, *Phytocoris* *relativus*, *Piezodorus* *guilidini*, *Planococcus* *citri*, *Planococcus* *ficus*, *Poecilocapsus* *lineatus*, *Psallus* *vaccinicola*, *Pseudacysta* *perseeae*, *Pseudococcus* *brevipes*, *Quadraspidotus* *perniciosus*, *Rhopalosiphum* *maidis*, *Rhopalosiphum* *padi*, *Saissetia* *oleae*, *Scaptocoris* *castanea*, *Schizaphis* *graminum*, *Sitobion* *avenae*, *Sogatella* *furcifera*, *Trialeurodes* *vaporariorum*, *Trialeurodes* *abutiloneus*, *Unaspis* *yanonensis*, y *Zulia* *enterreriana*.

En algunas realizaciones de este aspecto, dicha plaga se selecciona del grupo que consiste en *Caliothrips* spp., *Frankliniella* spp., *Scirtothrips* spp. y *Thrips* spp.

En algunas realizaciones de este aspecto, dicha plaga se selecciona del grupo que consiste en *Caliothrips phaseoli*, *Frankliniella bispinosa*, *Frankliniella fusca*, *Frankliniella occidentalis*, *Frankliniella schultzei*, *Frankliniella tritici*, *Frankliniella williamsi*, *Heliothrips haemorrhoidalis*, *Rhipiphorothrips cruentatus*, *Scirtothrips citri*, *Scirtothrips dorsalis*, *Taeniothrips rhopalantennalis*, *Thrips hawaiiensis*, *Thrips nigropilosus*, *Thrips orientalis*, *Thrips palmi*, y *Thrips tabaci*.

En algunas realizaciones de este aspecto, dicha plaga se selecciona del grupo que consiste en *Adoxophyes* spp., *Agrotis* spp., *Argyrotaenia* spp., *Cacoecia* spp., *Caloptilia* spp., *Chilo* spp., *Chrysodeixis* spp., *Colias* spp., *Crambus* spp., *Diaphania* spp., *Diatraea* spp., *Earias* spp., *Ephestia* spp., *Epimecis* spp., *Feltia* spp., *Gortyna* spp., *Helicoverpa* spp., *Heliothis* spp., *Indarbela* spp., *Lithocolletis* spp., *Loxagrotis* spp., *Malacosoma* spp., *Nemapogon* spp., *Peridroma* spp., *Phyllonorycter* spp., *Pseudaletia* spp., *Plutella* spp., *Sesamia* spp., *Spodoptera* spp., *Synanthedon* spp., y *Yponomeuta* spp.

En algunas realizaciones de este aspecto, dicha plaga se selecciona del grupo que consiste en *Achaea janata*, *Adoxophyes orana*, *Agrotis ipsilon*, *Alabama argillacea*, *Amorbia cuneana*, *Amyelois transitella*, *Anacamptodes defectaria*, *Anarsia lineatella*, *Anomis sabulifera*, *Anticarsia gemmatalis*, *Archips argyrospila*, *Archips rosana*, *Argyrotaenia citrana*, *Autographa gamma*, *Bonagota cranaodes*, *Borbo cinnara*, *Bucculatrix thurberiella*, *Capua reticulana*, *Carposina niponensis*, *Chlumetia transversa*, *Choristoneura rosaceana*, *Cnaphalocrocis medinalis*, *Conopomorpha cramerella*, *Corcyra cephalonica*, *Cossus cossus*, *Cydia caryana*, *Cydia funebrana*, *Cydia molesta*, *Cydia nigricana*, *Cydia pomonella*, *Darna diducta*, *Diaphania nitidalis*, *Diatraea saccharalis*, *Diatraea grandiosella*, *Earias insulana*, *Earias vittella*, *Ecdytolopha aurantianum*, *Elasmopalpus lignosellus*, *Ephestia cautella*, *Ephestia elutella*, *Ephestia kuehniella*, *Epinotia aporema*, *Epiphyas postvittana*, *Erionota thrax*, *Estigmene acrea*, *Eupoecilia ambiguella*, *Euxoa auxiliaris*, *Galleria mellonella*, *Grapholita molesta*, *Hedylepta indicata*, *Helicoverpa armigera*, *Helicoverpa zea*, *Heliothis virescens*, *Hellula undalis*, *Keiferia lycopersicella*, *Leucinodes orbonalis*, *Leucoptera coffeella*, *Leucoptera malifoliella*, *Lobesia botrana*, *Loxagrotis albicosta*, *Lymantria dispar*, *Lyonetia clerkella*, *Mahasena corbetti*, *Mamestra brassicae*, *Manduca sexta*, *Maruca testulalis*, *Metisa plana*, *Mythimna unipuncta*, *Neoleucinodes elegantalis*, *Nymphula depunctalis*, *Operophtera brumata*, *Ostrinia nubilalis*, *Oxydia vesulia*, *Pandemis cerasana*, *Pandemis heparana*, *Papilio demodocus*, *Pectinophora gossypiella*, *Peridroma saucia*, *Perileucoptera coffeella*, *Phthorimaea operculella*, *Phyllocnistis citrella*, *Phyllonorycter blancardella*, *Pieris rapae*, *Plathypena scabra*, *Platynota idaeusalis*, *Plodia interpunctella*, *Plutella xylostella*, *Polychrosis viteana*, *Prays endocarpa*, *Prays oleae*, *Pseudaletia unipuncta*, *Pseudoplusia includens*, *Rachiplusia nu*, *Scirpophaga incertulas*, *Sesamia inferens*, *Sesamia nonagrioides*, *Setora nitens*, *Sitotroga cerealella*, *Sparganothis pilleriana*, *Spodoptera exigua*, *Spodoptera frugiperda*, *Spodoptera eridania*, *Thecla basilides*, *Tinea pellionella*, *Tineola bisselliella*, *Trichoplusia ni*, *Tuta absoluta*, *Zeuzera coffeae*, y *Zeuzera pyrina*.

Se ha descubierto inesperadamente que las Formas polimórficas cristalinas A y B (denominadas individualmente en el presente documento como Forma polimórfica A y Forma polimórfica B) del

Compuesto 1 descrito en el presente documento afectan el comportamiento de la mosca blanca adulta del boniato, *B. tabaci*, los nervios y los músculos actúan de manera coherente con los insecticidas que afectan a los órganos cordotonaes descritos anteriormente en el presente documento. En comparaciones directas con la forma no cristalina conocida anteriormente del Compuesto 1 (un aceite amorfo), se descubrió inesperadamente que las Formas polimórficas cristalinas A y B (denominadas individualmente en el presente documento Forma polimórfica A y Forma polimórfica B) del Compuesto 1 descrito en el presente documento indujo sorprendentemente una desactivación significativamente mayor de insectos, lo que se ha demostrado en estudios previos de insecticidas anteriores que afectan a los órganos cordotonaes con respecto a la mortalidad.

Serán evidentes realizaciones, características y ventajas adicionales de la divulgación a partir de la siguiente descripción detallada y a través de la puesta en práctica de la divulgación. Los compuestos de la presente divulgación pueden describirse como realizaciones en cualquiera de las siguientes cláusulas enumeradas. Se entenderá que cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento puede usarse en relación con cualquier otra realización descrita en el presente documento en la medida en que las realizaciones no se contradigan entre sí.

1. Una forma cristalina de *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonil)propanamida.

2. La forma cristalina de la realización 1, en donde la forma cristalina es una forma polimórfica cristalina de *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonil)propanamida.

3. El polimorfo cristalino de la realización 1 o 2, en donde la forma cristalina es anhidra o sin disolvente.

4. Una Forma polimórfica cristalina A de *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonil)propanamida que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende un pico en el ángulo de difracción (2θ) de 20.3 ± 0.2 .

5. La forma polimórfica cristalina de la realización 4, en donde la forma polimórfica cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende un pico en el ángulo de difracción (2θ) de 17.4 ± 0.2 y 20.3 ± 0.2 .

6. La forma polimórfica cristalina de la realización 4 o 5, en donde la forma polimórfica cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de 17.4 ± 0.2 , 19.9 ± 0.2 y 20.3 ± 0.2 .

7. La forma polimórfica cristalina de una cualquiera de las realizaciones 4 a 6, en donde la forma polimórfica cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de 10.6 ± 0.2 , 17.4 ± 0.2 , 19.9 ± 0.2 y 20.3 ± 0.2 .

8. La forma polimórfica cristalina de una cualquiera de las realizaciones 4 a 7, en donde la forma polimórfica cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de 10.6 ± 0.2 , 17.4 ± 0.2 , 18.2 ± 0.2 , 19.9 ± 0.2 y 20.3 ± 0.2 .

9. La forma polimórfica cristalina de una cualquiera de las realizaciones 4 a 8, en donde la forma polimórfica cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de 10.6 ± 0.2 , 17.4 ± 0.2 , 18.2 ± 0.2 , 18.7 ± 0.7 , 19.9 ± 0.2 y 20.3 ± 0.2 .

10. La forma polimórfica cristalina de una cualquiera de las realizaciones 4 a 9, en donde la forma polimórfica cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de 10.6 ± 0.2 , 16.0 ± 0.2 , 17.4 ± 0.2 , 18.2 ± 0.2 , 18.7 ± 0.7 , 19.9 ± 0.2 y 20.3 ± 0.2 .

11. La forma polimórfica cristalina de una cualquiera de las realizaciones 4 a 10, en donde la forma polimórfica cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de 10.1 ± 0.2 , 10.6 ± 0.2 , 16.0 ± 0.2 , 17.4 ± 0.2 , 18.2 ± 0.2 , 18.7 ± 0.7 , 19.9 ± 0.2 y 20.3 ± 0.2 .

12. La forma polimórfica cristalina de una cualquiera de las realizaciones 4 a 11, en donde la forma polimórfica cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de 10.1 ± 0.2 , 10.6 ± 0.2 , 16.0 ± 0.2 , 17.4 ± 0.2 , 18.2 ± 0.2 , 18.7 ± 0.7 , 18.9 ± 0.2 , 19.9 ± 0.2 y 20.3 ± 0.2 .

13. La forma polimórfica cristalina de una cualquiera de las realizaciones 4 a 12, en donde la forma polimórfica cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de 10.0 ± 0.2 , 10.1 ± 0.2 , 10.6 ± 0.2 , 16.0 ± 0.2 , 17.4 ± 0.2 , 18.2 ± 0.2 , 18.7 ± 0.7 , 18.9 ± 0.2 , 19.9 ± 0.2 y 20.3 ± 0.2 .

14. La forma polimórfica cristalina de una cualquiera de las realizaciones 4 a 13, en donde la forma polimórfica cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos esencialmente iguales a los mostrados en la figura 1 o la figura 2.

15. La forma polimórfica cristalina de una cualquiera de las realizaciones 4 a 14, en donde la forma polimórfica cristalina tiene un termograma de DSC que comprende un pico endotérmico que tiene una temperatura máxima a aproximadamente 101.09°C .

16. La forma polimórfica cristalina de una cualquiera de las realizaciones 4 a 15, que tiene un termograma de DSC sustancialmente igual al de la figura 4.

17. La forma polimórfica cristalina de una cualquiera de las realizaciones 4 a 16, que tiene un espectro de Raman que comprende uno o más picos en los números de onda de aproximadamente 255 cm^{-1} , aproximadamente 441 cm^{-1} , aproximadamente 539 cm^{-1} , aproximadamente 778 cm^{-1} , aproximadamente 921 cm^{-1} , aproximadamente 991 cm^{-1} , aproximadamente 1048 cm^{-1} , aproximadamente 1123 cm^{-1} , aproximadamente 1191 cm^{-1} , aproximadamente 1526 cm^{-1} , aproximadamente 1569 cm^{-1} , aproximadamente 1588 cm^{-1} , aproximadamente 1701 cm^{-1} , aproximadamente 2949 cm^{-1} y aproximadamente 3053 cm^{-1} .

18. La forma polimórfica cristalina de una cualquiera de las realizaciones 4 a 17, que tiene un espectro de Raman de baja frecuencia que comprende picos en los números de onda esencialmente iguales a los mostrados en la figura 6.

19. Una Forma polimórfica cristalina B de *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonil)propanamida que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende un pico en el ángulo de difracción (2θ) de 15.4 ± 0.2 .

20. La forma polimórfica cristalina de la realización 19, en donde la forma polimórfica cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de 7.7 ± 0.2 y 15.4 ± 0.2 .

21. La forma polimórfica cristalina de la realización 19 o 20, en donde la forma polimórfica cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de 7.7 ± 0.2 , 15.4 ± 0.2 y 20.2 ± 0.2 .

22. La forma polimórfica cristalina de una cualquiera de las realizaciones 19 a 21, en donde la forma polimórfica cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de 7.7 ± 0.2 , 15.4 ± 0.2 , 16.7 ± 0.2 y 20.2 ± 0.2 .

23. La forma polimórfica cristalina de una cualquiera de las realizaciones 19 a 22, en donde la forma polimórfica cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de 7.7 ± 0.2 , 15.4 ± 0.2 , 16.7 ± 0.2 , 17.5 ± 0.2 y 20.2 ± 0.2 .

24. La forma polimórfica cristalina de una cualquiera de las realizaciones 19 a 23, en donde la forma polimórfica cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de 7.7 ± 0.2 , 15.4 ± 0.2 , 16.7 ± 0.2 , 17.5 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 y 20.2 ± 0.2 .

25. La forma polimórfica cristalina de una cualquiera de las realizaciones 19 a 24, en donde la forma polimórfica cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de 7.7 ± 0.2 , 15.4 ± 0.2 , 16.6 ± 0.2 , 16.7 ± 0.2 , 17.5 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 y 20.2 ± 0.2 .

26. La forma polimórfica cristalina de una cualquiera de las realizaciones 19 a 25, en donde la forma polimórfica cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de 7.7 ± 0.2 , 15.0 ± 0.2 , 15.4 ± 0.2 , 16.6 ± 0.2 , 16.7 ± 0.2 , 17.5 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 y 20.2 ± 0.2 .

27. La forma polimórfica cristalina de una cualquiera de las realizaciones 19 a 26, en donde la forma polimórfica cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de 7.7 ± 0.2 , 15.0 ± 0.2 , 15.4 ± 0.2 , 16.6 ± 0.2 , 16.7 ± 0.2 , 17.3 ± 0.2 , 17.5 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 y 20.2 ± 0.2 .

28. La forma polimórfica cristalina de una cualquiera de las realizaciones 19 a 27, en donde la forma polimórfica cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en los ángulos de difracción (2θ) de 7.7 ± 0.2 , 15.0 ± 0.2 , 15.4 ± 0.2 , 16.6 ± 0.2 , 16.7 ± 0.2 , 17.3 ± 0.2 , 17.5 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 19.8 ± 0.2 y 20.2 ± 0.2 .

29. La forma polimórfica cristalina de una cualquiera de las realizaciones 19 a 28, en donde la forma polimórfica cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos esencialmente iguales a los mostrados en la figura 3.

30. La forma polimórfica cristalina de una cualquiera de las realizaciones 19 a 29, en donde la forma polimórfica cristalina tiene un termograma de DSC que comprende un pico endotérmico que tiene una temperatura máxima a aproximadamente 105.24 °C.

5 31. La forma polimórfica cristalina de una cualquiera de las realizaciones 19 a 30, que tiene un termograma de DSC sustancialmente igual al de la figura 5.

