



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011147184/04, 19.04.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 19.04.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 22.04.2009 US 61/171,573;
 08.03.2010 US 61/311,512

(43) Дата публикации заявки: 27.05.2013 Бюл. № 15

(45) Опубликовано: 20.09.2014 Бюл. № 26

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2008/013925 A2, 31.01.2008. WO 2008/013622 A2, 31.01.2008. "TOOLS FOR PURIFYING THE PRODUCT: COLUMN CHROMATOGRAPHYCRYSTALLIZATION AND RESLURRYING", In:ANDERSON: :PRACTICAL PROCESS RESEARCH AND DEVELOPMENT", 2000, p.223-247. BECKMANN W.: "Seeding the desired polymorph:background,possibilities,limitations and case studies", ORGANIC PROCESS (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 22.11.2011

(86) Заявка РСТ:
 US 2010/031546 (19.04.2010)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2010/123791 (28.10.2010)

Адрес для переписки:
 129090, Москва, ул. Большая Спасская, 25, стр.
 3, ООО "Юридическая фирма "Городисский и
 Партнеры"

(54) ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ АЗОЦИКЛИЧЕСКОГО АМИДА

(57) Реферат:

Изобретение относится к кристаллическому полиморфу 1-[4-[4-[5-(2,6-дифторфенил)-4,5-дигидро-3-изоксазолил]-2-тиазолил]-1-пиперидинил]-2-[5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]этанона, обозначенному как Форма

(72) Автор(ы):

ХЭНЭГАН Мэри Энн (US),
 ОБЕРХОЛЗЕР Мэттью Ричард (US),
 ПАСТЕРИС Роберт Джеймс (US),
 ШАПИРО Рафаэль (US)

(73) Патентообладатель(и):

Е.И.ДЮПОН ДЕ НЕМУР ЭНД
 КОМПАНИ (US)

R 2 5 2 8 9 7 5 C 2

R 2 5 2 8 9 7 5 C 2

В, характеризующемуся порошковой дифракционной рентгенограммой, снятой в по меньшей мере отраженных углах 20: 14,902, 18,123, 18,87, 20,204, 20,883, 21,79, 24,186, 26,947. Изобретение относится к фунгицидной

RU 2 5 2 8 9 7 5 C 2

композиции, содержащей кристаллический полиморф 1-[4-[4-[5-(2,6-дифторфенил)-4,5-дигидро-3-изоксазолил]-2-тиазолил]-1-пиперидинил]-2-[5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]этанона, обозначенный как Форма В, в эффективном количестве и по меньшей мере один дополнительный компонент, выбранный из группы, состоящей из поверхностно-активного вещества и жидкого носителя. Изобретение относится к способу борьбы с болезнями растений, вызванными грибковыми патогенами растений, включающему нанесение на растение

или его часть или на семя растения фунгицидно эффективного количества указанного полиморфа. Также изобретение относится к способам получения указанного кристаллического полиморфа. Технический результат - кристаллический полиморф 1-[4-[4-[5-(2,6-дифторфенил)-4,5-дигидро-3-изоксазолил]-2-тиазолил]-1-пиперидинил]-2-[5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]этанона, обладающий более высокой точкой плавления и являющийся менее растворимым. 6 н. и 6 з.п. ф-лы, 13 табл., 2 ил., 25 пр.

(56) (продолжение):

RESEARCH & DEVELOPMENT, 2000, vol.4, no.5, p.372-383. MINO R.CAIRA:"Crystalline polymorphism of organic compounds", TOPICS CUR.CHEM.,1998, vol.198, p.163-208. RU 2066314 C1, 10.09.1996

R U 2 5 2 8 9 7 5 C 2

R U 2 5 2 8 9 7 5 C 2

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) RU (11) 2 528 975⁽¹³⁾ C2

(51) Int. Cl.
C07D 417/14 (2006.01)
A01N 43/80 (2006.01)
A01P 3/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2011147184/04, 19.04.2010

(24) Effective date for property rights:
19.04.2010

Priority:

(30) Convention priority:
22.04.2009 US 61/171,573;
08.03.2010 US 61/311,512

(43) Application published: 27.05.2013 Bull. № 15

(45) Date of publication: 20.09.2014 Bull. № 26

(85) Commencement of national phase: 22.11.2011

(86) PCT application:
US 2010/031546 (19.04.2010)

(87) PCT publication:
WO 2010/123791 (28.10.2010)

Mail address:
129090, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja, 25, str. 3,
OOO "Juridicheskaja firma "Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

KhEhNEhGAN Mehri Ehnn (US),
OBERKhOLZER Meht'ju Richard (US),
PASTERIS Robert Dzhejms (US),
ShAPIRO Rafaehl' (US)

(73) Proprietor(s):

E.I.DJuPON DE NEMUR EhND KOMPANI
(US)

R U

2 5 2 8 9 7 5

C 2

(54) SOLID FORMS OF AZOCYCLIC AMIDE

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a crystalline polymorph of 1-[4-[5-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-3-isoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]ethanone, denoted by Form B, characterised by X-ray powder diffraction at reflected angles of 2θ: 14.902, 18.123, 18.87, 20.204, 20.883, 21.79, 24.186, 26.947. The invention relates to a fungicidal composition containing a crystalline polymorph of 1-[4-[5-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-3-isoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]ethanone, denoted by Form B, in an effective amount and at least one additional component

selected from a group consisting of a surfactant and a liquid carrier. The invention relates to a method of controlling plant diseases caused by fungal plant pathogens, which includes applying a fungicidally effective amount of said polymorph on a plant or part thereof or seeds. The invention also relates to methods of obtaining said crystalline polymorph.

EFFECT: crystalline polymorph of 1-[4-[5-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-3-isoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]ethanone, having a higher melting point and which is less soluble.

12 cl, 13 tbl, 2 dwg, 25 ex

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение относится к твердым формам 1-[4-[4-[5-(2,6-дифторфенил)-4,5-дигидро-3-изоксазолил]-2-тиазолил]-1-пиперидинил]-2-[5-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]этанона и их композициям и способам их применения в качестве

5 фунгицидов.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Твердое состояние химических соединений может быть аморфным (т.е. без дальнего порядка в положениях атомов) или кристаллическим (т.е. атомы упорядочены в

10 правильном повторении структуры). Тогда как известна только одна кристаллическая форма для твердого состояния многих соединений, полиморфы были раскрыты для некоторых соединений. Выражение “полиморф” относится к конкретной кристаллической форме (т.е. структуре кристаллической решетки) химического соединения, которое может находиться в более чем одной кристаллической форме в твердом состоянии. Полиморфы могут отличаться такими химическими и физическими

15 (т.е. физико-химическими) свойствами, как форма кристалла, плотность, твердость, цвет, химическая стабильность, точка плавления, гидроскопичность, скорость супензирования и растворения, и такими биологическими свойствами, как биологическая доступность.

Остается невозможным предсказание физико-химических свойств, таких как точка

20 плавления, для кристаллической формы или кристаллических форм, в которых может существовать твердое состояние химического соединения. Кроме того, невозможно даже предсказать, может ли твердое состояние соединения присутствовать в более чем одной кристаллической форме.