32. La forma polimórfica cristalina de una cualquiera de las realizaciones 19 a 31, que tiene un espectro de Raman que comprende uno o más picos en los números de onda de aproximadamente 266 cm⁻¹, aproximadamente 446 cm⁻¹, aproximadamente 546 cm⁻¹, aproximadamente 763 cm⁻¹, aproximadamente 987 cm⁻¹, aproximadamente 1044 cm⁻¹, aproximadamente 1137 cm⁻¹,
10 aproximadamente 1187 cm⁻¹ y aproximadamente 1308 cm⁻¹, aproximadamente 1518 cm⁻¹, aproximadamente 1573 cm⁻¹ aproximadamente 1592 cm⁻¹ aproximadamente 1673 cm⁻¹, aproximadamente 2919 cm⁻¹ y aproximadamente 2937 cm⁻¹.

15 33. La forma polimórfica cristalina de una cualquiera de las realizaciones 19 a 32, que tiene un espectro de Raman de baja frecuencia que comprende picos en los números de onda esencialmente iguales a los mostrados en la figura 7.

34. Una composición que comprende la forma cristalina de acuerdo con la realización 1 o la forma polimórfica cristalina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 2 a 33.

20 35. Un proceso para controlar una plaga, comprendiendo dicho proceso aplicar a un locus una cantidad eficaz como plaguicida de una forma cristalina de acuerdo con la realización 1, una forma polimórfica cristalina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 2 a 33, o una composición de acuerdo con la realización 34.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

25 La figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma cristalina de *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonil)propanamida (sin disolvente y anhidra), Forma polimórfica A, como se prepara en el Ejemplo 1.

La figura 2 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma cristalina de *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonil)propanamida (sin disolvente y anhidra), Forma polimórfica A, como se prepara en el Ejemplo 2.

30 La figura 3 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma cristalina de *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonil)propanamida (sin disolvente y anhidra), Forma polimórfica B, como se prepara en el Ejemplo 5.

La figura 4 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina de *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonil)propanamida (sin disolvente y anhidra), Forma polimórfica A.

35 La figura 5 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina de *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonil)propanamida (sin disolvente y anhidra), Forma polimórfica B.

La figura 6 muestra un espectro de Raman de la forma cristalina de *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonil)propanamida (sin disolvente y anhidra), Forma polimórfica A.

La figura 7 muestra un espectro de Raman de la forma cristalina de *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonil)propanamida (sin disolvente y anhidra), Forma polimórfica B.

5 La figura 8 es un gráfico que muestra el tratamiento de control de un experimento de desactivación que registra el porcentaje de adultos de *B. tabaci* por encima de la línea de 2 cm en los viales de control de blanco de disolvente de acetona a lo largo del tiempo.

La figura 9 es un gráfico que muestra los resultados de un experimento de desactivación en el que se colocaron moscas blancas adultas, *B. tabaci*, en viales pretratados con 25 g/ha de Compuesto 1, forma polimórfica B o Compuesto 1, aceite amorfo no cristalino, cada uno de disolvente de acetona, y registra el porcentaje de adultos de *B. tabaci* por encima de la línea de 2 cm a lo largo del tiempo en viales de polimorfo B (●) o viales de aceite amorfo no cristalino (■).

10

La figura 10 es un gráfico que muestra los resultados de un experimento de desactivación en el que se colocaron moscas blancas adultas, *B. tabaci*, en viales pretratados con 2.5 g/ha de Compuesto 1, forma polimórfica B o Compuesto 1, aceite amorfo no cristalino, cada uno de disolvente de acetona, y registra el porcentaje de adultos de *B. tabaci* por encima de la línea de 2 cm a lo largo del tiempo en viales de polimorfo B (●) o viales de aceite amorfo no cristalino (■).

15

La figura 11 es un gráfico que muestra el tratamiento de control de un experimento de desactivación que registra el porcentaje de adultos de *B. tabaci* por encima de la línea de 2 cm en los viales de control de blanco de disolvente de hexano a lo largo del tiempo.

20

La figura 12 es un gráfico que muestra los resultados de un experimento de desactivación en el que se colocaron moscas blancas adultas, *B. tabaci*, en viales pretratados con 25 g/ha de Compuesto 1, forma polimórfica A, Compuesto 1, forma polimórfica B, o Compuesto 1, aceite amorfo no cristalino, cada uno de suspensión antidisolvente de hexano, y registra el porcentaje de adultos de *B. tabaci* por encima de la línea de 2 cm a lo largo del tiempo en viales de polimorfo A (♦), viales de polimorfo B (●) o viales de aceite amorfo no cristalino (■).

25

La figura 13 es un gráfico que muestra los resultados de un experimento de desactivación en el que se colocaron moscas blancas adultas, *B. tabaci*, en viales pretratados con 2.5 g/ha de Compuesto 1, forma polimórfica A, Compuesto 1, forma polimórfica B, o Compuesto 1, aceite amorfo no cristalino, cada uno de suspensión antidisolvente de hexano, y registra el porcentaje de adultos de *B. tabaci* por encima de la línea de 2 cm a lo largo del tiempo en viales de polimorfo A (♦), viales de polimorfo B (●) o viales de aceite amorfo no cristalino (■).

30

La figura 14 es un gráfico que muestra los resultados de un experimento de desactivación en el que se colocaron moscas blancas adultas, *B. tabaci*, en viales pretratados con 0.25 g/ha de Compuesto 1, forma polimórfica A, Compuesto 1, forma polimórfica B, o Compuesto 1, aceite amorfo no cristalino, cada uno de suspensión antidisolvente de hexano, y registra el porcentaje de adultos de *B. tabaci* por encima de la línea de 2 cm a lo largo del tiempo en viales de polimorfo A (♦), viales de polimorfo B (●) o viales de aceite amorfo no cristalino (■).

35

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Antes de que se describa con más detalle la presente divulgación, debe entenderse que esta divulgación no se limita a las realizaciones particulares descritas, ya que, por supuesto, pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en el presente documento tiene únicamente el fin de describir realizaciones particulares y no pretende ser limitante, puesto que el alcance de la presente divulgación estará limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente el experto en la técnica a la que pertenece esta divulgación. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones a las que se hace referencia en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad. Si una definición establecida en esta sección es contraria o incompatible con una definición establecida en una patente, solicitud u otra publicación que se incorpore en el presente documento como referencia, la definición establecida en esta sección prevalecerá sobre la definición incorporada en el presente documento por referencia.

Como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "uno/a" y "el/la" incluyen los referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Además, debe observarse que las reivindicaciones pueden redactarse para excluir cualquier elemento opcional. Como tal, esta declaración está destinada a servir como base antecedente para el uso de terminología exclusiva como "únicamente", "solo" y similares en relación con la recitación de elementos de reclamación o el uso de una limitación "negativa".

Las formas polimórficas del Compuesto 1 y los procesos para preparar el Compuesto 1 se describen en detalle a continuación. En algunas realizaciones, la forma amorfa del Compuesto 1 se puede preparar de acuerdo con los métodos descritos en la Publicación de Patente Internacional N.º WO 2010/139497 A1 y la Patente de Estados Unidos N.º 8,350,044, que se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Una forma física única de *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonil)propanamida, Forma polimórfica A, se ha preparado de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento. El patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) de la Forma polimórfica A se muestra en la figura 1, con los datos en forma de tabla correspondientes que se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

2theta (grados)	Espaciado d (Å)	Altura máxima relativa	Intensidad cualitativa
10.18	8.6823	348.6	m
10.62	8.3236	649.5	s
13.24	6.6818	56.2	vw
15.98	5.5417	331.4	m

5	16.68	5.3107	134.5	w
	17.48	5.0694	686.4	s
	17.92	4.9459	262	m
	18.2	4.8704	378.7	m
	18.7	4.7413	396.1	m
10	18.96	4.6769	203.9	w
	19.96	4.4448	746.3	vs
	20.36	4.3583	1000	vs
	21.08	4.2111	246.9	w
	21.74	4.0847	190.2	w
15	22.86	3.8871	189	w
	23.14	3.8406	141.3	w
	23.96	3.711	268.8	m
	24.72	3.5986	765.1	vs
	25.34	3.512	450	m
20	25.74	3.4583	99.4	vw
	26.7	3.3361	598.7	s
	28.16	3.1664	390.1	m
	28.74	3.1038	265.7	m
	32.16	2.7811	138.1	w
	32.98	2.7138	97.9	vw

* S = fuerte (> 50 % de intensidad relativa), M = medio (20-50 % de intensidad relativa), W = débil (<20 % de intensidad relativa)

En algunas realizaciones, la Forma polimórfica cristalina A del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos en los ángulos de difracción (2θ) de 10.2 ± 0.2 , 10.6 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 16.0 ± 0.2 , 16.7 ± 0.2 , 17.5 ± 0.2 , 17.9 ± 0.2 , 18.2 ± 0.2 , 18.7 ± 0.2 , 19.0 ± 0.2 , 20.0 ± 0.2 , 20.4 ± 0.2 , 21.1 ± 0.2 , 21.7 ± 0.2 , 22.8 ± 0.2 , 23.1 ± 0.2 , 24.0 ± 0.2 , 24.7 ± 0.2 , 25.3 ± 0.2 , 25.7 ± 0.2 , 26.7 ± 0.2 , 28.2 ± 0.2 , 28.7 ± 0.2 , 32.2 ± 0.2 , y 33.0 ± 0.2 . En algunas realizaciones, la Forma polimórfica cristalina A del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos en los ángulos de difracción (2θ) de 10.2 ± 0.1 , 10.6 ± 0.1 , 13.2 ± 0.1 , 16.0 ± 0.1 , 16.7 ± 0.1 , 17.5 ± 0.1 , 17.9 ± 0.1 , 18.2 ± 0.1 , 18.7 ± 0.1 , 19.0 ± 0.1 , 20.0 ± 0.1 , 20.4 ± 0.1 , 21.1 ± 0.1 , 21.7 ± 0.1 , 22.8 ± 0.1 , 23.1 ± 0.1 , 24.0 ± 0.1 , 24.7 ± 0.1 , 25.3 ± 0.1 , 25.7 ± 0.1 , 26.7 ± 0.1 , 28.2 ± 0.1 , 28.7 ± 0.1 , 32.2 ± 0.1 , y 33.0 ± 0.1 . En algunas realizaciones, la Forma polimórfica cristalina A del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende una combinación de dos o más picos en los ángulos de difracción (2θ) como se proporciona en las realizaciones anteriores. Se apreciará que los ángulos de difracción (2θ) proporcionados en la Tabla 1 están dentro del error experimental de los valores proporcionados anteriormente y también mencionados en la presente divulgación.

En algunas realizaciones, la misma forma física de *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonil)propanamida, como se muestra en la figura 1 y en la Tabla 1, Forma polimórfica A, se ha preparado de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento, en donde el material se puede preparar con mayor pureza usando técnicas de recristalización, como se describe en el presente documento, tal como el uso de cristales de siembra de la Forma polimórfica A, múltiples métodos de cristalización/recristalización y similares. Un experto en la técnica apreciará que el uso de dichas técnicas para proporcionar material cristalino de mayor pureza puede proporcionar una mayor resolución en el análisis de difracción de rayos X de polvo (PXRD). El patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) de la Forma polimórfica A usando dichas técnicas para obtener un material de mayor pureza y, por lo tanto, un análisis de difracción de rayos X de polvo (PXRD) de mayor calidad, como se muestra en la figura 2, con los datos en forma de tabla correspondientes que se muestran en la Tabla 2. Un experto en la técnica apreciará que los datos de PXRD mostrados en la Tabla 2 están dentro del error experimental de los datos proporcionados en la Tabla 1, y que el patrón de PXRD de mayor resolución mostrado en la figura 2 proporcionó una capacidad potenciada de identificar picos estrechamente espaciados en el patrón de PXRD que no eran visibles anteriormente en el patrón de PXRD mostrado en la figura 1.

Tabla 2

2theta (grados)	Espaciado d (Å)	Altura máxima relativa	Intensidad cualitativa
9.94	8.8988	260.9	m
10.12	8.7337	353.9	m
10.6	8.3392	726.5	s
10.86	8.1469	228.2	w
13.15	6.7329	121	w
15.6	5.6758	121.1	w
15.94	5.5555	365.7	m
16.62	5.3297	191.1	w
17.42	5.0867	777.7	s
17.86	4.9665	256.2	m
18.16	4.8811	529.1	s
18.66	4.7514	393.9	m
18.9	4.6916	279.3	m
19.9	4.458	739	m
20.32	4.3668	1000	vs
21.04	4.219	309.3	m
21.3	4.1715	149	w
21.68	4.0959	195.3	w
21.78	4.0807	169.7	w

5	22.8	3.8971	223.9	w
	23.08	3.8505	219.7	w
	23.28	3.821	118.6	w
	23.92	3.7171	277.1	m
	24.66	3.6072	943.3	vs
10	25.28	3.5202	478	m
	25.72	3.4609	175.6	w
	26.16	3.4037	165.8	w
	26.64	3.3435	749.4	vs
	28.1	3.173	516.8	s
15	28.64	3.1144	294.4	m
	28.84	3.0932	147.3	w
	32.1	2.7861	226.4	w
	32.9	2.7202	201.6	w

* S = fuerte (> 50 % de intensidad relativa), M = medio (20-50 % de intensidad relativa), W = débil (<20 % de intensidad relativa)

En algunas realizaciones, la Forma polimórfica cristalina A del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos en los ángulos de difracción (2θ) de 10.0 ± 0.2 , 10.1 ± 0.2 , 10.6 ± 0.2 , 10.9 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 15.6 ± 0.2 , 16.0 ± 0.2 , 16.6 ± 0.2 , 17.4 ± 0.2 , 17.9 ± 0.2 , 18.2 ± 0.2 , 18.7 ± 0.2 , 18.9 ± 0.2 , 19.9 ± 0.2 , 20.3 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 , 21.3 ± 0.2 , 21.7 ± 0.2 , 21.8 ± 0.2 , 22.8 ± 0.2 , 23.1 ± 0.2 , 23.3 ± 0.2 , 23.9 ± 0.2 , 24.7 ± 0.2 , 25.3 ± 0.2 , 25.7 ± 0.2 , 26.2 ± 0.2 , 26.6 ± 0.2 , 28.1 ± 0.2 , 28.6 ± 0.2 , 28.8 ± 0.2 , 32.1 ± 0.2 , y 32.9 ± 0.2 . En algunas realizaciones, la Forma polimórfica cristalina A del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos en los ángulos de difracción (2θ) de 10.0 ± 0.1 , 10.1 ± 0.1 , 10.6 ± 0.1 , 10.9 ± 0.1 , 13.2 ± 0.1 , 15.6 ± 0.1 , 16.0 ± 0.1 , 16.6 ± 0.1 , 17.4 ± 0.1 , 17.9 ± 0.1 , 18.2 ± 0.1 , 18.7 ± 0.1 , 18.9 ± 0.1 , 19.9 ± 0.1 , 20.3 ± 0.1 , 21.0 ± 0.1 , 21.3 ± 0.1 , 21.7 ± 0.1 , 21.8 ± 0.1 , 22.8 ± 0.1 , 23.1 ± 0.1 , 23.3 ± 0.1 , 23.9 ± 0.1 , 24.7 ± 0.1 , 25.3 ± 0.1 , 25.7 ± 0.1 , 26.2 ± 0.1 , 26.6 ± 0.1 , 28.1 ± 0.1 , 28.6 ± 0.1 , 28.8 ± 0.1 , 32.1 ± 0.1 , y 32.9 ± 0.1 . En algunas realizaciones, la Forma polimórfica cristalina A del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende una combinación de dos o más picos en los ángulos de difracción (2θ) como se proporciona en las realizaciones anteriores. Se apreciará que los ángulos de difracción (2θ) proporcionados en la Tabla 2 están dentro del error experimental de los valores proporcionados anteriormente y también mencionados en la presente divulgación.