Патентная публикация PCT WO 08/013925 раскрывает фунгицидный азоциклический

25 амид 1-[4-[4-[5-(2,6-дифторфенил)-4,5-дигидро-3-изоксазолил]-2-тиазолил]-1-пиперидинил]-2-[5-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]этанон и способы его получения, а также полезность данного соединения в качестве фунгицида. Теперь открыты новые твердые формы данного соединения, их композиции и способы их

50 получения и применение.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ДАННОГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение относится к твердым формам 1-[4-[4-[5-(2,6-дифторфенил)-4,5-дигидро-3-изоксазолил]-2-тиазолил]-1-пиперидинил]-2-[5-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]этанона (Соединение 1). Более конкретно, данное изобретение относится к кристаллическому полиморфу Соединения 1, обозначенному как Форма

35 В, характеризующемуся порошковой дифракционной рентгенограммой, снятой в по меньшей мере отраженных углах 20 14,902, 18,123, 18,87, 20,204, 20,883, 21,79, 24,186 и 26,947.

Данное изобретение также относится к способам непосредственного получения различных твердых форм Соединения 1 (т.е. не исходя из других твердых форм

40 Соединения 1). Более конкретно, данное изобретение относится к способу получения желаемого кристаллического полиморфа Соединения 1, включающему образование реакционной смеси посредством контакта 2-бром-1-[4,5-дигидро-5-(2,6-дифторфенил)-3-изоксазолил]этанона и 1-[2-[5-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]ацетил]-4-пиперидинкарбонатоамида в присутствии спиртового растворителя; нейтрализацию

45 реакционной смеси основанием; и добавление воды и затравок желаемого кристаллического полиморфа в реакционную смесь. Данное изобретение также относится к способам преобразования одной твердой формы Соединения 1 в другую. Более конкретно, данное изобретение относится к способу получения кристаллического

полиморфа Соединения 1, обозначенного как Форма В, способ включает смешивание кристаллического полиморфа Соединения 1, обозначенного как Форма А, характеризующегося порошковой дифракционной рентгенограммой, снятой в по

меньшей мере отраженных углах 20 13,321, 17,353, 17,563, 19,329, 22,93, 24,326, 25,852 5 и 26,792, с растворителем, содержащим спирт, с образованием суспензии; добавление затравок полиморфа Формы В к суспензии и сохранение суспензии, пока полиморф Формы А преобразовывается в полиморф Формы В.

Данное изобретение также относится к фунгицидной композиции, содержащей (а) по меньшей мере одну твердую форму Соединения 1 и (б) по меньшей мере один 10 дополнительный компонент, выбранный из группы, включающей ПАВ, твердые разбавители и жидкие носители.

Данное изобретение также относится к фунгицидной композиции, содержащей (а) по меньшей мере одну твердую форму Соединения 1 и (б) по меньшей мере один другой фунгицид (например, по меньшей мере один другой фунгицид, имеющий другой участок 15 действия) и/или инсектицид.

Данное изобретение дополнительно относится к способу борьбы с заболеваниями 20 растений, вызванными грибковыми патогенами растений, включающий нанесение на растение или его часть или на семя растения фунгицидно эффективного количества по меньшей мере одной твердой формы Соединения 1 (например, композиции, описанной 25 в данном документе).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

ФИГУРА 1 представляет собой порошковую дифракционную рентгенограмму полиморфа кристаллической Формы А Соединения 1, показывающую индекс абсолютной интенсивности в графике по отношению к положению отражения 20.

ФИГУРА 2 представляет собой порошковую дифракционную рентгенограмму полиморфа кристаллической Формы В Соединения 1, показывающую индекс абсолютной интенсивности в графике по отношению к положению отражения 20.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Как используется в данном документе, выражения “содержит”, “содержащий”,

30 “включает”, “включающий”, “имеет”, “имеющий”, “вмещать”, “вмещающий” или любой другой их вариант предназначены покрывать неисключительное включение. Например, композиция, процесс, способ, устройство или аппарат, которые включают перечень элементов, не обязательно ограничены только этими элементами, а могут включать другие элементы, явно не перечисленные или не присущие такой композиции, процессу, способу, устройству или аппарату. Кроме того, если явно не указано иное, “или” относится к включающему или, а не исключающему или. Например, условие А или В удовлетворяется любым одним из следующего: А - верное (или присутствует), и В - неверное (или не присутствует), А - неверное (или не присутствует), и В - верное (или присутствует), и оба А и В - верные (или присутствуют).

40 Также, единственное число элемента или компонента данного изобретения предназначены для неограничивающего рассмотрения числа случаев (т.е. событий) элемента или компонента. Следовательно, единственное число следует читать как включение одного или по меньшей мере одного, и форма единственного числа элемента или компонента также включает множественную, если число очевидно не означает 45 единственное число.

Как отмечено в данном раскрытии и формуле изобретения, “растение” включает члены Царства Растения, в частности семенные растения (Spermatopsida), на всех этапах жизни, включая молодые растения (например, прорастающие семена, развивающиеся

в сеянцы) и развитые, на репродуктивных этапах (например, растения, дающие цветки и семена). Части растений включают геотропические члены, как правило, растущие под поверхностью среды выращивания (например, почва), такие как корни, клубни, луковицы и клубнелуковицы, а также части, растущие над средой выращивания, такие как листья (включая стебли и листья), цветки, плоды и семена.

5 Как отмечено в описании, выражение “сеянец”, используемое или отдельно, или в сочетании, означает молодое растение, развивающееся из зародыша семени.

Выражение “смешивающийся с водой” в контексте “растворитель, смешивающийся 10 с водой” означает жидкий растворитель (включая смеси соединений растворителей), который полностью растворим в воде (и вода растворима в растворителе) во всех пропорциях при температуре (например, реакционной) среды, содержащей смешивающийся с водой растворитель. Метанол, этанол, ацетон и ацетонитрил являются примерами смешиваемых с водой растворителей.

Наоборот, выражение “не смешивающийся с водой” в контексте вещества, которое 15 представляет собой “не смешивающееся с водой органическое соединение”, “не смешивающийся с водой жидкий компонент” или “не смешивающийся с водой жидкий носитель” означает, что вещество не растворимо в воде (и вода растворима в веществе) во всех пропорциях при релевантных температурах (для составленных композиций при температуре около комнатной, например, при приблизительно 20°C). Как правило, не 20 смешивающиеся с водой вещества, применяемые в качестве жидких носителей или других жидких компонентов в составленных композициях, обладают небольшой растворимостью в воде, и вода обладает небольшой растворимостью в не смешивающихся с водой веществах. Часто не смешивающиеся с водой вещества, применяемые в составе, растворимы в воде в степени, меньшей чем приблизительно 25 1%, или менее чем приблизительно 0,1%, или даже менее чем приблизительно 0,01% вес. при приблизительно 20°C.

Выражение “непрерывная жидкая фаза” в контексте жидких составленных композиций относится к жидкой фазе, образованной жидким носителем. Непрерывная жидкая фаза обеспечивает среду жидких продуктов, в которой другие составляющие компоненты 30 растворены, диспергированы (в виде твердых частиц) или эмульгированы (в виде капель жидкости). Когда жидкий носитель является водным (вода, необязательно содержащая растворенные растворимые в воде соединения), жидкость, эмульгированная в водном жидким носителе, образована при помощи не смешивающегося с водой жидкого компонента.

35 Варианты осуществления данного изобретения включают

Вариант осуществления 1. Кристаллический полиморф 1-[4-[4-[5-(2,6-дифторфенил)-4,5-дигидро-3-изоксазолил]-2-тиазолил]-1-пиперидинил]-2-[5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]этанона (Соединение 1), обозначенный как Форма А в кратком описании данного изобретения и характеризующийся порошковой дифракционной 40 рентгенограммой, снятой в по меньшей мере отраженных углах 2θ

2θ
13,321
17,353
17,563
19,329
22,93
24,326
25,852
26,792

45

Вариант осуществления 2. Кристаллический полиморф 1-[4-[5-(2,6-дифторфенил)-4,5-дигидро-3-изоксазолил]-2-тиазолил]-1-пиперидинил]-2-[5-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]этанона (Соединение 1), обозначенный как Форма В в кратком описании данного изобретения и характеризующийся порошковой дифракционной

5 рентгенограммой, снятой в по меньшей мере отраженных углах 20

10

2θ
14,902
18,123
18,87
20,204
20,883
21,79
24,186
26,947

15 Вариант осуществления 3. Способ получения, описанный в кратком описании данного изобретения, желаемого кристаллического полиморфа Соединения 1, включающий образование реакционной смеси, полученной путем контакта 2-бром-1-[4,5-дигидро-5-(2,6-дифторфенил)-3-изоксазолил]этанона и 1-[2-[5-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]ацетил]-4-пиперидинкарботиоамида в присутствии спиртового растворителя; нейтрализацию реакционной смеси основанием; и добавление воды и затравок желаемого

20 кристаллического полиморфа в реакционную смесь.

25 Вариант осуществления 4. Способ согласно варианту осуществления 3, где реакционная смесь образована путем контакта 2-бром-1-[4,5-дигидро-5-(2,6-дифторфенил)-3-изоксазолил]этанона и 1-[2-[5-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]ацетил]-4-пиперидинкарботиоамида в молярном соотношении в диапазоне от приблизительно 1,2:1 до приблизительно 1:1,2.

30 Вариант осуществления 5. Способ согласно варианту осуществления 4, где молярное соотношение приблизительно равно 1:1.

35 Вариант осуществления 6. Способ согласно любому из вариантов осуществления 3-5, где спиртовой растворитель выбран из низших спиртов (т.е. C₁-C₄ спирты) (включая их смеси).

40 Вариант осуществления 7. Способ согласно варианту осуществления 6, где спиртовой растворитель выбран из метанола и этанола (включая их смеси).

45 Вариант осуществления 8. Способ согласно любому из вариантов осуществления 3-7, где 2-бром-1-[4,5-дигидро-5-(2,6-дифторфенил)-3-изоксазолил]этанон и 1-[2-[5-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]ацетил]-4-пиперидинкарботиоамид находятся в контакте в присутствии спиртового растворителя при температуре реакции по меньшей мере приблизительно 20°C.

50 Вариант осуществления 9. Способ согласно варианту осуществления 8, где температура реакции равна по меньшей мере приблизительно 45°C.

55 Вариант осуществления 10. Способ согласно любому из вариантов осуществления 3-9, где 2-бром-1-[4,5-дигидро-5-(2,6-дифторфенил)-3-изоксазолил]этанон и 1-[2-[5-метил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]ацетил]-4-пиперидинкарботиоамид находятся в контакте в присутствии спиртового растворителя при температуре реакции не более чем приблизительно 60°C.

60 Вариант осуществления 11. Способ согласно варианту осуществления 10, где температура реакции не более чем приблизительно 55°C.

65 Вариант осуществления 12. Способ согласно любому из вариантов осуществления

3-11, где основание содержит соль щелочного металла угольной кислоты или карбоновой кислоты.

Вариант осуществления 13. Способ согласно варианту осуществления 12, где основание содержит ацетат натрия или бикарбонат натрия.

5 Вариант осуществления 14. Способ согласно варианту осуществления 13, где основание содержит ацетат натрия.

Вариант осуществления 15. Способ согласно любому из вариантов осуществления 3-14, где по меньшей мере приблизительно 1 эквивалент основания (относительно реагирующего вещества, выбранного из 2-бром-1-[4,5-дигидро-5-(2,6-дифторфенил)-3-
10 изоксазолил]этанона и 1-[2-[5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]ацетил]-4-пиперидинкарботиоамида, которое находится в меньшем молярном количестве) добавили для нейтрализации реакционной смеси.

Вариант осуществления 16. Способ согласно любому из вариантов осуществления 3-15, где не более чем приблизительно 1,5 эквивалента основания добавляют для
15 нейтрализации реакционной смеси.

Вариант осуществления 17. Способ согласно любому из вариантов осуществления 3-16, содержащий дополнительный этап, где второй спиртовой растворитель добавляют в реакционную смесь после этапа контакта 2-бром-1-[4,5-дигидро-5-(2,6-дифторфенил)-3-изоксазолил]этанона и 1-[2-[5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]ацетил]-4-
20 пиперидинкарботиоамида в присутствии (первого) спиртового растворителя и перед этапом нейтрализации реакционной смеси основанием.

Вариант осуществления 18. Способ согласно любому из вариантов осуществления 3-17, где воду добавляют в количестве по меньшей мере приблизительно 5% об. в расчете на спиртовой растворитель или растворители, образующие реакционную смесь.

25 Вариант осуществления 19. Способ согласно варианту осуществления 18, где воду добавляют в количестве по меньшей мере приблизительно 10% об. в расчете на спиртовой растворитель или растворители, образующие реакционную смесь.

Вариант осуществления 20. Способ согласно любому из вариантов осуществления 3-19, где воду добавляют в количестве до приблизительно 50% об. в расчете на спиртовой растворитель
30 или растворители, образующие реакционную смесь.

Вариант осуществления 21. Способ согласно варианту осуществления 20, где воду добавляют в количестве до приблизительно 40% об. в расчете на спиртовой растворитель или растворители, образующие реакционную смесь.

Вариант осуществления 22. Способ согласно варианту осуществления 21, где воду добавляют в количестве до приблизительно 30% об. в расчете на спиртовой растворитель или растворители, образующие реакционную смесь.

Вариант осуществления 23. Способ согласно варианту осуществления 22, где воду добавляют в количестве до приблизительно 25% об. в расчете на спиртовой растворитель или растворители, образующие реакционную смесь.

40 Вариант осуществления 24. Способ согласно любому из вариантов осуществления 3-23, включающий дополнительный этап охлаждения реакционной смеси до температуры ниже приблизительно 40°C после добавления воды и затравок кристаллов в реакционную смесь.

Вариант осуществления 25. Способ согласно варианту осуществления 24, где после
45 добавления воды и затравок кристаллов в реакционную смесь реакционную смесь охладили до температуры ниже приблизительно 30°C.

Вариант осуществления 26. Способ согласно любому из вариантов осуществления 3-25, где затравки кристаллов представляют собой полиморф Формы А варианта

осуществления 1.

Вариант осуществления 27. Способ согласно любому из вариантов осуществления 3-25, где затравки кристаллов представляют собой полиморф Формы В варианта осуществления 2.

5 Вариант осуществления 27a. Способ согласно любому из вариантов осуществления 3-27, где реакционную смесь взбалтывают после добавления затравок кристаллов.

Вариант осуществления 27b. Способ согласно варианту осуществления 27a, где реакционную смесь взбалтывают перемешиванием после добавления затравок кристаллов.

10 Вариант осуществления 28. Способ получения, описанный в кратком описании данного изобретения, полиморфа Формы В варианта осуществления 2, включающий смешивание полиморфа Формы А варианта осуществления 1 с растворителем, содержащим спирт с образованием суспензии; добавление затравок кристаллов полиморфа Формы В к суспензии; и сохранение суспензии, пока полиморф Формы А преобразовывается в полиморф Формы В.