El termograma de DSC para la forma polimórfica cristalina A se muestra en la figura 4. Se ha determinado que durante el método de DSC como se describe en el Ejemplo 10, la forma polimórfica A se fundió a aproximadamente 101.09°C y un calor de Fusión = 75.707 J/g , como se muestra en la figura 4.

El espectro de Raman para la forma polimórfica cristalina A se muestra en la figura 6.

Una forma física única de *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonyl)propanamida (sin disolvente y anhídrido), Forma polimórfica B, se ha preparado de acuerdo con

los métodos descritos en el presente documento. El patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) de la Forma polimórfica B se muestra en la figura 3, con los datos en forma de tabla correspondientes que se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

5	2theta (grados)	Espaciado d (Å)	Altura máxima relativa	Intensidad cualitativa
	7.72	11.4426	901.4	vs
	10.06	8.7856	47.3	vw
	10.63	8.3226	61.8	vw
10	12.2	7.2489	32.1	vw
	12.93	6.8469	44	vw
	13.96	6.3387	27.4	vw
	15.04	5.8859	193.7	w
	15.44	5.7343	1000	vs
15	16.58	5.3469	212.5	w
	16.74	5.2918	472.9	m
	17.27	5.1348	151.1	w
	17.46	5.0752	280.7	m
20	18.08	4.9025	49.7	vw
	18.44	4.8076	223.6	w
	19.79	4.4863	127.6	w
	20.16	4.4011	619.2	s
	20.88	4.251	185.2	w
25	21.3	4.1681	47.9	vw
	21.61	4.1124	119.3	w
	21.78	4.0773	215.4	w
	22.92	3.877	151.3	w
	23.22	3.8276	55.1	vw
30	23.68	3.7543	103.2	w
	24.14	3.6838	508.2	s
	24.9	3.573	110.8	w
	25.38	3.5065	23.3	vw
	25.74	3.4583	199.5	w
35	26.06	3.4165	361.3	m
	26.64	3.3435	278.8	m
	26.94	3.3069	273.4	m
	27.34	3.2594	57.8	vw

5	27.84	3.202	35.6	vw
	28.12	3.1708	45.6	vw
	28.42	3.138	30	vw
	28.66	3.1122	22.2	vw
	29.32	3.0437	21.7	vw
10	30.34	2.9436	59.6	vw
	30.74	2.9062	54.2	vw
	31.12	2.8716	412.7	m
	32.28	2.7733	48.9	vw
	32.8	2.7305	52.9	vw
15	33.4	2.6806	243.6	w
	34.2	2.6219	48.4	vw
	34.4	2.6049	33.2	vw
	34.82	2.5766	42.5	vw
	35.54	2.526	37.5	vw
20	36.6	2.4532	56	vw
	36.92	2.4327	28.5	vw
	38.44	2.3399	17.9	vw
	38.82	2.3179	48.2	vw
	39.88	2.2587	35.7	vw

* S = fuerte (> 50 % de intensidad relativa), M = medio (20-50 % de intensidad relativa), W = débil (<20 % de intensidad relativa)

En algunas realizaciones, la Forma polimórfica cristalina B del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos en los ángulos de difracción (2θ) de 7.7 ± 0.2 , 10.1 ± 0.2 , 10.6 ± 0.2 , 12.2 ± 0.2 , 12.9 ± 0.2 , 14.0 ± 0.2 , 15.0 ± 0.2 , 15.4 ± 0.2 , 16.6 ± 0.2 , 16.7 ± 0.2 , 17.3 ± 0.2 , 17.5 ± 0.2 , 18.1 ± 0.2 , 18.5 ± 0.2 , 19.8 ± 0.2 , 20.2 ± 0.2 , 20.9 ± 0.2 , 21.3 ± 0.2 , 21.6 ± 0.2 , 21.8 ± 0.2 , 22.9 ± 0.2 , 23.2 ± 0.2 , 23.7 ± 0.2 , 24.1 ± 0.2 , 24.9 ± 0.2 , 25.4 ± 0.2 , 25.8 ± 0.2 , 26.1 ± 0.2 , 26.6 ± 0.2 , 27.0 ± 0.2 , 27.3 ± 0.2 , 27.8 ± 0.2 , 28.1 ± 0.2 , 28.4 ± 0.2 , 28.7 ± 0.2 , 29.3 ± 0.2 , 30.3 ± 0.2 , 30.7 ± 0.2 , 31.1 ± 0.2 , 32.3 ± 0.2 , 32.8 ± 0.2 , 33.4 ± 0.2 , 34.2 ± 0.2 , 34.4 ± 0.2 , 34.8 ± 0.2 , 35.5 ± 0.2 , 36.6 ± 0.2 , 36.9 ± 0.2 , 38.4 ± 0.2 , 38.8 ± 0.2 , y 39.9 ± 0.2 . En algunas realizaciones, la Forma polimórfica cristalina B del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos en los ángulos de difracción (2θ) de 7.7 ± 0.1 , 10.1 ± 0.1 , 10.6 ± 0.1 , 12.2 ± 0.1 , 12.9 ± 0.1 , 14.0 ± 0.1 , 15.0 ± 0.1 , 15.4 ± 0.1 , 16.6 ± 0.1 , 16.7 ± 0.1 , 17.3 ± 0.1 , 17.5 ± 0.1 , 18.1 ± 0.1 , 18.5 ± 0.1 , 19.8 ± 0.1 , 20.2 ± 0.1 , 20.9 ± 0.1 , 21.3 ± 0.1 , 21.6 ± 0.1 , 21.8 ± 0.1 , 22.9 ± 0.1 , 23.2 ± 0.1 , 23.7 ± 0.1 , 24.1 ± 0.1 , 24.9 ± 0.1 , 25.4 ± 0.1 , 25.8 ± 0.1 , 26.1 ± 0.1 , 26.6 ± 0.1 , 27.0 ± 0.1 , 27.3 ± 0.1 , 27.8 ± 0.1 , 28.1 ± 0.1 , 28.4 ± 0.1 , 28.7 ± 0.1 , 29.3 ± 0.1 , 30.3 ± 0.1 , 30.7 ± 0.1 , 31.1 ± 0.1 , 32.3 ± 0.1 , 32.8 ± 0.1 , 33.4 ± 0.1 , 34.2 ± 0.1 , 34.4 ± 0.1 , 34.8 ± 0.1 , 35.5 ± 0.1 , 36.6 ± 0.1 , 36.9 ± 0.1 , 38.4 ± 0.1 , 38.8 ± 0.1 , y 39.9 ± 0.1 . En algunas realizaciones, la Forma polimórfica cristalina B del Compuesto 1 tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende

una combinación de dos o más picos en los ángulos de difracción (2θ) como se proporciona en las realizaciones anteriores. Se apreciará que los ángulos de difracción (2θ) proporcionados en la Tabla 3 están dentro del error experimental de los valores proporcionados anteriormente y también mencionados en la presente divulgación.

El termograma de DSC para la forma polimórfica cristalina A se muestra en la figura 5. Se ha determinado que durante el método de DSC como se describe en el Ejemplo 10, la forma polimórfica A se fundió a aproximadamente 105.24 °C y un calor de Fusión = 92.879 J/g, como se muestra en la figura 5.

El espectro de Raman para la forma polimórfica cristalina A se muestra en la figura 7.

Combinaciones

En algunas realizaciones, se puede usar una cualquiera de las Formas polimórficas A y B del Compuesto 1 en combinación (tal como, en una mezcla composicional, o una aplicación simultánea o secuencial) con uno o más principios activos.

En algunas realizaciones, se puede usar una cualquiera o más de las Formas polimórficas A y B del Compuesto 1 en combinación (tal como en una mezcla composicional, o una aplicación simultánea o secuencial) con uno o más principios activos teniendo cada uno un modo de acción insecticida (MdA) que es el mismo, similar, pero más probablemente diferente, del MdA de una cualquiera o más de las Formas polimórficas A y B del Compuesto 1. En algunas realizaciones, se puede usar una cualquiera o más de las Formas polimórficas A y B del Compuesto 1 en combinación (tal como en una mezcla composicional, o una aplicación simultánea o secuencial) con una o más moléculas que tienen propiedades acaricidas, alguicidas, avicidas, bactericidas, fungicidas, herbicidas, insecticidas, molusquicidas, nematocidas, rodenticidas y/o viricidas.

En algunas realizaciones, se puede usar una cualquiera o más de las Formas polimórficas A y B del Compuesto 1 en combinación (tal como en una mezcla composicional, o una aplicación simultánea o secuencial) con una o más moléculas que son agentes antialimentarios, repelentes de aves, quimioesterilizantes, protectores de herbicidas, atrayentes de insectos, repelentes de insectos, repelentes de mamíferos, disruptores del apareamiento, activadores de plantas, reguladores del crecimiento vegetal y/o sinergistas.

En algunas realizaciones, se puede usar una cualquiera o más de las Formas polimórficas A y B del Compuesto 1 en combinación (tal como en una mezcla composicional, o una aplicación simultánea o secuencial) con uno o más bioplaguicidas.

En algunas realizaciones, en una composición plaguicida, puede usarse una combinación de una cualquiera o más de las Formas polimórficas A y B del Compuesto 1 y un principio activo en una amplia diversidad de relaciones en peso. Por ejemplo, en una mezcla de dos componentes, la relación en peso de una cualquiera o más de las Formas polimórficas A y B del Compuesto 1 con respecto a un principio activo, pueden usarse diversas razones. Sin embargo, en general, se prefieren relaciones en peso inferiores a aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10. En ocasiones también se prefiere usar una mezcla de tres, cuatro, cinco, seis, siete o más componentes que comprenda una cualquiera o más de las Formas polimórficas A y B del Compuesto 1 y dos o más principios activos adicionales.

Las relaciones en peso de una cualquiera o más de las Formas polimórficas A y B del Compuesto 1 con respecto a un principio activo también pueden representarse como X:Y; en donde X es las partes en peso de una cualquiera o más de las Formas polimórficas A y B del Compuesto 1 e Y es las partes en peso del principio activo. El intervalo numérico de las partes en peso para X es $0 < X \leq 100$ y el las partes en peso para Y es $0 < Y < 100$. A modo de ejemplo no limitante, la relación en peso de una cualquiera o más de las Formas polimórficas A y B del Compuesto 1 con respecto a un principio activo puede ser 20:1.

Formulaciones

Muchas veces, un plaguicida no es adecuado para aplicarlo en su forma pura. Normalmente es necesario añadir otras sustancias de modo que el plaguicida se pueda usar en la concentración requerida y en una forma apropiada, que permitan su fácil aplicación, manipulación, transporte, almacenamiento y actividad plaguicida máxima. Por lo tanto, los plaguicidas se formulan en forma de, por ejemplo, cebos, emulsiones concentradas, polvos finos, concentrados emulsionables, fumigantes, geles, gránulos, microencapsulaciones, tratamientos de semillas, concentrados en suspensión, suspoemulsiones, comprimidos, líquidos solubles en agua, gránulos dispersables en agua o materiales fluidos secos, polvos humectables y soluciones de volumen ultrabajo.

Lo más habitual es que los plaguicidas se apliquen como suspensiones acuosas o emulsiones preparadas a partir de formulaciones concentradas de dichos plaguicidas. Dichas formulaciones solubles en agua, suspendibles en agua o emulsionables son ya sea sólidos, normalmente conocidos como polvos humectables, gránulos dispersables en agua, líquidos normalmente conocidos como concentrados emulsionables o suspensiones acuosas. Los polvos humectables, que pueden compactarse para formar gránulos dispersables en agua, comprenden una mezcla íntima del plaguicida, un portador y tensioactivos. La concentración del plaguicida es normalmente de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 90 % en peso. El portador se suele seleccionar de entre las arcillas atapulgitas, las arcillas montmorillonitas, las diatomeas o los silicatos purificados. Los tensioactivos eficaces, que constituyen de aproximadamente el 0.5 % a aproximadamente el 10 % del polvo humectable, se encuentran entre ligninas sulfonadas, naftalenosulfonatos condensados, naftalenosulfonatos, sulfonatos de alquilbenceno, sulfatos de alquilo y tensioactivos no iónicos tales como aductos con óxido de etileno de alquilfenoles.

Los concentrados emulsionables de plaguicidas comprenden una concentración conveniente de un plaguicida, tal como de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 gramos por litro (g/l) de líquido disuelto en un portador que es bien un disolvente miscible en agua o una mezcla de disolvente orgánico inmisible en agua y emulsionantes. Los disolventes orgánicos útiles incluyen compuestos aromáticos, especialmente xilenos y fracciones de petróleo, especialmente las porciones naftalénicas y olefínicas de petróleo de alto punto de ebullición tales como la nafta aromática pesada. También pueden usarse otros disolventes orgánicos, tales como los disolventes terpénicos que incluyen derivados de colofonia, cetonas alifáticas tales como ciclohexanona, y alcoholes complejos tales como 2-etoxietanol. Los emulsionantes adecuados para concentrados emulsionables se seleccionan de tensioactivos aniónicos y no iónicos convencionales.

Las suspensiones acuosas comprenden suspensiones de plaguicidas insolubles en agua dispersados en un portador acuoso en una concentración en el intervalo de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 50 % en peso. Las suspensiones se preparan moliendo el plaguicida finamente y mezclándolo enérgicamente en un portador compuesto por agua y tensioactivos. También se pueden

añadir ingredientes, tales como sales inorgánicas y gomas sintéticas o naturales, para aumentar la densidad y la viscosidad del portador acuoso. Lo más eficaz suele ser moler y mezclar el plaguicida a la vez preparando la mezcla acuosa y homogeneizándola en un utensilio tal como un molino de arena, molino de bolas u homogeneizador de tipo pistón. El plaguicida en suspensión se puede microencapsular en un polímero plástico.

Las dispersiones oleosas (DO) comprenden suspensiones de plaguicidas insolubles en disolvente orgánico dispersados finamente en una mezcla de disolvente orgánico y emulsionantes en una concentración en el intervalo de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 50 % en peso. Puede haber uno o más plaguicidas disueltos en el disolvente orgánico. Los disolventes orgánicos útiles incluyen compuestos aromáticos, especialmente xilenos y fracciones de petróleo, especialmente las porciones naftalénicas y olefinicas de petróleo de alto punto de ebullición tales como la nafta aromática pesada. Otros disolventes pueden incluir aceites vegetales, aceites de semillas, y ésteres de aceites vegetales y de semillas. Los emulsionantes adecuados para dispersiones oleosas se seleccionan de tensioactivos aniónicos y no iónicos convencionales. Los espesantes o agentes gelificantes se añaden en la formulación de dispersiones oleosas para modificar las propiedades de flujo o reológicas del líquido, y para prevenir la separación y la sedimentación de las gotículas o partículas dispersadas.