15 Вариант осуществления 29. Способ согласно варианту осуществления 28, где по меньшей мере приблизительно 5% об. (относительно объема компонентов, но не воды, в растворителе, содержащем спирт) воды добавляют в растворитель, содержащий спирт.

20 Вариант осуществления 30. Способ согласно варианту осуществления 29, где по меньшей мере приблизительно 10% об. воды добавляют в растворитель, содержащий спирт.

Вариант осуществления 31. Способ согласно варианту осуществления 30, где по меньшей мере приблизительно 20% об. воды добавляют в растворитель, содержащий спирт.

25 Вариант осуществления 32. Способ согласно любому из вариантов осуществления 28-31, где не более чем приблизительно 50% об. (относительно объема компонентов, но не воды, в растворителе, содержащем спирт) воды добавляют в растворитель, содержащий спирт.

30 Вариант осуществления 33. Способ согласно варианту осуществления 32, где не более чем приблизительно 40% об. воды добавляют в растворитель, содержащий спирт.

Вариант осуществления 34. Способ согласно варианту осуществления 33, где не более чем приблизительно 30% об. воды добавляют в растворитель, содержащий спирт.

35 Вариант осуществления 35. Способ согласно любому из вариантов осуществления 29-34, где растворитель, содержащий спирт, содержит не более чем приблизительно 5% об. воды перед добавлением воды.

Вариант осуществления 36. Способ согласно любому из вариантов осуществления 29-35, где растворитель, содержащий спирт, который смешан с полиморфом Формы А, состоит в основном из одного или более спиртов и, необязательно, воды (и, необязательно, содержащий растворенное Соединение 1).

40 Вариант осуществления 36a. Способ согласно вариантам осуществления 28-36, где суспензия состоит в основном из Соединения 1 (в одной или нескольких твердых формах или растворенных), одного или нескольких спиртов и, необязательно, воды.

Вариант осуществления 36b. Способ согласно любому из вариантов осуществления 28-36a, где спирт выбран из низших спиртов (т.е. C₁-C₄ спиртов) (включая их смеси).

45 Вариант осуществления 36c. Способ согласно варианту осуществления 36b, где спирт выбран из метанола и этанола (включая их смеси).

Вариант осуществления 36d. Способ согласно варианту осуществления 36c, где спиртом является метанол.

Вариант осуществления 36е. Способ согласно любому из вариантов осуществления 28-36а, где суспензия состоит в основном из Соединения 1 с метанолом или с метанолом и водой или состоит в основном из смеси Соединения 1 с этанолом или с этанолом и водой.

5 Вариант осуществления 37. Способ согласно любому из вариантов осуществления 28-36е, где суспензия сохраняется при температуре по меньшей мере приблизительно 20°C перед этапом добавления затравок кристаллов полиморфа Формы В и затем продолжают во время этапа сохранения суспензии, пока полиморф Формы А преобразовывается в полиморф Формы В.

10 Вариант осуществления 38. Способ согласно варианту осуществления 37, где суспензия сохраняется при температуре по меньшей мере приблизительно 30°C перед этапом добавления затравок кристаллов полиморфа Формы В и затем продолжают во время этапа сохранения суспензии, пока полиморф Формы А преобразовывается в полиморф Формы В.

15 Вариант осуществления 39. Способ согласно варианту осуществления 38, где суспензия сохраняется при температуре по меньшей мере приблизительно 40°C перед этапом добавления затравок полиморфа Формы В и затем продолжают во время этапа сохранения суспензии, пока полиморф Формы А преобразовывается в полиморф Формы В.

20 Вариант осуществления 40. Способ согласно варианту осуществления 39, где суспензия сохраняется при температуре по меньшей мере приблизительно 50°C перед этапом добавления затравок кристаллов полиморфа Формы В и затем продолжают во время этапа сохранения суспензии, пока полиморф Формы А преобразовывается в полиморф Формы В.

25 Вариант осуществления 41. Способ согласно любому из вариантов осуществления 28-40, где суспензия сохраняется при температуре не более чем приблизительно 100°C перед этапом добавления затравок кристаллов полиморфа Формы В и затем продолжают во время этапа сохранения суспензии, пока полиморф Формы А преобразовывается в полиморф Формы В.

30 Вариант осуществления 42. Способ согласно варианту осуществления 41, где суспензия сохраняется при температуре не более чем приблизительно 80°C перед этапом добавления затравок кристаллов полиморфа Формы В и затем продолжают во время этапа сохранения суспензии, пока полиморф Формы А преобразовывается в полиморф Формы В.

35 Вариант осуществления 43. Способ согласно варианту осуществления 42, где суспензия сохраняется при температуре не более чем приблизительно 60°C перед этапом добавления затравок кристаллов полиморфа Формы В и затем продолжают во время этапа сохранения суспензии, пока полиморф Формы А преобразовывается в полиморф Формы В.

40 Вариант осуществления 44. Способ согласно любому из вариантов осуществления 28-43, где суспензию взбалтывают во время этапа сохранения суспензии, пока полиморф Формы А преобразовывается в полиморф Формы В.

Вариант осуществления 45. Способ согласно варианту осуществления 44, где суспензию перемешивают для взбалтывания суспензии.

45 Вариант осуществления 46. Способ согласно любому из вариантов осуществления 28-45, кроме того, содержащий дополнительный этап сбора полиморфа Формы В (после сохранения суспензии, пока полиморф Формы А преобразовывается в полиморф Формы В).

Вариант осуществления 47. Способ согласно любому из вариантов осуществления 28-46, где полиморф Формы А, смешанный с спиртовым растворителем, находится в смеси с полиморфом Формы В.

Вариант осуществления 48. Фунгицидная композиция, содержащая (а) по меньшей

5 мере одну твердую форму 1-[4-[4-[5-(2,6-дифторфенил)-4,5-дигидро-3-изоксазолил]-2-тиазолил]-1-пиперидинил]-2-[5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]этанона; и (b) по меньшей мере один дополнительный компонент, выбранный из группы, включающей ПАВ, твердые разбавители и жидкие носители.

Вариант осуществления 49. Композиция согласно варианту осуществления 48, где

10 компонент (a) содержит полиморф Формы А варианта осуществления 1.

Вариант осуществления 50. Композиция согласно варианту осуществления 48, где компонент (a) содержит полиморф Формы В варианта осуществления 2.

Вариант осуществления 51. Композиция согласно варианту осуществления 50, содержащая жидкий носитель, образующий непрерывную жидкую фазу, в которой 15 компонент (a) диспергирован.

Вариант осуществления 52. Композиция согласно варианту осуществления 51, где жидкий носитель, образующий непрерывную жидкую фазу, содержит воду (т.е. жидким носителем является водный жидкий носитель).

Вариант осуществления 53. Композиция согласно варианту осуществления 52, где

20 воды содержится по меньшей мере приблизительно 50% вес. в расчете на жидкий носитель, образующий непрерывную жидкую фазу.

Вариант осуществления 54. Композиция согласно варианту осуществления 53, где воды содержится по меньшей мере приблизительно 60% вес. в расчете на жидкий носитель, образующий непрерывную жидкую фазу.

25 Вариант осуществления 55. Композиция согласно варианту осуществления 54, где воды содержится по меньшей мере приблизительно 70% вес. в расчете на жидкий носитель, образующий непрерывную жидкую фазу.

Вариант осуществления 56. Композиция согласно варианту осуществления 55, где воды содержится по меньшей мере приблизительно 80% вес. в расчете на жидкий носитель, образующий непрерывную жидкую фазу.

Вариант осуществления 57. Композиция согласно варианту осуществления 56, где воды содержится по меньшей мере приблизительно 90% вес. в расчете на жидкий носитель, образующий непрерывную жидкую фазу.

Вариант осуществления 58. Композиция согласно любому из вариантов

35 осуществления 50-57, содержащая

(a) от приблизительно 1 до приблизительно 25% полиморфа Формы В варианта осуществления 2;

(b1) от приблизительно 50 до приблизительно 70% воды;

40 (b2) от приблизительно 0,5 до приблизительно 10% компонента ПАВ, обладающего диспергирующим свойством; и

(c) от приблизительно 0,1 до приблизительно 5% компонента супендирующего средства;

по весу в расчете на общий вес композиции.

Вариант осуществления 59. Композиция согласно варианту осуществления 58, где

45 компонент (b2) (т.е. компонент ПАВ, обладающий диспергирующим свойством) содержит по меньшей мере одно диспергирующее средство, выбранное из группы, включающей алкоксилированные спирты, привитые сополимеры метилметакрилата, блок-сополимеры на основе поли-12-гидрокистеариновой кислоты и полиэтиленгликоля

и блок-сополимеры полиэтиленоксида-полипропиленоксида.

Вариант осуществления 60. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 51-59, содержащая менее чем приблизительно 5% вес. не смешивающихся с водой органических соединений в жидкой фазе.

5 Вариант осуществления 61. Композиция согласно варианту осуществления 60, содержащая менее чем приблизительно 1% вес. не смешивающихся с водой органических химических соединений в жидкой фазе.

10 Вариант осуществления 62. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 51-61, где непрерывная жидкая фаза является единственной жидкой фазой в композиции (т.е. композиция представляет собой композицию с одной жидкой фазой).

15 Вариант осуществления 63. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 52-57, дополнительно содержащая не смешивающийся с водой жидкий компонент.

20 Вариант осуществления 64. Композиция согласно варианту осуществления 63, где не смешивающийся с водой жидкий компонент эмульгирован в непрерывной жидкой фазе.

25 Вариант осуществления 65. Композиция согласно варианту осуществления 63 или 64, содержащая

(a) от приблизительно 10 до приблизительно 25% полиморфа Формы В варианта осуществления 2;

(b1) от приблизительно 30 до приблизительно 50% воды;

(b2) от приблизительно 5 до приблизительно 20% компонента ПАВ, обладающего диспергирующим свойством; и

(c) от приблизительно 0,1 до приблизительно 5% компонента супендирующего средства; и

(d) от приблизительно 5 до приблизительно 40% не смешивающегося с водой жидкого компонента;

по весу в расчете на общий вес композиции.

30 Вариант осуществления 66. Композиция согласно варианту осуществления 65, где компонент (b2) (т.е. компонент ПАВ, обладающий диспергирующим свойством) также обладает свойством эмульгирования.

35 Вариант осуществления 67. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 63-66, где не смешивающийся с водой жидкий компонент (т.е. компонент (d)) содержит по меньшей мере одно вещество, выбранное из глицериновых сложных эфиров жирных кислот, низших алкильных сложных эфиров жирных кислот и минеральных масел.

40 Вариант осуществления 68. Композиция согласно варианту осуществления 67, где компонент (d) содержит по меньшей мере одно вещество, выбранное из метиловых сложных эфиров жирных кислот и глицериновых сложных эфиров жирных кислот со средней длиной цепи (C₇-C₉).

45 Вариант осуществления 69. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 65-68, где компонент (b2) содержит по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы, включающей додецилбензолсульфонаты кальция, сульфаты этоксилированного амина животного жира, этоксилированные неионные ПАВ (например, этоксилированное касторовое масло и этоксилированные тристирилфенолы), сложные гексаэфиры жирной кислоты этоксилированного сорбита, алкилполигликозиды, блок-сополимеры на основе поли-12-гидрокистеариновой кислоты и

полиэтиленгликоля, алcoxилированные спирты и блок-сополимеры полиэтиленоксида-полипропиленоксида.

Вариант осуществления 69а. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 65-68, где компонент (b2) содержит по меньшей мере одно вещество, 5 выбранное из группы, включающей додецилбензолсульфонаты кальция, сульфаты этоксилированного амина животного жира, этоксилированные неионные ПАВ (например, этоксилированное касторовое масло и этоксилированные тристирилфенолы), блок-сополимеры на основе поли-12-гидроксистеариновой кислоты и 10 полиэтиленгликоля, алcoxилированные спирты и блок-сополимеры полиэтиленоксида-полипропиленоксида.

Вариант осуществления 70. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 63-69, дополнительно содержащая противовспенивающий компонент в количестве от приблизительно 0,01% до приблизительно 5% вес. композиции.

Вариант осуществления 71. Композиция согласно любому из вариантов 15 осуществления 63-70, дополнительно содержащая биоцидный компонент в количестве от приблизительно 0,001% до приблизительно 1% вес. композиции.

Вариант осуществления 72. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 63-71, дополнительно содержащая антифризный компонент в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 10% вес. композиции.

Вариант осуществления 73. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 63-62, дополнительно содержащая компонент рН-буфера в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 10% вес. композиции.

Вариант осуществления 74. Композиция согласно варианту осуществления 51, где 25 жидкий носитель, образующий непрерывную жидкую фазу, является не смешиваемым с водой.

Вариант осуществления 75. Композиция согласно варианту осуществления 74, где композиция содержит не более чем приблизительно 10% вес. воды.

Вариант осуществления 76. Композиция согласно варианту осуществления 75, где композиция содержит не более чем приблизительно 5% вес. воды.

Вариант осуществления 77. Композиция согласно любому из вариантов 30 осуществления 74-76, содержащая

(а) от приблизительно 1 до приблизительно 20% полиморфа Формы В варианта осуществления 2;

(b1) от приблизительно 10 до приблизительно 60% не смешивающегося с водой 35 жидкого компонента;

(b2) от приблизительно 2 до приблизительно 15% компонента ПАВ, обладающего свойством диспергирования; и

(с) от приблизительно 0,1 до приблизительно 10% компонента супендирующего средства;

40 по весу в расчете на общий вес композиции.

Вариант осуществления 78. Композиция согласно варианту осуществления 77, где компонент (b2) (т.е. компонент ПАВ, обладающий диспергирующим свойством) также обладает эмульгирующим свойством.

Вариант осуществления 79. Композиция согласно варианту осуществления 77 или 45 78, дополнительно содержащая воду в количестве от приблизительно 0,1 до приблизительно 5% вес.

Вариант осуществления 80. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 77-79, где компонент (b1) содержит по меньшей мере одно вещество,

выбранное из группы, включающей глицериновые сложные эфиры жирных кислот средней длины цепи (C₇-C₉), низшие алкильные сложные эфиры жирных кислот и минеральных масел.

Вариант осуществления 81. Композиция согласно любому из вариантов

осуществления 77-80, где компонент (b2) содержит по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы, включающей додецилбензолсульфонаты кальция, сульфаты этоксилированного амина животного жира, этоксилированные неионные ПАВ (например, этоксилированное касторовое масло и этоксилированные тристирилфенолы), алкилполигликозиды, сложные гексаэфиры жирной кислоты этоксилированного сорбита, триэфиры жирной кислоты сорбитана и полиэтиленгликольалкидных смол.