Los plaguicidas también se pueden aplicar como composiciones granulares que son particularmente útiles para aplicaciones al suelo. Las composiciones granulares normalmente contienen de aproximadamente un 0.5 % a aproximadamente un 10 % en peso del plaguicida, dispersado en un portador que comprende arcilla o una sustancia similar. Dichas composiciones se preparan normalmente disolviendo el plaguicida en un disolvente adecuado y aplicándolo a un portador granular, que se ha preformado con el tamaño de partícula apropiado, en el intervalo de aproximadamente 0.5 milímetros (mm) a aproximadamente 3 mm. Dichas composiciones también se pueden formular preparando una masa o pasta del portador y molécula, y después triturando y secando para obtener el tamaño de partícula granular deseado. Otra forma de gránulos es un gránulo emulsionable en agua (GE). Es una formulación que consiste en gránulos que se han de aplicar como una emulsión de aceite en agua convencional del ingrediente o principios activos, ya sea solubilizados o diluidos en un disolvente orgánico, después de su disgregación y disolución en agua. Los gránulos emulsionables en agua comprenden uno o varios principios activos, ya sea solubilizados o diluidos en un disolvente orgánico adecuado que está(n) absorbido(s) en una cubierta polimérica soluble en agua o algún otro tipo de matriz soluble o insoluble.

Los polvos finos que contienen un plaguicida se preparan mezclando íntimamente el plaguicida en forma de polvo con un portador agrícola pulverulento adecuado, tal como arcilla caolinítica, roca volcánica molida y similares. Los polvos finos pueden contener convenientemente de aproximadamente un 1 % a

aproximadamente un 10 % del plaguicida. Los polvos finos se pueden aplicar como un recubrimiento de semillas o como una aplicación al follaje con un soplador de polvo.

Es igualmente práctico aplicar un plaguicida en forma de una solución en un disolvente orgánico apropiado, normalmente aceite de petróleo, tal como los aceites para pulverizar, que son de uso extendido en la química agrícola.

Los plaguicidas también se pueden aplicar en forma de una composición en aerosol. En dichas composiciones, el plaguicida se disuelve o se dispersa en un portador, que es una mezcla propulsora presurizante. La composición de aerosol se envasa en un recipiente a partir del cual la mezcla se dispensa a través de una válvula atomizadora.

Los cebos plaguicidas se forman cuando el plaguicida se mezcla con alimento o un atrayente o ambos. Cuando las plagas comen el cebo, también ingieren el plaguicida. Los cebos pueden adoptar la forma de gránulos, geles, polvos fluidos, líquidos o sólidos. Se pueden usar cebos en refugios de plagas.

Los fumigantes son plaguicidas que tienen una presión de vapor relativamente alta y, por ende, pueden existir como un gas en concentraciones suficientes para matar plagas en el suelo o espacios cerrados. La toxicidad del fumigante es proporcional a su concentración y el tiempo de exposición. Se caracterizan por una buena capacidad para la difusión y actúan penetrando en el sistema respiratorio de la plaga o siendo absorbidos a través de la cutícula de la plaga. Los fumigantes se aplican para controlar plagas de productos almacenados bajo láminas resistentes a gas, en salas o edificios estancos a gas, o en cámaras especiales.

Los plaguicidas se pueden microencapsular suspendiendo las partículas o gotículas de plaguicida en polímeros plásticos de diferentes tipos. Al alterar la química del polímero o cambiar factores en el procesamiento, se pueden formar microcápsulas de diferentes tamaños, solubilidad, grosores de pared y grados de penetrabilidad. Estos factores determinan la velocidad con la que se libera el principio activo del interior, que a su vez, afecta a la eficacia residual, la velocidad de acción y el olor del producto. Las microcápsulas se pueden formular como concentrados en suspensión o gránulos dispersables en agua.

Se elaboran los concentrados de disolución aceitosa disolviendo el plaguicida en un disolvente que mantendrá el plaguicida en disolución, las soluciones oleosas de un plaguicida normalmente proporcionan una reducción y muerte más rápidas de plagas que otras formulaciones debido a que los propios disolventes tienen acción plaguicida y la disolución de la envoltura cerosa del tegumento aumenta la velocidad de absorción del plaguicida. Otras ventajas de las soluciones oleosas incluyen una mejor estabilidad de almacenamiento, mejor penetración de grietas y mejor adhesión a superficies grasientas.

Otra realización es una emulsión de aceite en agua, en donde la emulsión comprende glóbulos oleosos cada uno los cuales está provisto de un recubrimiento de cristal líquido laminar y están dispersados en una fase acuosa, en donde cada glóbulo oleoso comprende al menos una molécula que es agrícolamente activa, y está recubierta de forma individual con una capa monolaminar u oligolaminar que comprende: (1) al menos un agente tensioactivo lipófilo no iónico, (2) al menos un agente tensioactivo hidrófilo no iónico y (3) al menos un agente tensioactivo iónico, en donde los glóbulos tienen un diámetro de partícula medio inferior a 800 nanómetros.

Otros componentes de la formulación

En general, cuando se usa una cualquiera o más de las Formas polimórficas A y B del Compuesto 1 en una formulación, dicha formulación también puede contener otros componentes. Estos componentes incluyen, pero sin limitación (esta es una lista no exhaustiva y no mutuamente excluyente), humectantes, 5 esparcidores, adhesivos, penetrantes, tampones, agentes secuestrantes, agentes reductores de la dispersión, agentes de compatibilidad, agentes antiespumantes, agentes de limpieza y emulsionantes. Algunos componentes se describen sin dilación.

Un agente humectante es una sustancia que cuando se añade a un líquido aumenta el poder de esparcimiento o penetración del líquido al reducir la tensión interfacial entre el líquido y la superficie sobre 10 la que se esparce. Se usan agentes humectantes para dos funciones principales en las formulaciones agroquímicas: durante el procesamiento y la fabricación para aumentar la velocidad de humectación de polvos en agua a fin de preparar concentrados para líquidos solubles o concentrados en suspensión; y durante el mezclado de un producto con agua en un tanque de pulverización para reducir el tiempo de humectación de polvos humectables y para mejorar la penetración de agua en gránulos dispersables en 15 agua. Son ejemplos de agentes humectantes usados en formulaciones de polvos humectables, concentrados en suspensión y gránulos dispersables en agua: laurilsulfato de sodio, sulfosuccinato de sodio de dioctilo, etoxilatos de alquilfenol y etoxilatos de alcohol alifático.

Un agente dispersante es una sustancia que se adsorbe sobre la superficie de partículas, ayuda a conservar el estado de dispersión de las partículas y evita que se vuelvan a agregar. Se añaden agentes 20 dispersantes a formulaciones agroquímicas para facilitar la dispersión y suspensión durante la fabricación, y para garantizar que las partículas se redispersen en agua en un tanque de pulverización. Son de uso extendido de polvos humectables, concentrados en suspensión y gránulos dispersables en agua. Los tensioactivos que se usan como agentes dispersantes tienen la capacidad para adsorberse fuertemente sobre una superficie de partículas y proporcionar una barrera cargada o estérica para la reagregación de 25 partículas. Los tensioactivos usados con mayor frecuencia son aniónicos, no iónicos o mezcla de los dos tipos. Para las formulaciones de polvos humectables, los agentes dispersantes más comunes son lignosulfonatos de sodio. Para los concentrados en suspensión, se obtienen una adsorción y estabilización muy buenas usando polielectrolitos, tales como condensados de naftalenosulfonato de sodio-formaldehído. También se usan ésteres de tipo fosfato de triestirilfenol etoxilado. En ocasiones se combinan no iónicos 30 tales como condensados de óxido de alquilariletileno y copolímeros en bloque de OE-OP con aniónicos como agentes dispersantes para concentrados en suspensión. En los últimos años, se han desarrollado nuevos tipos de tensioactivos poliméricos de peso molecular muy alto como agentes dispersantes. Estos tienen "cadenas principales" hidrófobas muy largas y un gran número de cadenas de óxido de etileno que forman los "dientes" de un tensioactivo de tipo "peine". Estos polímeros de alto peso molecular pueden 35 aportar una muy buena estabilidad a largo plazo a los concentrados en suspensión porque las cadenas principales hidrófobas tienen muchos puntos de anclaje sobre las superficies de partículas.

Son ejemplos de agentes de dispersión usados en formulaciones agroquímicas: lignosulfonatos de sodio, condensados de naftalenosulfonato de sodio-formaldehído, ésteres de tipo fosfato de triestirilfenol

etoxilado, etoxilatos de alcohol alifático, etoxilatos de alquilo, copolímeros en bloque de OE-OP y copolímeros de injerto.

Un agente emulsionante es una sustancia que estabiliza una suspensión de gotículas de una fase líquida en otra fase líquida. Sin el agente emulsionante, los dos líquidos se separarían en dos fases líquidas inmiscibles. Las mezclas emulsionantes usadas con mayor frecuencia contienen un alquilfenol o un alcohol alifático con doce o más unidades de óxido de etileno y la sal de calcio soluble en aceite del ácido dodecibencenosulfónico. Un intervalo de valores de equilibrio hidrófilo-lipófilo ("HLB", por sus siglas en inglés) de aproximadamente 8 a aproximadamente 18 normalmente proporcionará emulsiones estables buenas. La estabilidad de una emulsión se puede mejorar en ocasiones mediante la adición de una pequeña cantidad de un tensioactivo que sea un copolímero en bloque de OE-OP.

Un agente solubilizante es un tensioactivo que formará micelas en agua en concentraciones superiores a la concentración micelar crítica. Las micelas son entonces capaces de disolver o solubilizar materiales insolubles en agua dentro de la parte hidrófoba de la micela. Los tipos de tensioactivos usados habitualmente para la solubilización son monooleatos de sorbitano no iónicos, etoxilatos de monooleato de sorbitano y ésteres de oleato de metilo.

En ocasiones se usan tensioactivos, ya sea solos o con otros aditivos tales como aceites minerales o vegetales como adyuvantes para mezclas en tanque de pulverización, con el fin de mejorar la eficacia biológica del plaguicida sobre la diana. Los tipos de tensioactivos usados para la biomejora dependen generalmente de la naturaleza y el modo de acción del plaguicida. Sin embargo, suelen ser no iónicos tales como: etoxilatos de alquilo, etoxilatos de alcohol alifático lineal y etoxilatos de amina alifática.

Un portador o diluyente en una formulación agrícola es un material añadido al plaguicida para proporcionar un producto de la potencia requerida. Los portadores son habitualmente materiales con capacidades de absorción altas, mientras que los diluyentes son habitualmente materiales con capacidades de absorción bajas. Los portadores y diluyentes se usan en la formulación de polvos finos, polvos humectables, gránulos y gránulos dispersables en agua.

Se usan disolventes orgánicos principalmente en la formulación de concentrados emulsionables, emulsiones de aceite en agua, suspoemulsiones, dispersiones oleosas y formulaciones de volumen ultrabajo, y, en menor medida, formulaciones granulares. En ocasiones se usan mezclas de disolventes. Los primeros grupos principales de disolventes son aceites parafínicos alifáticos tales como queroseno o parafinas refinadas. El segundo grupo principal (y el más común) comprende los disolventes aromáticos tales como xileno y fracciones de peso molecular más alto de disolventes aromáticos C₉ y C₁₀. Los hidrocarburos clorados son útiles como codisolventes para prevenir la cristalización de plaguicidas cuando la formulación se emulsiona en agua. En ocasiones se usan alcoholes como codisolventes para aumentar el poder disolvente. Otros disolventes pueden incluir aceites vegetales, aceites de semillas, y ésteres de aceites vegetales y de semillas.

Los espesantes o agentes gelificantes se usan principalmente en la formulación de concentrados en suspensión, dispersiones oleosas, emulsiones y suspoemulsiones para modificar las propiedades de flujo o reológicas del líquido, y para prevenir la separación y la sedimentación de las gotículas o partículas

dispersadas. Los agentes espesantes, gelificantes y antisedimentantes generalmente se clasifican en dos categorías, a saber, particulados insolubles en agua y polímeros solubles en agua. Es posible producir formulaciones de concentrados en suspensión y dispersiones oleosas usando arcillas y sílices. Los ejemplos de estos tipos de materiales, incluyen, pero sin limitación, montmorillonita, bentonita, silicato de magnesio y aluminio, y atapulgita. Se han usado los polisacáridos solubles en agua en concentrados en suspensión a base de agua como agentes espesantes-gelificantes durante muchos años, los tipos de polisacáridos más comúnmente usados son extractos naturales de semillas y algas marinas o son derivados sintéticos de celulosa. Los ejemplos de estos tipos de materiales incluyen, pero sin limitación, goma guar, goma de algarrobbilla, carragenano, alginatos, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio (SCMC) e hidroxietilcelulosa (HEC). Otros tipos de agentes antisedimentantes se basan en almidones modificados, poliacrilatos, alcohol polivinílico y óxido de polietileno. Otro buen agente antisedimentante es el xantano.

Los microorganismos pueden provocar el deterioro de productos formulados. Por lo tanto, se usan agentes conservantes para eliminar o reducir su efecto. Los ejemplos de dichos agentes incluyen, pero sin limitación: ácido propiónico y su sal de sodio, ácido sórbico y sus sales de sodio o potasio, ácido benzoico y su sal de sodio, sal de sodio del ácido *p*-hidroxibenzoico, *p*-hidroxibenzoato de metilo y 1,2-benzisotiazolin-3-ona (BIT).

La presencia de tensioactivos suele provocar la espumación de formulaciones de base acuosa durante operaciones de mezclado en la producción y en la aplicación a través de un tanque de pulverización. Con el fin de reducir la tendencia a la espumación, se suelen añadir agentes antiespumantes ya sea durante la etapa de producción o antes de la carga en botellas. Generalmente, hay dos tipos de agentes antiespumantes, a saber, siliconas y no siliconas. Las siliconas son habitualmente emulsiones acuosas de polisiloxano dimetílico, mientras que los agentes antiespumantes que no son siliconas son aceites insolubles en agua, tales como octanol y nonanol, o sílice. En ambos casos, la función del agente antiespumante es desplazar el tensioactivo de la interfaz aire-agua.

Los agentes "ecológicos" (por ejemplo, adyuvantes, tensioactivos, disolventes) pueden reducir el impacto medioambiental global de formulaciones de protección de cultivos. Los agentes ecológicos son biodegradables y generalmente proceden de fuentes naturales y/o sostenibles, por ejemplo, fuentes vegetales y de animales. Son ejemplos específicos: aceites vegetales, aceites de semillas y ésteres de los mismos.

Aplicaciones

Se puede aplicar una cualquiera o más de las Formas polimórficas A y B del Compuesto 1 a cualquier locus. Los locus particulares a los que aplicar dichas moléculas incluyen locus donde se están cultivando alfalfa, almendras, manzanas, cebada, frijoles, colza, maíz, algodón, crucíferas, flores, especies forrajeras (raigrás, pasto de Sudán, festuca alta, pasto azul de Kentucky y trébol), frutas, lechuga, avena, cultivos de semillas oleaginosas, naranjas, cacahuètes, peras, pimientos, patatas, arroz, sorgo, soja, fresas, caña de azúcar, remolachas azucareras, girasoles, tabaco, tomates, trigo (por ejemplo, trigo duro

rojo de invierno, trigo blando rojo de invierno, trigo blanco de invierno, trigo duro rojo de primavera y trigo duro de primavera) y otros cultivos valiosos o cuyas semillas se van a plantar.