Вариант осуществления 81а. Композиция согласно любому из вариантов

осуществления 77-80, где компонент (b2) содержит по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы, включающей додецилбензолсульфонаты кальция, сульфаты этоксилированного амина животного жира, этоксилированные неионные ПАВ (например, этоксилированное касторовое масло и этоксилированные тристирилфенолы) и полиэтиленгликольалкидные смолы.

Вариант осуществления 82. Композиция согласно любому из вариантов

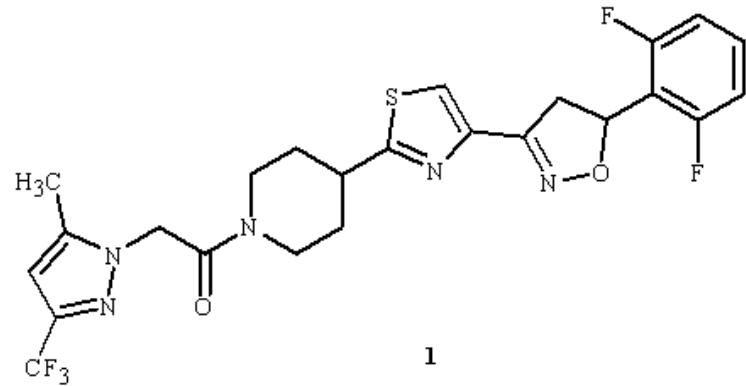
осуществления 77-81, где компонент (c) содержит по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы, включающей коллоидный диоксид кремния, органически модифицированные диоксиды кремния и органически модифицированные бентонитовые глины.

Вариант осуществления 83. Композиция согласно любому из вариантов осуществления 48-82, где композиция дополнительно содержит один или более дополнительных активных ингредиентов, выбранных из фунгицидов и инсектицидов.

Вариант осуществления 84. Композиция согласно варианту осуществления 83, где один или более дополнительных активных ингредиентов находятся в количестве от 0,1 до приблизительно 40% вес. композиции.

Варианты осуществления данного изобретения, включая вышеописанные варианты осуществления 1-84, а также любые другие варианты осуществления, описанные в данном документе, могут быть объединены любым способом.

Соединение 1 представляет собой 1-[4-[4-[5-(2,6-дифторфенил)-4,5-дигидро-3-изоксазолил]-2-тиазолил]-1-пиперидинил]-2-[5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]этанон и имеет следующую молекулярную структуру:



45 Молекулярная структура Соединения 1 может существовать в виде двух отдельных стереоизомеров (т.е. энантиомеров). Однако данное изобретение относится к рацемической смеси Соединения 1, содержащей равные количества двух возможных энантиомеров.

Было обнаружено, что твердое состояние Соединения 1 может быть получено в

более чем одной твердой форме. Эти твердые формы включают аморфную твердую форму, в которой не существует дальнего порядка в положениях молекул (например, пены и стекла). Эти твердые формы также включают кристаллические формы, в которых составляющие молекул упорядочены в правильном повторении структуры,

5 простирающейся во всех трех пространственных измерениях. Термин “полиморф” относится к конкретной кристаллической форме химического соединения, которое может существовать в более чем одной кристаллической структуре (например, тип решетки) в твердом состоянии. Выражение “полиморфы упаковки” относится к конкретным кристаллическим формам соединения, имеющим различную упаковку

10 кристаллов. Кристаллические формы Соединения 1 в данном изобретении относятся к вариантам осуществления, которые включают один полиморф (т.е. одну кристаллическую форму), и к вариантам осуществления, которые включают смесь полиморфов (т.е. различные кристаллические формы). Полиморфы могут отличаться химическими, физическими и биологическими свойствами, такими как кристаллическая

15 форма, плотность, твердость, цвет, химическая стабильность, точка плавления, гигроскопичность, суспендируемость, скорость растворения и биологическая доступность. Специалист в данной области техники примет во внимание, что полиморф Соединения 1 может проявлять полезные свойства (например, пригодность для получения применимых составов, улучшенная биологическая характеристика) по

20 сравнению с другим полиморфом или смесью полиморфов Соединения 1. Отличия по отношению к химической устойчивости, фильтруемости, растворимости, гигроскопичности, точке плавления, плотности твердого вещества и текучести могут иметь существенное влияние на развитие способов получения и составов и качество и эффективность средств для обработки растений. Удалось добиться получения и

25 выделения конкретных полиморфов Соединения 1.

Один кристаллический полиморф формы Соединения 1 обозначен как Форма А. Эта твердая форма является несольватированной и рацемической. Форма А может характеризоваться порошковой рентгеновской дифракцией (XRPD), анализом рентгеновской структуры монокристалла и дифференциальной сканирующей

30 калориметрией (DSC).

Порошковая дифракционная рентгенограмма полиморфа Формы А Соединения 1 показана на Фигуре 1. Соответствующие значения 2θ внесены в Таблицу 1 Типичного примера 1. Полиморф Формы А Соединения 1 может быть идентифицирован порошковой дифракционной рентгенограммой, по меньшей мере снятой в отраженных

35 углах 2θ .

20
13,321
17,353
17,563
19,329
22,93
24,326
25,852
26,792

40

45 Дифракция рентгеновских лучей монокристалла может также применяться для характеристики полиморфа Формы А. Полное описание дифракции рентгеновских лучей монокристалла полиморфа Формы А обеспечено в Типичном примере 2. Кристаллы полиморфа Формы А имеют триклинную элементарную ячейку и, как правило, проявляют игольчатую морфологию.

Полиморф Формы А Соединения 1 может также характеризоваться дифференциальной сканирующей калориметрией. DSC показывает точку плавления полиморфа Формы А приблизительно при 127°C. Подробности эксперимента DSC представлены в Типичном примере 3. Полиморф Формы А является физически устойчивым и не гидратированным в своей чистой твердой форме (как показано в Типичном примере 4).

Полиморф Формы А Соединения 1 можно получить растворением аморфной твердой формы Соединения 1 в растворителе при комнатной температуре (как показано в Примере получения 1) или около точки кипения растворителя и затем охлаждением до комнатной температуры или ниже. Метанол, этанол или смеси метанола и воды являются особенно применимыми растворителями для данного способа. Полиморф Формы А можно также получить прямо во время получения Соединения 1 (см. Примеры получения 1 и 2).

Второй кристаллический полиморф Формы Соединения 1, обозначенный как Форма

15 В, был первоначально выделен в эксперименте определения растворимости/MSZW (ширина метастабильной зоны) для кристаллической формы А (см. Пример получения 3). Эта твердая форма является несольватированной и рацемической. Полиморф Формы В может характеризоваться порошковой рентгеновской дифракцией, анализом рентгеновской структуры монокристалла и дифференциальной сканирующей

20 калориметрией.

Порошковая дифракционная рентгенограмма полиморфа Формы В Соединения 1 показана на Фигуре 2. Соответствующие значения 2θ внесены в Таблицу 2 Типичного примера 1. Полиморф Формы В Соединения 1 может характеризоваться порошковой дифракционной рентгенограммой, снятой в по меньшей мере отраженных углах 2θ.

25

2θ
14,902
18,123
18,87
20,204
20,883
21,79
24,186
26,947

30

Дифракция рентгеновских лучей монокристалла может также применяться для характеристики полиморфа Формы В. Полное описание дифракции рентгеновских лучей монокристалла полиморфа Формы В обеспечено в Типичном примере 5. Кристаллы полиморфа Формы В имеют ромбическую элементарную ячейку и, как правило, проявляют лопастную морфологию.

Дифракция рентгеновских лучей монокристалла показывает, что полиморфы Формы А и В представляют собой полиморфы упаковки, которые содержат первоначально различные молекулярные конформации Соединения 1. Форма А, как правило, содержит одну молекулярную конформацию, а Форма В, как правило, состоит из смеси приблизительно 71% одной конформации и приблизительно 29% другой конформации. Незначительная молекулярная конформация в Форме В напоминает молекулярную конформацию в Форме А. Основным различием между основной молекулярной конформацией в Форме В и молекулярной конформацией в Форме А является вращение связи, связывающей пиперидиновое кольцо с тиазольным кольцом.

Полиморф Формы В Соединения 1 может также характеризоваться дифференциальной сканирующей калориметрией. DSC указывает, что точка плавления

полиморфа Формы В приблизительно 148°C. Подробности эксперимента DSC представлены в Типичном примере 3. Полиморф Формы В является физически устойчивым и не гидратированным в своей чистой твердой форме (показанной в Типичном примере 4).

5 Полиморф Формы В можно получить нагреванием твердого полиморфа Формы А в метаноле/воде и затем охлаждением, добавлением затравок кристаллов полиморфа Формы В и фильтрацией (Пример получения 4). Полиморф Формы В можно также получить прямо во время получения Соединения 1 (Пример получения 5).

Относительная стабильность полиморфных Форм А и В Соединения 1

10 характеризуется дифференциальной сканирующей калориметрией и экспериментом по предпочтительному взаимопревращению (см. Типичный пример 6). Эти эксперименты подтверждают заключение, что полиморф Формы В более термодинамически устойчив, чем полиморф Формы А, и, таким образом, трансформация полиморфа Формы А в полиморф Формы В является необратимой.

15 Соединение 1 может также существовать в виде аморфного твердого вещества.

Структура XRPD для аморфного твердого Соединения 1 не показывает существенных сигналов и, таким образом, легко отличается от структур полиморфов Форм А и В.

20 Аморфная форма Соединения 1 также может характеризоваться модулированной дифференциальной сканирующей калориметрией (MDSC). Как описано в Типичном примере 7, определенная температура стеклования аморфной формы Соединения 1 была приблизительно 68°C. Аморфная форма Соединения 1 является устойчивой и не гидратированной в своей чистой твердой форме (показано в Типичном примере 4).

25 Аморфная твердая форма может быть получена выпариванием досуха растворов, содержащих Соединение 1 в растворителе (например, пена, полученная из концентрирования хроматографического растворителя в Примере получения 1), охлаждением расплавленного Соединения 1 (полученного нагреванием любой твердой формы выше точки плавления) или сушкой распылением раствора Соединения 1.

30 Как упоминалось выше, полиморф Формы А и В может быть получен непосредственно во время получения Соединения 1. Способ получения полиморфа Формы А или Формы В непосредственно из исходных предшествующих материалов показан на Схеме 1. Способ включает смешивание соединения Формулы 2 и соединения Формулы 3 в присутствии спиртового растворителя. Когда реакция завершена, смесь обрабатывают основанием для нейтрализации одного эквивалента полученной кислоты. Реакционную смесь затем разбавляют водой для растворения солей и стимуляции 35 выкристаллизования продукта из раствора. Кроме того, добавляют затравки кристаллов желаемого кристаллического полиморфа, чтобы вызвать кристаллизацию продукта в конкретной полиморфной форме.

40 Реакция в соответствии со Схемой 1 может протекать с использованием небольшого избытка одного из исходных соединений Формулы 2 или 3. Как правило, молярное соотношение соединения Формулы 2 к соединению Формулы 3 находится в диапазоне от приблизительно 1,2:1 до приблизительно 1:1,2. Следует отметить молярное соотношение приблизительно 1:1 (например, 1,05:1). Хотя смешиваемые с водой растворители (например, ацетон, ацетонитрил или спирты) обычно применимы для реакции получения Соединения 1, спиртовые растворители особенно применимы и для 45 реакций образования Соединения 1, и для кристаллизации полиморфа Формы А или В. Известны низшие (т.е. C₁-C₄) спирты. Метанол и этанол особенно применимы для растворения исходных материалов и способствуют чистой кристаллизации продукта. Уходящей группой X в соединении Формулы 3 может быть, например, хлорид, бромид,

йодид, метансульфонат или трифторметансульфонат. Хлорид, йодид, а особенно бромид, являются особенно применимыми уходящими группами для данного способа. Если X представляет собой Cl (т.е. хлорид), его можно превратить *in situ* в Br (т.е. бромид) добавлением одного эквивалента бромида (например, натрия бромид, лития бромид 5 или тетрабутиламмония бромид) к реакционной смеси. Соединения Формулы 2 и 3 реагируют с образованием Соединения 1 при температуре окружающей среды; однако реакционная смесь также может быть нагрета до температуры флегмы растворителя. Нагревание при или близко к точке кипения растворителя особенно применимо для 10 обеспечения большей скорости реакции. Реакции, протекающие при или близко к точке кипения растворителя, завершаются за от приблизительно 0,5 часа до приблизительно 1,5 часа.