También se puede aplicar una cualquiera o más de las Formas polimórficas A y B del Compuesto 1 donde las plantas, tales como los cultivos, están creciendo y donde hay niveles bajos (incluso sin presencia real) de plagas que pueden dañar comercialmente dichas plantas. La aplicación de tales moléculas en tal locus es para beneficiar a las plantas que se están cultivando en tal locus. Dichos beneficios, pueden incluir, pero sin limitación: ayudar a la planta a desarrollar un mejor sistema radicular; ayudar a la planta a soportar mejor condiciones de cultivo estresantes; mejorar la salud de una planta; mejorar el rendimiento de una planta (por ejemplo, mayor biomasa y/o mayor contenido de ingredientes valiosos); mejorar el vigor de una planta (por ejemplo, mejora del crecimiento vegetal y/o hojas más verdes); mejorar la calidad de una planta (por ejemplo, mejora del contenido o composición de determinados ingredientes); y mejorar la tolerancia al estrés abiótico y/o biótico de la planta.

Una cualquiera o más de las Formas polimórficas A y B del Compuesto 1 se pueden aplicar con sulfato de amonio cuando se hacen crecer diversas plantas, ya que esto puede proporcionar beneficios adicionales.

Una cualquiera o más de las Formas polimórficas A y B del Compuesto 1 se pueden aplicar sobre, en o alrededor de plantas modificadas genéticamente para expresar rasgos especializados, tales como *Bacillus thuringiensis* (por ejemplo, Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1Fa, CryIA.105, Cry2Ab, Vip3A, mCry3A, Cry3Ab, Cry3Bb, Cry34Ab/Cry35Ab), otras toxinas insecticidas, o aquellas que expresan tolerancia a herbicidas, o aquellas con genes exógenos "apilados" que expresan toxinas insecticidas, tolerancia a herbicidas, mejora de la nutrición u otros rasgos beneficiosos cualesquiera.

Se puede aplicar una cualquiera o más de las Formas polimórficas A y B del Compuesto 1 a las porciones de plantas foliares y/o fructíferas para el control de plagas. O bien dicho polimorfo del Compuesto 1 entrará en contacto directo con la plaga, o la plaga consumirá dicho polimorfo del Compuesto 1 al comer la planta o al extraer savia u otros nutrientes de la planta.

Una cualquiera o más de las Formas polimórficas A y B del Compuesto 1 también se pueden aplicar al suelo, y cuando se aplican de esta manera, se pueden controlar plagas que se alimentan de las raíces y los tallos. Las raíces pueden absorber tales moléculas haciendo que de este modo lleguen a las porciones foliares de la planta para controlar plagas masticadoras y que se alimentan de la savia por encima del nivel del suelo.

El movimiento sistémico de plaguicidas en las plantas puede utilizarse para controlar plagas en una porción de la planta aplicando (por ejemplo, pulverizando un locus) una cualquiera o más de las Formas polimórficas A y B del Compuesto 1 a una porción diferente de la planta. Por ejemplo, se puede conseguir controlar insectos que se alimentan de las hojas mediante riego por goteo o aplicación en el surco, por tratamiento del suelo con, por ejemplo, inundación del suelo antes o después de la plantación, o por tratamiento de las semillas de una planta antes de plantarlas.

Se puede usar con cebos una cualquiera o más de las Formas polimórficas A y B del Compuesto 1. Generalmente, con cebos, los cebos se colocan en el suelo donde, por ejemplo, las termitas pueden

entrar en contacto con el cebo y/o ser atraídas por él. Los cebos también se pueden aplicar a una superficie de un edificio (superficie horizontal, vertical o inclinada) donde, por ejemplo, las hormigas, termitas, cucarachas y moscas, pueden entrar en contacto con el cebo y/o ser atraídas por él.

Una cualquiera o más de las Formas polimórficas A y B del Compuesto 1 pueden encapsularse en el interior o colocarse sobre la superficie de una cápsula. El tamaño de las cápsulas puede variar de tamaño nanométrico (aproximadamente 100-900 nanómetros de diámetro) a tamaño micrométrico (aproximadamente 10-900 micrómetros de diámetro).

Una cualquiera o más de las Formas polimórficas A y B del Compuesto 1 pueden aplicarse a huevos de plagas. Debido a la extraordinaria capacidad de los huevos de algunas plagas para resistir determinados plaguicidas, pueden ser deseables aplicaciones repetidas de tales moléculas para controlar larvas recién emergidas.

Se puede aplicar una cualquiera o más de las Formas polimórficas A y B del Compuesto 1 como tratamientos de semillas. Los tratamientos de semillas se pueden aplicar a todos los tipos de semillas, incluidas aquellas a partir de las cuales germinarán plantas genéticamente modificadas para expresar rasgos especializados. Los ejemplos representativos incluyen aquellos que expresan proteínas tóxicas para plagas de invertebrados, como *Bacillus thuringiensis* u otras toxinas insecticidas, aquellos que expresan tolerancia a herbicidas, como semilla "Roundup Ready", o aquellos con genes extraños "apilados" que expresan toxinas insecticidas, tolerancia a herbicidas, nutrición- mejora, tolerancia a la sequía o cualquier otro rasgo beneficioso. Además, tales tratamientos de semillas con una cualquiera o más de las Formas polimórficas A y B del Compuesto 1 pueden mejorar aún más la capacidad de una planta para resistir mejor las condiciones estresantes de crecimiento. Esto da como resultado una planta más vigorosa, más sana, que puede conducir a rendimientos más altos en la época de cosecha. Generalmente, cabe esperar que cantidades de aproximadamente 1 gramo de dicho polimorfo a aproximadamente 500 gramos por 100,000 semillas proporcionen buenos beneficios, cabe esperar que cantidades de aproximadamente 10 gramos a aproximadamente 100 gramos por 100,000 semillas proporcionen mejores beneficios y cabe esperar que cantidades de aproximadamente 25 gramos a aproximadamente 75 gramos por 100,000 semillas proporcionen beneficios incluso mejores. Una cualquiera o más de las Formas polimórficas A y B del Compuesto 1 pueden aplicarse con uno o más principios activos en una enmienda de suelo.

Una cualquiera o más de las Formas polimórficas A y B del Compuesto 1 se pueden usar para controlar endoparásitos y ectoparásitos en el sector de la medicina veterinaria o en el campo de la cría de animales no humanos. Dichas moléculas se pueden aplicar mediante administración oral en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, bebidas y gránulos, mediante aplicación dérmica en forma de, por ejemplo, inmersión, pulverización, unción dorsal continua, unción dorsal puntual y espolvoreo, y mediante administración parenteral en forma de, por ejemplo, una inyección.

Una cualquiera o más de las Formas polimórficas A y B del Compuesto 1 también se pueden emplear ventajosamente en la ganadería, por ejemplo, ganado, pollos, gansos, cabras, cerdos, ovejas y pavos. También se puede emplear ventajosamente en animales de compañía tales como caballos, perros

y gatos. Las plagas particulares que se van a controlar serían moscas, pulgas y garrapatas que son molestas para dichos animales. Las formulaciones adecuadas se administran por vía oral a los animales con el agua potable o alimento. Las dosificaciones y formulaciones que son adecuadas dependen de la especie.

También se pueden usar una cualquiera o más de las Formas polimórficas A y B del Compuesto 1 para controlar gusanos parásitos, especialmente del intestino, en los animales enumerados anteriormente. También se puede emplear una cualquiera o más de las Formas polimórficas A y B del Compuesto 1 en métodos terapéuticos para el cuidado de la salud no humana, dichos métodos incluyen, pero sin limitación, la administración oral en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, bebidas y gránulos, y por aplicación dérmica.

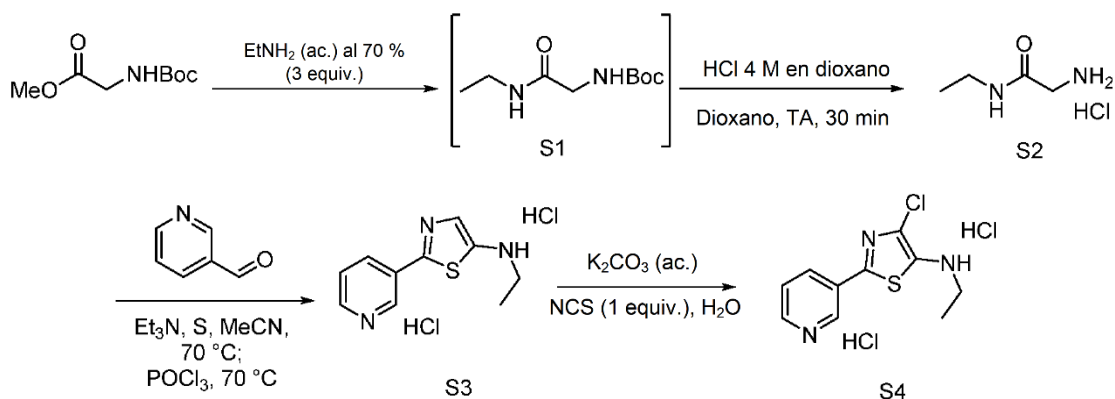
Las Formas polimórficas A y B del Compuesto 1 también pueden aplicarse a plagas invasoras. Plagas de todo el mundo han migrado a entornos nuevos (para dicha plaga) y, posteriormente, se convierten en una nueva especie invasora en dicho entorno nuevo. Dichos polimorfos también se pueden usar en dichas especies invasoras nuevas para controlarlas en dichos entornos nuevos.

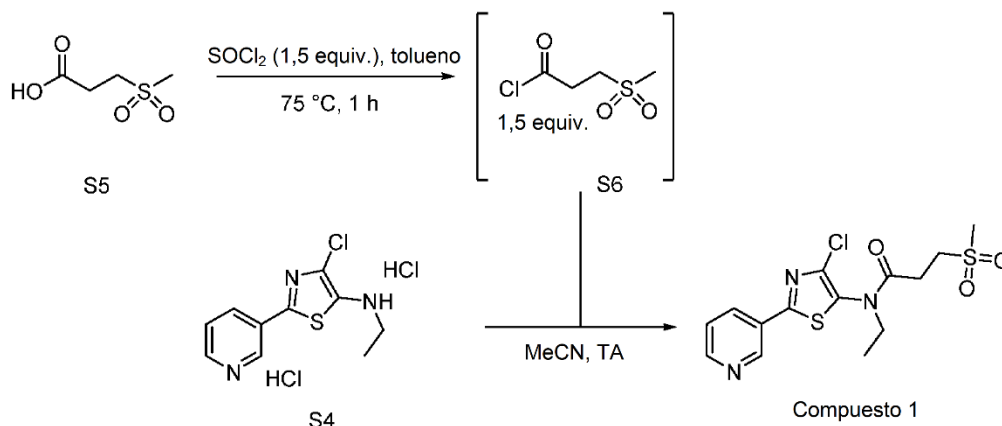
EJEMPLOS

Los ejemplos y preparaciones proporcionados a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente aspectos particulares de realizaciones de la divulgación. Debe entenderse que el alcance de la presente divulgación no está limitado de ninguna manera por el alcance de los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Síntesis de *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonil)propanamida (Compuesto 1) y aislamiento como Forma A





Etapa 1: Preparación de (2-(etilamino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (S1)

En un recipiente de fondo redondo de 1 l se añadieron en porciones etilamina al 70 % en agua (347 ml, 4360 mmol, 3 equivalentes) y (*terc*-butoxicarbonil)glicinato de metilo (255 ml, 1453 mmol) para mantener la temperatura <35 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente y se controló por RMN usando CDCl₃. El exceso de etilamina y agua se eliminó por destilación atmosférica. La mezcla se enfrió y se añadió ciclopentil metil éter (CPME) (400 ml). Se continuó con la destilación atmosférica para eliminar azeotrópicamente el agua restante (temperatura del recipiente: 115 °C, temperatura superior: 95 °C). Se destilaron ~260 ml de CPME por la parte superior. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió CPME (140 ml) a los fondos. Esta solución se usó en la siguiente etapa sin manipulación adicional. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 3.77 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.37 – 3.26 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.15 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de clorhidrato de 2-amino-*N*-etilacetamida (S2)

En un reactor con camisa de 5 l se añadió HCl 6 N en isopropanol (1055 ml, 6.3 mol, 4 equiv) y CPME (1055 ml) y la camisa se ajustó a 30 °C. Se añadió (2-(etilamino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (suponiendo 320 g, 1582 mmol) como una solución en CPME de la reacción anterior a través de una bomba peristáltica durante 30 minutos. La reacción se agitó a 30 °C durante 6 h y se enfrió a 25 °C en agitación durante una noche. La reacción se controló por RMN en DMSO. La reacción formó una suspensión muy espesa. La suspensión se diluyó con CPME (650 ml) y los sólidos se aislaron por filtración a través de una frita de vidrio grueso, lavando con CPME (300 ml). A continuación, la torta húmeda se lavó con un volumen de torta de hexanos para ayudar a eliminar el CPME para el secado. El material se secó en un horno de vacío a 45 °C proporcionando clorhidrato de 2-amino-*N*-etilacetamida (S2) (184.11 g, 1315 mmol, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color blanco esponjoso. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.49 (s, 2H), 3.14 (qd, *J* = 7.3, 5.4 Hz, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

Etapa 3: Preparación de diclorhidrato de *N*-etil-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-amina (S3)

En un matraz de fondo plano de pared recta de 3 bocas de 125 ml equipado con condensador de reflujo y un termopar se le añadieron clorhidrato de 2-amino-*N*-etilacetamida (4.99 g, 36.0 mmol, 1.25 equiv.), acetonitrilo anhidro (48 ml), lo que condujo a una suspensión de color blanco. El reactor se volvió inerte con nitrógeno. Se añadió trietilamina anhidra (99 %, 5.60 ml, 39.7 mol, 1.38 equiv.) y la mezcla se agitó durante 1 h, lo que condujo a una suspensión espesa de color blanco. Se añadió nicotinaldehído

(98 %, 2.70 ml, 28.8 mmol, 1.0 equiv.), lo que condujo a una suspensión más diluida. Se añadió polvo sólido de azufre (1.20 g, 37.4 mmol, 1.30 equiv.). La mezcla se agitó a 70 °C y gradualmente se convirtió en una solución de color rojo anaranjado oscuro. La reacción se controló por HPLC para detectar la desaparición del nicotinaldehído, lo que tardó ~5 h y a continuación se enfrió a 50 °C. Se añadió gota a gota oxícloruro de fósforo (POCl₃, 99 %, 6.70 ml, 77.8 mmol, 2.50 equiv.) a la mezcla de reacción mientras se mantenía la temperatura del recipiente por debajo de 60 °C. La suspensión diluida/aceite de color pardo oscuro se agitó a 50 °C durante 7 h, tiempo durante el cual se formó una suspensión de color amarillo (controlada por HPLC). La suspensión de color amarillo anaranjado se enfrió a 15 °C y se añadió tolueno (20 ml). La mezcla se filtró y se lavó con tolueno (3 x 10 ml). La torta húmeda de color amarillo se secó al vacío a 40 °C durante 16 h para proporcionar diclorhidrato de *N*-etil-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-amina (S3) en forma de un sólido de color amarillo (5.14 g) con una pureza del 92 % en peso medida mediante un ensayo de ¹H RMN que indicó un rendimiento del 57.8 % en las dos etapas. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.71 (dd, *J* = 5.6, 1.3 Hz, 1H), 8.66 (ddd, *J* = 8.3, 2.2, 1.3 Hz, 1H), 7.97 (ddd, *J* = 8.3, 5.5, 0.7 Hz, 1H), 7.54 – 7.19 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C RMN (101 MHz, DMSO) δ 155.15, 140.81, 139.39, 139.16, 136.62, 133.13, 127.52, 120.35, 41.56, 13.89. ESIMS *m/z* 206 [(M+H-2HCl)+].

Etapa 4: Preparación de clorhidrato de 4-cloro-*N*-etil-2-(piridin-3-il)tiazol-5-amina (S4)

En un matraz de fondo redondo de 1 l se le añadieron diclorhidrato de *N*-etil-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-amina (30 g, 108 mmol) y agua (360 ml) y la solución de color naranja/roja resultante se enfrió a ~5 °C con un baño de hielo. Se añadió en porciones *N*-clorosuccinimida (14.4 g, 108 mmol, 1 equiv.) manteniendo la temperatura por debajo de 7 °C. La solución oscura resultante se agitó a 5 °C durante 40 min y se controló mediante HPLC. La reacción se vertió en una solución de carbonato de potasio al 20 % provocando la formación de un sólido de color rojo gomoso y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con tiosulfato de sodio al 10 % seguido de carbonato de potasio al 20 %. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró proporcionando 4-cloro-*N*-etil-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-amina (S4) (27 g, 104 %) en forma de un aceite de color rojo que se llevó a la Etapa 6 sin purificación adicional. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.54 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.07 (ddd, *J* = 8.1, 2.4, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (ddd, *J* = 8.1, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.27 (qd, *J* = 7.2, 5.8 Hz, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Etapa 5: Preparación de cloruro de 3-(metilsulfonil)propanoílo (S6)

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml equipado con una entrada de nitrógeno, un condensador de reflujo, un tubo de ventilación a un depurador de base de NaOH 1 N y una barra de agitación se cargó con ácido 3-(metilsulfonil)propanoico (50 g, 329 mmol) y tolueno (299 ml) para proporcionar una solución heterogénea. A esto se le añadió cloruro de tionilo (1.5 equivalentes) y la solución se calentó a una temperatura interna de 70-75 °C. La reacción se agitó a esta temperatura con control por RMN. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, momento en el que se observó una formación de sólido significativa. A la suspensión se le añadieron 250 ml de heptano y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Los sólidos se aislaron por filtración, lavando con heptano (rendimiento del 90 %). ¹H RMN

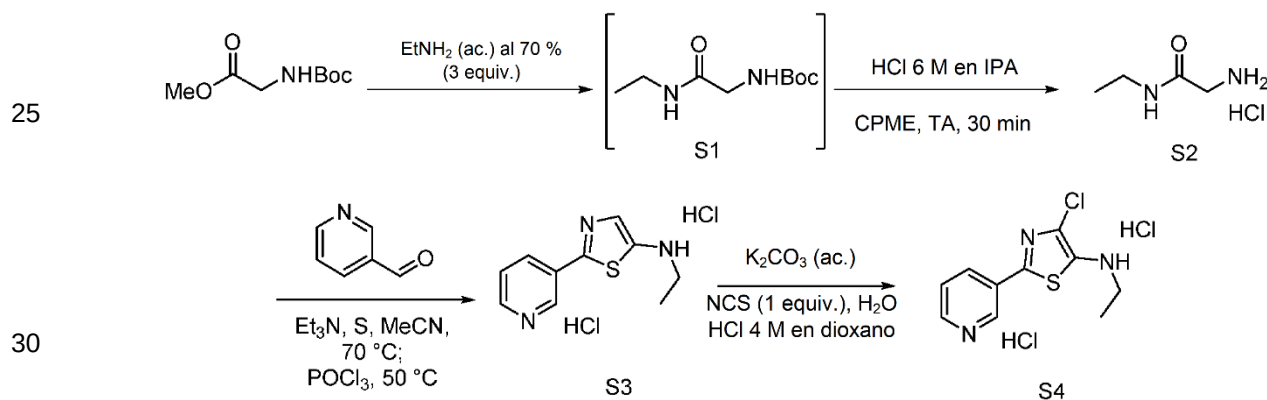
(500 MHz, CDCl₃) δ 3.51 – 3.46 (m, 2H), 3.43 – 3.38 (m, 2H), 3.00 (s, 1H); ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 171.8, 49.5, 41.6, 39.3.

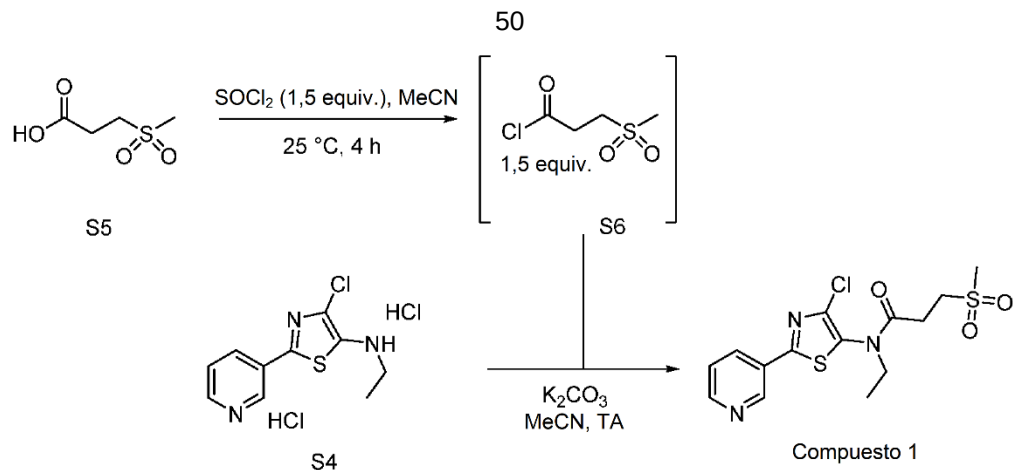
Etapla 6: Preparación de *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonyl)propanamida (Compuesto 1) como Forma A

5 En un matraz de fondo redondo de 1 l que contenía 4-cloro-*N*-etil-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-amina (27 g) se le añadió acetonitrilo (300 ml) formando una solución de color rojo. Se añadió en porciones cloruro de 3-(metilsulfonyl)propanoilo (27.6 g, 162 mmol, 1.5 equiv.) durante 5 minutos y la reacción se controló mediante HPLC hasta que se alcanzó una conversión >98 %. Durante el curso de la reacción, la sal de HCl del producto se formó en forma de un sólido de color amarillo/castaño. El sólido se aisló por
10 filtración y a continuación se neutralizó con carbonato de potasio al 20 %, extrayendo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró proporcionando 52.3 g de un aceite en bruto. El material en bruto se cristalizó en isopropanol-heptano para proporcionar el Compuesto 1 (35.2 g, 80 %) en forma de un sólido de color cristalino. ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.17 - 9.06 (m, 1H), 8.74 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.22 (ddd, *J* = 8.0, 2.4, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 8.0, 4.9, 0.9 Hz, 1H),
15 3.79 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.80 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.34 - 1.15 (m, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 169.43, 163.02, 152.15, 147.29, 138.62, 133.37, 131.86, 128.41, 123.92, 50.21, 45.26, 41.75, 27.29, 12.82; HRMS-ESI (*m/z*) [*M*+*H*]⁺ calc. para C₁₄H₁₆ClN₃O₃S₂, 373.0322; observado, 374.0397. El sólido cristalino se analizó mediante PXRD de acuerdo con el Ejemplo 8, como se muestra en la figura 1 y se le asignó la designación Forma A.

20 Ejemplo 2

Síntesis de *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonyl)propanamida (Compuesto 1) y Recristalización como Forma A





Etapa 1: Preparación de (2-(etilamino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (S1)

En un reactor con camisa de 3 l equipado con un registrador de temperatura, un agitador mecánico, una configuración de nitrógeno de bajo flujo/alto flujo se le añadió una solución de etilamina en agua (70 %) (599 ml, 7.53 mol). El baño del reactor se ajustó a 23 °C (temperatura interna = 22 °C). A esta solución agitada se le añadió lentamente (*terc*-butoxicarbonil)glicinato de metilo (500 g, 2510 mmol) usando una bomba peristáltica manteniendo la temperatura interna por debajo de 35 °C. La reacción se agitó a 23 °C (temperatura interna) durante una noche. El control en proceso (¹H RMN) mostró una conversión completa del material de partida en el producto, (2-(etilamino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (S1). El reactor se configuró con un cabezal de destilación de recorrido corto y el baño del reactor se calentó a 127 °C (temperatura interna de ~115 °C, la temperatura del cabezal de destilación fluctuó entre 70-85 °C). El matraz receptor se enfrió en un baño de hielo y se eliminaron ~240 ml de etilamina/agua/MeOH. La reacción se enfrió a una temperatura interna de 60 °C y se añadieron ~350 ml de CPME, seguido de una segunda destilación para retirar la etilamina restante (la temperatura del baño se fijó en 117 °C, la temperatura interna era de ~98 °C y la temperatura del cabezal de destilación era de ~80 °C). Una vez completada la destilación (determinada por la disminución de la temperatura del cabezal que indica una falta de destilado), el baño del reactor se ajustó a 23 °C (temperatura interna = 22 °C) y se dejó en agitación durante una noche. El producto, (2-(etilamino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo, se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de clorhidrato de 2-amino-*N*-etilacetamida (S2)

En un reactor con camisa de 5 l equipado con una entrada de nitrógeno, una bomba peristáltica, un agitador mecánico y una ventilación de escape que pasa por un depurador de base (trampa de cocodrilo que contenía una solución de NaOH al 10 %) se le añadió HCl (6 M en alcohol isopropílico) (1.67 l, 10.0 mol). La amida de la Etapa 1 se añadió gota a gota al ácido desde el reactor con camisa de 3 l al reactor con camisa de 5 l usando la bomba peristáltica. Una vez completada la adición, se añadieron 400 ml de CPME al reactor de 3 l para lavar el reactor, y los licores de CPME se añadieron al reactor de 5 l mediante bomba peristáltica. La reacción se agitó durante una noche, tiempo durante el cual se formó un precipitado de color blanco. El contenido del reactor se filtró para proporcionar ~100 g de clorhidrato de 2-amino-*N*-etilacetamida (S2), que se reservó para el secado. El filtrado se concentró a 1.3 l (~50 % del volumen), seguido de la adición de 600 ml de CPME y 100 ml de alcohol isopropílico para inducir una mayor

precipitación de S2. La mezcla se agitó durante 60 minutos. La suspensión resultante se filtró y los sólidos se combinaron con el primer cultivo de sólidos y se secaron en un horno de vacío durante una noche (50 °C, <50 mmHg) para proporcionar clorhidrato de 2-amino-*N*-etilacetamida en forma de un sólido de color blanco (300.5 g, 2168 mmol, rendimiento del 86 %): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.49 (s, 2H), 3.14 (qd, *J* = 7.2, 5.4 Hz, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ESIMS *m/z* 103 [(*M*+*H*)⁺].

Etapa 3: Preparación de diclorhidrato de *N*-etil-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-amina (S3)

En un reactor con camisa de 5 l equipado con 2 condensadores de reflujo (hielo seco), un agitador mecánico, una entrada N₂ y un termopar se le añadieron clorhidrato de 2-amino-*N*-etilacetamida (S2) (238 g, 1.72 mol) y acetonitrilo anhidro (2.00 l), lo que condujo a una suspensión de color blanco. El reactor se volvió inerte con nitrógeno. Se añadió trietilamina anhidra (264 ml, 1.89 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h, lo que condujo a una suspensión espesa de color blanco. Se añadió nicotinaldehído (131 ml, 1.37 mol), lo que condujo a una suspensión más diluida. A continuación, se añadió azufre (57.2 g, 1.78 mol). La temperatura de la camisa se ajustó a 72 °C (temperatura interna = 70 °C) y gradualmente (en 30 min) se convirtió en una solución de color rojo anaranjado oscuro y se formaron precipitados. La reacción se controló mediante HPLC para determinar la desaparición del nicotinaldehído, lo que tardó ~5 h de calentamiento a 72 °C y a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción heterogénea se calentó de nuevo a una temperatura interna de 50 °C (donde una vez más se convirtió en una solución transparente de color rojo oscuro/pardo). A la reacción a una temperatura interna de 50 °C se le añadió gota a gota tricloruro de fosforilo (321 ml, 3431 mmol) para no aumentar la temperatura interna más allá de 65.5 °C. La reacción se controló por HPLC hasta que se consumió el intermedio de tioamida (tardó 6 horas). La temperatura de la camisa se redujo a 20 °C (temperatura interna = 20 °C) y los sólidos se aislaron por filtración y se lavaron con acetonitrilo. El reactor se lavó con 100 ml de acetonitrilo. Los filtrados se retiraron para inactivarlos. El sólido se lavó adicionalmente con 300 ml de DCM. La torta húmeda de color amarillo/verde se secó al vacío a (40 °C, <50 mmHg) durante 16 h para producir diclorhidrato de *N*-etil-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-amina en forma de un sólido de color verde (200 g, 703 mmol, rendimiento del 51 %): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.98 (dd, *J* = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.07 (ddd, *J* = 8.0, 2.3, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (ddd, *J* = 8.0, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ESIMS *m/z* 206 [(*M*+*H*)⁺].

Etapa 4: Preparación de clorhidrato de 4-cloro-*N*-etil-2-(piridin-3-il)tiazol-5-amina (S4)

En un reactor de 5 l equipado con un agitador mecánico, una entrada de N₂ y una sonda de temperatura se le añadieron diclorhidrato de *N*-etil-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-amina (210 g, 755 mmol) y agua (630 ml) seguido de acetato de etilo (2.10 l). A esta solución agitada de color rojo oscuro se le añadió una solución de carbonato de potasio (209 g, 1.51 mol) en agua (209 ml) gota a gota mediante una bomba peristáltica durante diez minutos. Tras la finalización, la temperatura de la camisa se ajustó a 45 °C (temperatura interna = 44 °C) y la reacción se agitó durante 2 horas. A continuación, la reacción se transfirió a un embudo de decantación y se eliminó la capa acuosa del fondo. La capa acuosa era de un color naranja transparente claro. La capa acuosa se desechó (la HPLC no mostró ningún producto deseado). La capa orgánica se vertió en un matraz Erlenmeyer equipado con un agitador magnético y MgSO₄ (210 g). El

matraz se agitó durante 3 h hasta que el nivel de agua de la solución orgánica se midió <0.5 % en peso por valoración de Karl Fischer. La mezcla se filtró y los sólidos inorgánicos se lavaron con EtOAc (100 ml). El filtrado se volvió a verter en el reactor de 5 l y se enfrió a una temperatura interna de 0 °C, tiempo durante el cual la solución de color naranja oscuro se volvió heterogénea. A la suspensión heterogénea se le añadió

5 1-cloropirrolidina-2,5-diona (101 g, 755 mmol) en forma de un sólido de color, manteniendo la temperatura interna por debajo de 12 °C. Una vez completada la adición, la reacción se volvió homogénea y la reacción se controló mediante HPLC. Diez minutos después de que se completara la adición, se determinó que la reacción se había completado mediante HPLC. A continuación, se añadió gota a gota HCl 4 M en dioxano (566 ml, 2.27 mol) a través de una bomba peristáltica durante 90 minutos. La temperatura de la camisa se

10 ajustó a 23 °C (temperatura interna = 22 °C) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después de agitar durante una noche, la suspensión heterogénea se filtró para proporcionar un sólido de color amarillo/pardo que se secó en un horno de vacío (30 °C, <50 mmHg) para obtener diclorhidrato de 4-cloro-*N*-etil-2-(piridin-3-il)tiazol-5-amina (S4) en forma de un sólido de color amarillo/pardo (195 g, 629 mmol, rendimiento del 83 %): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.05 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.66 (dd, *J* = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 8.45 (dt, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 3.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ESIMS *m/z* 240 [(*M*+*H*)⁺].

Etapa 5: Preparación de cloruro de 3-(metilsulfonil)propanoílo (S6)

Se cargó ácido 3-(metilsulfonil)propanoico (S5) (101 g, 663 mmol, adquirido en Orchev) en un reactor con camisa de 1 l seguido de acetonitrilo (304 g) y a continuación se agitó para disolver el ácido.

20 Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (83.7 g, 697 mmol) durante cinco minutos. La solución se mantuvo a 25 °C durante 3 horas para permitir que el ácido (S5) se convirtiera en el cloruro de ácido, cloruro de 3-(metilsulfonil)propanoílo (S6). El producto de cloruro de ácido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6: Preparación de *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonil)propanamida (Compuesto 1)

25

Un reactor separado de 5 l se cargó con diclorhidrato de 4-cloro-*N*-etil-2-(piridin-3-il)tiazol-5-amina (164 g, 84 % en peso puro, 442 mmol, 1.0 equiv.) seguido de MeCN (415 g, 22.9 equiv.) y carbonato de potasio (156 g, 1.11 mol). La suspensión de color naranja se agitó antes de la transferencia de la solución de cloruro de ácido desde el reactor de 1 l. La solución de cloruro de 3-(metilsulfonil)propanoílo preparada

30 en la Etapa 5 se transfirió durante 15 minutos a través de una bomba peristáltica y se observó una exotermia de +3 °C. La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente.

Después de agitar durante una noche, la suspensión se enfrió a una temperatura interna de 8 °C antes de transferir agua (554 g) al reactor de 5 l a través de una bomba peristáltica durante 3 horas. Después de que los sólidos se disolvieran, la agitación se detuvo para permitir que se separara la mezcla

35 bifásica. Se desechó la fase acuosa inferior y, a continuación, la fase orgánica se concentró en un evaporador rotatorio a 50 °C para proporcionar *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonil)propanamida (Compuesto 1) en forma de un aceite de color pardo en bruto.

Etapa 7: Aislamiento de *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonil)propanamida (Compuesto 1)

El aceite de la Etapa 6 se disolvió en 1-butanol (497 g) y la solución se volvió a cargar en un reactor de 1 l. El reactor se calentó a 30 °C y se sembró con *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonil)propanamida (Compuesto 1, Forma A) (8.18 g, 21.9 mmol). La suspensión se mantuvo a 30 °C durante 8 horas antes de enfriar a 18 °C durante 12 horas. La suspensión se mantuvo a 18 °C durante 4 horas y a continuación se enfrió a 10 °C durante 8 horas. La suspensión se filtró y la torta húmeda se lavó con heptano. La torta húmeda se secó en horno a <50 mmHg a 50 °C. En este caso, se produjo un calentamiento descontrolado en el horno que dio como resultado que parte de la torta húmeda fundiera. Los sólidos resultantes (150 g, 90 %) se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 8: Recristalización de *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonil)propanamida (Compuesto 1) como Forma A

Se cargó *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonil)propanamida (150 g, 401 mmol) de la Etapa 7 en un reactor de 1 l seguido de MeOH (176 g). El reactor se taponó con nitrógeno y se inició la agitación. El contenido se calentó a 55 °C para disolver el sólido en la solución. La solución de color pardo oscuro se enfrió a 25 °C y se sembró con *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonil)propanamida (Compuesto 1, Forma A) (1.50 g, 4.01 mmol). La suspensión se mantuvo durante 5 horas antes de añadir agua (253 g) al reactor a través de una bomba peristáltica durante 3 horas. La suspensión se mantuvo a 25 °C durante una noche. Al día siguiente, la suspensión se enfrió a una temperatura interna de 4 °C durante 4 horas antes de filtrarla. La torta húmeda se lavó con MeOH al 10 % en agua (100 g) y a continuación se secó en un horno de vacío a 55 °C para proporcionar el Compuesto 1 (92.15 g, 61 %, pureza del 99.3 % en peso) en forma de un sólido de color cristalino. El sólido se analizó mediante PXRD de acuerdo con el Ejemplo 8, como se muestra en la figura 2, y se le asignó la designación Forma A. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.12 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.77 – 8.71 (m, 1H), 8.22 (dt, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 3.79 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.80 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ESIMS m/z 374 [(M+H)⁺].

Ejemplo 3

Cristalización de *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonil)propanamida (Compuesto 1) como Forma A en 1,4-dioxano.

Se disolvieron 25.2 mg de la Forma A del Compuesto 1, como se preparó en el Ejemplo 2, en 500 µl de 1,4-dioxano en un vial de 1 dram. El vial se cubrió con papel de aluminio que tenía un orificio en el papel, y se colocó el vial en una campana extractora para evaporar el disolvente durante 3 días para proporcionar un sólido cristalino. Una muestra se analizó mediante PXRD de acuerdo con el Ejemplo 9, y se le asignó la designación Forma A.

Ejemplo 4

Cristalización alternativa de *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonil)propanamida (Compuesto 1) como Forma A en MeOH.

Se disolvieron 24.9 mg de la Forma A del Compuesto 1, preparada en el Ejemplo 2, en 1 ml de MeOH en un vial de 1 dram. El vial se cubrió con papel de aluminio que tenía un orificio en el papel y se colocó en una campana extractora para evaporar el disolvente durante 3 días para proporcionar un sólido cristalino. Una muestra se analizó mediante PXRD de acuerdo con el Ejemplo 9, y se le asignó la designación Forma A.

Ejemplo 5

Cristalización de *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonil)propanamida (Compuesto 1) como Forma B en acetonitrilo.

Se disolvieron 24.6 mg de la Forma A del Compuesto 1, preparada en el Ejemplo 2, en 500 µl de acetonitrilo en un vial de 1 dram. El vial se cubrió con papel de aluminio que tenía un orificio en el papel y se colocó en una campana extractora para evaporar el disolvente durante 3 días para proporcionar un sólido cristalino. Una muestra se analizó mediante PXRD de acuerdo con el Ejemplo 9, como se muestra en la figura 3 y se le asignó la designación Forma B.

Ejemplo 6

Cristalización alternativa de *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonil)propanamida (Compuesto 1) como Forma B en EtOH.

Se disolvieron 25.2 mg de la Forma A del Compuesto 1, preparada en el Ejemplo 2, en 2 ml de EtOH en un vial de 1 dram. El vial se cubrió con papel de aluminio que tenía un orificio en el papel y se colocó en una campana extractora para evaporar el disolvente durante 3 días para proporcionar un sólido cristalino. Se analizó una muestra mediante PXRD de acuerdo con el Ejemplo 9, y se le asignó la designación Forma B.

Ejemplo 7

Cribado de disolvente de cristalización evaporativa de *N*-[4-cloro-2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-il]-*N*-etil-3-(metilsulfonil)propanamida (Compuesto 1).

Siguiendo el mismo procedimiento general que se describe en los Ejemplos 3-6, Forma A del Compuesto 1, como se preparó en el Ejemplo 2, se disolvió en diversos disolventes y se realizó el procedimiento de cristalización evaporativo. Los resultados se resumen en la Tabla 4 y los patrones de PXRD se confirmaron de acuerdo con el Ejemplo 9.

Tabla 4

Disolvente	Condición	Forma polimórfica
Acetona	Vial recubierto con aluminio, 1 orificio, temperatura ambiente	A
Diclorometano	Vial recubierto con aluminio, 1 orificio, temperatura ambiente	A
Acetato de etilo	Vial recubierto con aluminio, 1 orificio, temperatura ambiente	B
Alcohol <i>iso</i> -propílico	Vial recubierto con aluminio, 1 orificio, temperatura ambiente	B

5	Acetato de <i>iso</i> -propilo	Vial recubierto con aluminio, 1 orificio, temperatura ambiente	B
	2-Metil-tetrahidrofurano	Vial recubierto con aluminio, 1 orificio, temperatura ambiente	B
	Tetrahidrofurano	Vial recubierto con aluminio, 1 orificio, temperatura ambiente	B

Ejemplo 8

Difracción de rayos X de polvo (PXRD) de las Formas polimórficas cristalinas A y B del Compuesto

1.

10 Se analizaron muestras usando un difractómetro de rayos X Rigaku Miniflex II Benchtop. La fuente de rayos X es un tubo de enfoque normal de Cu que funciona a 30 kV y 15 mA. Se proporcionan parámetros de funcionamiento adicionales en la tabla a continuación.

15	Rayos X	30 kV, 15 mA	Velocidad de barrido/Tiempo de Duración	0.2000 grados/min.
	Goniómetro		Ancho de etapa	0.0100 grados
	Acoplamiento	-	Eje de barrido	2theta/theta
	Filtro		Intervalo de barrido	3.0000-40.0000 grados
20	Rendija de selección de CBO	-	Rendija incidente	1.25 grados
	Haz difractado mono.	Monocromador fijo	Rendija limitante de longitud	-
25	Detector	Contador MiniFlex2	Rendija de Recepción n.º 1	1.25 grados
	Modo de barrido	CONTINUO	Rendija de Recepción n.º 2	0.3 mm

30 Se prepararon las muestras de polvo añadiendo al menos 20 mg a un portamuestras de vidrio y usando una ligera presión manual para mantener las superficies de la muestra planas y niveladas con la superficie de referencia del portamuestras. Se colocó el portaobjetos encima de un soporte de aluminio. Cada muestra se analizó de 3 a 40 °2θ usando un barrido continuo de 5 °2θ por minuto con un tamaño de etapa eficaz de 0.02 °2θ. Se analizaron muestras de alta resolución usando un barrido continuo de 0.2 °2θ por minuto y un tamaño de etapa eficaz de 0.01 °2θ.

Ejemplo 9

35 Difracción de rayos X de polvo (PXRD) alternativa de la Formas polimórfica cristalina A y B del Compuesto 1.

Las muestras se analizaron usando un sistema de difracción de rayos X Rigaku Smart-Lab configurado para la geometría de reflexión BraggBrentano usando un haz de rayos X de fuente lineal. La

fuelle de rayos X fue un tubo de Cu Long Fine Focus que funcionó a 40 kV y 44 mA. Esa fuente proporcionó un perfil de haz incidente en la muestra que cambia de una línea estrecha en ángulos altos a un rectángulo amplio en ángulos bajos. Se usaron las ranuras de acondicionamiento del haz en la fuente de rayos X de línea para garantizar que el tamaño máximo del haz fuera inferior a 10 mm tanto a lo largo de la línea como normal a la línea. La geometría de Bragg-Brentano era una geometría de paraenfoque controlada por divergencia pasiva y ranuras receptoras con la muestra en sí actuando como el componente de enfoque para la óptica. La resolución inherente de la geometría de Bragg-Brentano se rigió en parte por el radio del difractómetro y el ancho de la rendija receptora usada. Típicamente, el Rigaku Smart-Lab se operó proporcionando anchos de pico de $0.1^\circ 2\theta$ o menos. Se controló la divergencia axial del haz de rayos X mediante hendiduras de Soller de 5.0 grados en las trayectorias del haz incidente y difractado. Se prepararon las muestras de polvo en un soporte de Si de bajo fondo usando una ligera presión manual para mantener las superficies de la muestra planas y niveladas con la superficie de referencia del portamuestras. Se analizó cada muestra de 2 a $40^\circ 2\theta$ usando un barrido continuo de $6^\circ 2\theta$ por minuto con un tamaño de etapa eficaz de $0.02^\circ 2\theta$.

Ejemplo 10: Calorimetría diferencial de barrido (DSC) de las Forma polimórficas A y B del Compuesto 1.

Se realizaron los análisis de DSC usando un TA Instruments Q2500 DSC. Se completaron la calibración y la verificación de indio antes de analizar las muestras. Se cargaron ~3-5 mg de muestra de forma polimórfica A o B en una cubeta de aluminio herméticamente sellada al aire. Se calentó la muestra a una tasa de $10^\circ\text{C}/\text{minuto}$ desde 0°C hasta 120°C en el instrumento TA Q2500 DSC. Se analizaron los termogramas resultantes usando el software TRIOS para calcular el punto de fusión y calor de fusión. Los resultados se muestran en la figura 4 (Forma polimórfica A) y la figura 5 (Forma polimórfica B).

Ejemplo 11: Espectro de Raman de baja frecuencia de la forma polimórfica A y B del Compuesto 1.

Los espectros de Raman se obtuvieron usando un espectrómetro Kaiser RXN2 equipado con un láser Invictus de 785 nm (15 mW). Los espectros se recogieron usando una sonda de haz colimado con supresión de rayos cósmicos de Kaiser y tiempos de obtención de 4 minutos por espectro. Los resultados se muestran en la figura 6 (Forma polimórfica A) y la figura 7 (Forma polimórfica B).

Ejemplo 12: Molienda al aire de materiales de Polimorfo A y Polimorfo B

Las muestras de Compuesto 1, Polimorfo A y Compuesto 1, Polimorfo B se molieron al aire por separado con Molienda a Chorro hasta un tamaño de partícula de $d(0.5) < 6\ \mu\text{m}$ y $d(0.9) < 15\ \mu\text{m}$. Se realizó una difracción de rayos X de polvo (PXRD) en las muestras antes y después del proceso de molienda al aire. Los datos de PXRD demuestran que la forma polimórfica de la muestra no se modificó durante el proceso de molienda. Después de la molienda, los datos de PXRD mostraron que el Compuesto 1, Polimorfo A molido era coherente con los datos de PXRD para el Compuesto 1, Polimorfo A descritos en el presente documento. Después de la molienda, los datos de PXRD mostraron que el Compuesto 1, Polimorfo B molido era coherente con los datos de PXRD para el Compuesto 1, Polimorfo B descritos en el presente documento.

Ejemplo 13: Comparación del Compuesto 1, Polimorfo A y el Compuesto 1, Polimorfo B cristalinos con el Compuesto 1 no cristalino (un aceite amorfo) en mosca blanca del boniato adulta cabeza a cabeza, *B. tabaci*, estudios de desactivación

En este estudio, se evaluó el efecto del Compuesto 1 sobre el comportamiento de la mosca blanca del boniato adulta, *B. tabaci*. En general, se aplicaron diferentes formas del Compuesto 1 (ya sea la Forma polimórfica A de la invención, la Forma polimórfica B inventiva o el Compuesto 1 no cristalino, aceite amorfo) al interior de viales de vidrio y se transfirieron *B. tabaci* adultas a viales tratados, exponiéndolas al Compuesto 1 a través del contacto con la superficie de vidrio tratada. Para cuantificar el efecto de desactivación notificado anteriormente (Lee et al. 2013), se trazó una línea 2 cm por encima del fondo de los viales tratados y se registró el número de *B. tabaci* por encima de la línea de 2 cm las primeras tres horas después de la exposición inicial. Aunque las moscas blancas que se desactivaron no murieron inmediatamente, en ensayos de campo simulados y ensayos de campo en plantas tratadas, se ha demostrado que este efecto conduce a la mortalidad por inanición y desecación.

Este estudio caracterizó el efecto del Compuesto 1, Polimorfo A y el Compuesto 1, Polimorfo B sobre el comportamiento de moscas blancas adultas *B. tabaci* usando un bioensayo de vial de vidrio tratado común para exponer los insectos de ensayo a través de contacto directo (Busvine 1971) y comparó esos efectos en una comparación directa con el Compuesto 1 no cristalino. Los compuestos de ensayo se disolvieron en acetona (Ejemplo 11A) o se suspendieron en un antidisolvente volátil (hexano) (Ejemplo 11B), y a continuación se aplicaron como recubrimiento uniformemente en el interior de un vial de vidrio usando un rodillo de laboratorio.

Ejemplo 13A: Experimento de acetona

En este experimento, se evaluaron dos formas del Compuesto 1 (forma polimórfica B y un aceite amorfo) para determinar su efecto sobre el comportamiento de *B. tabaci*. Se evaluaron tres tasas de aplicación para cada forma del Compuesto 1 (25 g/ha, 2.5 g/ha y 0.25 g/ha), además de un control de disolvente en blanco. Cada tratamiento y el control se repitieron tres veces. Se disolvieron muestras del Compuesto 1 en acetona y se aplicaron como recubrimiento en el interior de un vial de vidrio con tapón de rosca de 11 dram (Fisherbrand 03-339-21N) (Fisher Scientific, Hampton, NH). Cada vial tenía una dimensión interna de 2.5 x 9 cm, dando como resultado un área de tratamiento de 75.6 cm². Para tratar los viales, en primer lugar se preparó una solución madre de cada muestra disolviendo 1 mg de muestra de Compuesto 1 (ya sea la forma polimórfica B o un aceite amorfo) en 2 ml de acetona. La solución madre se agitó usando un mezclador de vórtice de laboratorio para garantizar la mezcla completa de la solución. Se añadieron 151 µl de cada solución madre a 11.85 ml de acetona para crear la solución de tratamiento para la tasa de 25 g/ha (dando como resultado 0.25 µg/cm²). La solución de tratamiento de 25 g/ha se diluyó en serie diez veces, dos veces para generar soluciones de tratamiento para las tasas de 2.5 y 0.25 g/ha. Se transfirieron 3 ml de cada solución de tratamiento a los viales de 11 dram y los viales se colocaron en un rodillo de tubos de laboratorio y se hicieron girar a temperatura ambiente hasta que la acetona se evaporó por completo, dejando un recubrimiento de Compuesto 1 en el interior de los viales. Los viales de disolvente en blanco se trataron con 3 ml de acetona. Después del tratamiento, los viales se dejaron abiertos en una

campana extractora durante una noche a temperatura ambiente en preparación para los ensayos al día siguiente. Se recogieron moscas blancas *B. tabaci* adultas de sexo mixto (biotipo Medio Este Asia Menor1 (MEAM1)) de una colonia susceptible mantenida en Corteva Agriscience (Indianápolis, IN). Las *B. tabaci* adultas se anestesiaron con CO₂ y se introdujeron aproximadamente 66.5, 32-102 (Media, mín-máx) en cada uno de los viales tratados y se registró su comportamiento. Para evaluar el comportamiento de *B. tabaci*, se trazó una línea 2 cm por encima del fondo del vial y se registró el número de individuos por encima de la línea 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 y 180 min después de la introducción. Después de completar el experimento, los insectos se desvitalizaron congelándolos a -30 °C durante 72 h, después de lo cual se registró el número total de insectos en cada vial. El porcentaje de *B. tabaci* por encima de la línea de 2 cm se calculó para cada tasa y se usó para representar gráficamente el efecto del Compuesto 1 sobre las moscas blancas a lo largo del tiempo.

Análisis estadístico

Para cada ensayo y tasa, la proporción de insectos por encima de la línea de 2 cm se analizó con un modelo mixto lineal generalizado (GLMM, por sus siglas en inglés) para medidas repetidas con respuesta binomial y función de enlace logit (Stroup, 2012). El uso del modelo lineal generalizado con distribución binomial para la respuesta, en lugar del modelo lineal con distribución normal (ANOVA), permite el uso correcto de los supuestos de distribución y el tamaño real de la muestra (número de insectos) usados en los experimentos.

El modelo incluyó *Tratamiento*, *Punto temporal* y la interacción *Tratamiento x Punto temporal* como efectos fijos y la réplica (unidad experimental) como efecto aleatorio. La correlación entre medidas repetidas se modeló con la matriz de covarianza de simetría compuesta.

Los modelos mixtos lineales generalizados se estimaron con el método de pseudoverosimilitud residual y las medias de las proporciones de tratamiento se compararon con pruebas de Tukey ($\alpha = 0.05$) (Stroup 2012). Los análisis estadísticos se realizaron con SAS Proc GLIMMIX (SAS Software, Versión 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC).

Resultados

En los controles en blanco de disolvente, aproximadamente el 20-30 % de los insectos estaban por encima de la línea de 2 cm en cualquier momento dado ($34.1 \% \pm 2.18$, Media $\pm$ ETM) (figura 8). A la tasa más alta de 25 g/ha, hubo un efecto significativo de la exposición al Compuesto 1 a lo largo del tiempo, evidenciado por la reducción en el número de insectos por encima de la línea de 2 cm a lo largo del tiempo a medida que la exposición al Compuesto 1 comenzó a afectar negativamente a su comportamiento (figura 9, Tabla 5). Sin embargo, no hubo un efecto significativo del tratamiento ni interacción entre el tratamiento y el punto temporal, lo que indica que no hubo diferencia en el efecto del polimorfo B y el aceite amorfo a la tasa de 25 g/ha (Tabla 5). A la dosis media de 2.5 g/ha, hubo una diferencia significativa entre el efecto del polimorfo B y el aceite amorfo, donde menos insectos expuestos al polimorfo B estaban por encima de la línea de 2 cm porque su comportamiento se vio más afectado que los insectos expuestos al aceite amorfo a esta tasa (figura 10, Tabla 6). A la dosis de 2.5 g/ha, no hubo efecto del tiempo ni interacción entre el tratamiento y el tiempo (Tabla 6). Por último, a la tasa más baja de 0.25 g/ha, no hubo un efecto significativo

de ninguno de los efectos del modelo, lo que indica que no hubo una diferencia en el efecto del polimorfo B y el aceite amorfo a esta tasa (Tabla 7).

Tabla 5

Ensayos de Tipo III de Efectos Fijos				
Efecto	DF Num	DF Den	Valor de F	Pr > F
Trt	1	4.127	1.06	0.359
Punto temporal	7	30.11	18.57	<0.0001
Trt x Punto temporal	7	30.11	1.55	0.1883
Medias de mínimos cuadrados de Trt (escala de proporciones)				
Trt	Media	Error típico de la media	Agrupación de Tukey-Kramer para medias de mínimos cuadrados de Trt (Alfa = 0.05)	
aceite amorfo	0.167	0.042	a	
Polimorfo B	0.115	0.030	a	

Tabla 6

Ensayos de Tipo III de Efectos Fijos				
Efecto	DF Num	DF Den	Valor de F	Pr > F
Trt	1	4.278	17.31	0.0123
Punto temporal	7	26.5	0.65	0.7085
Trt x Punto temporal	7	26.5	0.52	0.81
Medias de mínimos cuadrados de Trt (escala de proporciones)				
Trt	Media	Error típico de la media	Agrupación de Tukey-Kramer para medias de mínimos cuadrados de Trt (Alfa = 0.05)	
aceite amorfo	0.326	0.035	a	
Polimorfo B	0.156	0.022	b	

Tabla 7

Ensayos de Tipo III de Efectos Fijos				
Efecto	DF Num	DF Den	Valor de F	Pr > F
Trt	1	3.976	4.36	0.1054
Punto temporal	7	25.51	0.53	0.8014
Trt x Punto temporal	7	25.51	0.28	0.9554
Medias de mínimos cuadrados de Trt (escala de proporciones)				
Trt	Media	Error típico de la media	Agrupación de Tukey-Kramer para medias de mínimos cuadrados de Trt (Alfa = 0.05)	
aceite amorfo	0.295	0.062	a	
Polimorfo B	0.502	0.074	a	

Ejemplo 13B: Experimento de hexano

En este experimento, se evaluaron tres formas del Compuesto 1 (Forma polimórfica A, Forma polimórfica B y aceite amorfo no cristalino) para determinar su efecto sobre el comportamiento de *B. tabaci*, polimorfo A, polimorfo B y un aceite amorfo. Las muestras de Forma polimórfica A y Forma polimórfica B se molieron finamente como se describe en el Ejemplo 12. El diseño experimental del experimento de hexano, incluyendo las tasas (25, 2.5 y 0.25 g/ha), la replicación (tres réplicas por tratamiento) y la preparación de la suspensión del tratamiento fue similar al proceso descrito para el Ejemplo 13A. Sin embargo, se usó hexano en lugar de acetona. Debido a que el Compuesto 1 no se disuelve fácilmente en hexano, se usó como antidisolvente para suspender partículas de cada forma polimórfica del Compuesto 1 y el Compuesto 1 de aceite amorfo, no cristalino, para la aplicación a la superficie interna de los viales de vidrio, conservando al mismo tiempo la estructura polimórfica. Debido a que el Compuesto 1 no se disuelve fácilmente en hexano, para distribuir las partículas en cada vial de la manera más uniforme posible, las suspensiones madre se mezclaron usando un mezclador de vórtice de laboratorio durante 30 segundos, seguido de agitación durante 5 minutos en un baño ultrasónico (Branson 2800, Branson Ultrasonics Corp., Danbury, CT). Después del tratamiento por ultrasonidos, las muestras se volvieron a mezclar usando un mezclador de vórtice inmediatamente antes de transferir 151 µl de cada suspensión madre a 11.85 ml de hexano para crear la suspensión de tratamiento para la tasa de 25 g/ha (dando como resultado 0.25 µg/cm²). La suspensión de tratamiento de 25 g/ha se diluyó en serie diez veces, dos veces para generar suspensiones de tratamiento para las tasas de 2.5 y 0.25 g/ha. Se transfirieron 3 ml de cada suspensión de tratamiento a los viales de 11 dram y los viales se colocaron en un rodillo de tubos de laboratorio y se hicieron girar a temperatura ambiente hasta que el hexano se evaporó por completo, dejando un recubrimiento uniforme de partículas de Compuesto 1 en el interior de los viales. Los viales de

disolvente en blanco se trataron con 3 ml de hexano. Después del tratamiento, los viales se almacenaron, se infestaron con aproximadamente 117.4, 47-219 (Media, mín-máx) *B. tabaci* adultas y se evaluó como se describe en el experimento de acetona.

Análisis estadístico

Para cada ensayo y tasa, la proporción de insectos por encima de la línea de 2 cm se analizó con un modelo mixto lineal generalizado (GLMM) para medidas repetidas con respuesta binomial y función de enlace logit (Stroup, 2012). El uso del modelo lineal generalizado con distribución binomial para la respuesta, en lugar del modelo lineal con distribución normal (ANOVA), permite el uso correcto de los supuestos de distribución y el tamaño real de la muestra (número de insectos) usados en los experimentos.

El modelo incluyó *Tratamiento*, *Punto temporal* y la interacción *Tratamiento x Punto temporal* como efectos fijos y la réplica (unidad experimental) como efecto aleatorio. La correlación entre medidas repetidas se modeló con la matriz de covarianza de simetría compuesta.

Los modelos mixtos lineales generalizados se estimaron con el método de pseudoverosimilitud residual y las medias de las proporciones de tratamiento se compararon con pruebas de Tukey ($\alpha = 0.05$) (Stroup 2012). Los análisis estadísticos se realizaron con SAS Proc GLIMMIX (SAS Software, Versión 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC).

Resultados

En los controles en blanco de disolvente, aproximadamente el 30-50 % de los insectos estaban por encima de la línea de 2 cm en cualquier momento dado ($42.1 \% \pm 3.31$, Media $\pm$ ETM) (figura 11). Similar al experimento de acetona, a la tasa más alta (25 g/ha) hubo un efecto significativo de la exposición a Compuesto 1 a lo largo del tiempo tanto para las formas polimórficas como para el aceite amorfo, evidenciado por la disminución del número de insectos por encima de la línea de 2 cm a lo largo del tiempo a medida que los insecticidas comenzaron a afectar negativamente a su comportamiento (figura 12, Tabla 8). Sin embargo, no hubo ningún efecto significativo del tratamiento, lo que indica que no hubo una diferencia en el efecto de los polimorfos A, B y el aceite amorfo a esta tasa (Tabla 8). A la tasa media de 2.5 g/ha, hubo un efecto significativo del tratamiento, donde las moscas blancas expuestas a la forma polimórfica A o a la forma polimórfica B se vieron significativamente afectadas en comparación directamente con el aceite amorfo (figura 13, Tabla 9). Además, a la tasa de 2.5 g/ha hubo un efecto significativo de la exposición al Compuesto 1 a lo largo del tiempo, que fue muy evidente en los tratamientos con forma polimórfica A y forma polimórfica B (figura 13, Tabla 9). Finalmente, hubo una interacción significativa de tratamiento y tiempo a la dosis de 2.5 g/ha, lo que indica que existen diferencias en cómo los insectos en cada tratamiento responden con el tiempo, como se evidencia en las diferentes formas de las curvas de respuesta entre los tratamientos con forma polimórfica A y forma polimórfica B en comparación con el aceite amorfo a lo largo del tiempo (figura 13, Tabla 9). A la dosis más baja (0.25 g/ha), se obtuvieron resultados similares a los observados a la dosis de 2.5 g/ha. A 0.25 g/ha, hubo efectos significativos de tratamiento, tiempo y una interacción de tratamiento y tiempo (figura 14, Tabla 10). Al igual que con la dosis de 2.5 g/ha, los insectos expuestos a la dosis de 0.25 g/ha con los tratamientos con

forma polimórfica A y forma polimórfica B se vieron más afectados negativamente que los expuestos al aceite amorfo (figura 14, Tabla 10) a la tasa de 0.25 g/ha.

Tabla 8

Ensayos de Tipo III de Efectos Fijos				
Efecto*	DF Num	DF Den	Valor de F	Pr > F
Trt	2	5.737	1.32	0.3366
Punto temporal	7	62	40.81	<0.0001
Medias de mínimos cuadrados de Trt (escala de proporciones)				
Trt	Media	Error típico de la media	Agrupación de Tukey-Kramer para medias de mínimos cuadrados de Trt (Alfa = 0.05)	
aceite amorfo	0.029	0.011	a	
Polimorfo B	0.013	0.005	a	
Polimorfo A	0.015	0.006	a	

*La interacción Trt x Punto temporal, efecto no significativo, se eliminó del modelo para alcanzar la convergencia.

Tabla 9

Ensayos de Tipo III de Efectos Fijos				
Efecto	DF Num	DF Den	Valor de F	Pr > F
Trt	2	6.859	35.45	0.0002
Punto temporal	7	48	50.19	<.0001
Trt x Punto temporal	14	48	13.84	<.0001
Medias de mínimos cuadrados de Trt (escala de proporciones)				
Trt	Media	Error típico de la media	Agrupación de Tukey-Kramer para medias de mínimos cuadrados de Trt (Alfa = 0.05)	
aceite amorfo	0.453	0.053	a	
Polimorfo B	0.079	0.017	b	
Polimorfo A	0.080	0.017	b	

Tabla 10

Ensayos de Tipo III de Efectos Fijos				
Efecto	DF Num	DF Den	Valor de F	Pr > F
Trt	2	5.764	23.38	0.0017
Punto temporal	7	40.95	10.47	<.0001
Trt x Punto temporal	14	40.42	4.1	0.0002
Medias de mínimos cuadrados de Trt (escala de proporciones)				
Trt	Media	Error típico de la media	Agrupación de Tukey-Kramer para medias de mínimos cuadrados de Trt (Alfa = 0.05)	
aceite amorfo	0.601	0.030	a	
Polimorfo B	0.345	0.028	b	
Polimorfo A	0.342	0.028	b	