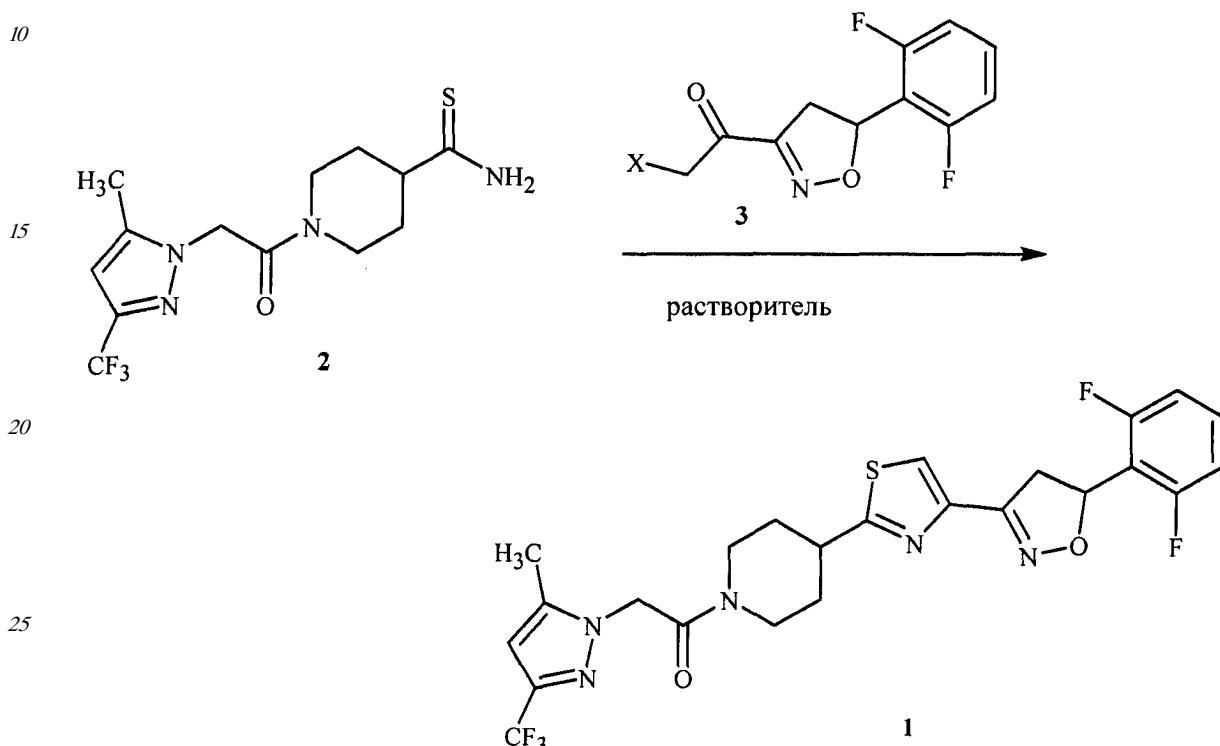
При завершении реакции реакционную смесь обычно разбавляют более спиртовым растворителем (например, в 0,5-1,5 раза от оригинального объема растворителя) для активации перемешивания, а затем добавляют основание и воду. Спиртовой 15 растворитель, впоследствии добавленный для активации перемешивания, может быть спиртовым растворителем, отличным от тех, что используются для проведения реакции, но спиртовой растворитель, как правило, является таким же. Реакция образует 1 эквивалент (относительно ограничивающего реагента, т.е. соединения Формулы 2 или 3, который находится в меньшем молярном количестве) кислоты, который в отсутствие 20 основания будет присоединять протон к продукту Формулы 1. Следовательно, как правило, по меньшей мере приблизительно 1 эквивалент основания добавляют для нейтрализации образовавшейся кислоты. Можно добавить более чем 1 эквивалент основания, хотя для минимизации стоимости и удаления отходов, как правило, добавляют не более чем приблизительно 1,5 эквивалента основания. Широкое 25 разнообразие оснований может использоваться для нейтрализации образовавшейся кислоты, и подходят даже сравнительно слабые основания. Растворимые в воде основания являются предпочтительными, так как и избыток основания, и конъюгат кислоты, образовавшиеся из нейтрализации кислоты, растворимы в содержащей воду реакционной среде и, таким образом, не загрязняют продукт кристаллизации. Примеры 30 подходящих растворимых в воде оснований включают соли щелочных металлов углекислоты и карбоновых кислот. Бикарбонат натрия и ацетат натрия особенно применимы в данном способе, так как они являются растворимыми в воде недорогими основаниями.

Воду добавляют в реакционную смесь для улучшения растворимости побочных 35 продуктов и снижения растворимости продукта, таким образом, стимулируя чистую кристаллизацию желаемого полиморфа. Количество добавляемой воды, как правило, находится в диапазоне от приблизительно 5% до приблизительно 30% об. относительно жидкой фазы. Кроме основания и воды, необязательно добавляют окисляющее средство для удаления плохо пахнущих серосодержащих примесей, полученных из тиоамида 40 Формулы 2. Водный раствор перекиси водорода особенно применим для этой цели. Когда добавляют перекись водорода, количество, как правило, составляет от приблизительно 5 до 20% мол. относительно количества тиоамида Формулы 2, применяемого в реакции.

После добавления основания и воды реакционной смеси позволяют остыть до 45 приблизительно 15-25°C ниже точки кипения растворителя, при которой добавляют затравки кристаллов желаемого полиморфа. Охлаждение реакционной смеси предотвращает растворение затравок кристаллов до того, как они будут способны инициировать кристаллизацию продукта. После добавления затравок кристаллов

реакционную смесь предпочтительно взбалтывают (например, перемешивают или встряхивают) для активации образования ядер и роста зарождающихся кристаллов. Взбалтывание необязательно повторяют при возникновении кристаллизации. Реакционную смесь предпочтительно охлаждают до от приблизительно 10 до приблизительно 20°C для гарантии того, что кристаллизация продукта из реакционной смеси завершена, и для облегчения обработки реакционной смеси. Смесь затем фильтруют для сбора желаемого кристаллического полиморфа Соединения 1.

Схема 1



где X представляет собой Cl, Br, I, OS(O)₂CH₃ или OS(O)₂CF₃

Полиморф Формы В может быть получен из полиморфа Формы А, так как полиморф Формы В является более термодинамически устойчивой кристаллической формой. Преобразование полиморфа Формы А в полиморф Формы В можно выполнить смещиванием полиморфа Формы А со спиртовым растворителем с образованием суспензии, добавлением затравок полиморфа Формы В к суспензии и сохранением суспензии, пока полиморф Формы А преобразовывается в полиморф Формы В.

Растворители, содержащие спирт, хорошо работают в преобразовании полиморфа Формы А в полиморф Формы В, так как полиморф Формы А несколько растворим в спиртах, и мало того, что полярность спиртов ограничивает растворимость Формы В, но и растворимость может быть легко дополнительно снижена добавлением воды. Недорогими спиртами, которые хорошо работают для данного преобразования, являются низшие спирты (т.е. С₁-С₄ спирты), к которым может быть добавлена вода (как правило, до приблизительно 30% об.). Особенno следует отметить такие спирты, как метанол и этанол. Пример преобразования полиморфа Формы А в Форму В в чистом этаноле описан в сравнительном эксперименте взаимопревращения Типичного примера 6. Добавление воды в растворитель, содержащий спирт, снижает растворимость полиморфа Формы В, таким образом позволяя более полное и, следовательно, эффективное выделение Формы В из реакционной смеси. Включение воды может также

увеличивать скорость кристаллизации полиморфа Формы В. Как правило, по меньшей мере добавляют от приблизительно 5% об. до приблизительно 50% об. воды относительно объема компонентов (например, спиртов) в растворитель, помимо любой воды, которая уже в растворителе. Типично, растворитель, содержащий спирт, содержит не более чем приблизительно 5% об. воды перед добавлением воды. Также, как правило, после добавления воды растворитель содержит от приблизительно 5% об. до приблизительно 33% об. воды. Время и температура, необходимые для завершения преобразования полиморфа Формы А в полиморф Формы В, обратно пропорциональны. Для преобразования полиморфа Формы А в полиморф Формы В температура

реакционной смеси, как правило, составляет по меньшей мере приблизительно 5°C, но не более приблизительно 100°C. Так как метанол и этанол обычно кипят при достаточно более низких температурах чем 100°C, когда растворитель содержит метанол или этанол, температура, как правило, составляет не более приблизительно 60°C. При низких температурах (например, 5-25°C) реакция является медленной, и необходимо от 12 до

приблизительно 48 часов для полного преобразования в полиморф Формы В. При более высоких температурах (например, 45-60°C) реакция является быстрой, и необходимо от приблизительно 0,5 до приблизительно 4 часов для полного преобразования в полиморф Формы В. Пример преобразования, выполненный при этом верхнем температурном диапазоне, описан в Примере получения 4. Окончание

преобразования можно легко определить фильтрованием твердого вещества из аликвоты и сравнением его точки плавления с известными точками плавления полиморфа Форм А и В.

Хотя добавление затравок полиморфа Формы В для начала преобразования не является необходимым (как показано в Примере получения 3), добавление затравок гарантирует, что преобразование начинается без замедления и может помочь ускорить преобразование. Пример преобразования с затравками описан в Примере получения 4.

Преобразованию полиморфа обычно способствуют некоторые формы взбалтывания (например, перемешивание или встряхивание), и поэтому в оборудовании для

преобразования полиморфа обычно предусматривается взбалтывание. В частности, в начале преобразования полиморфа кристаллизация полиморфа Формы В может быть ускорена взбалтыванием реакционной смеси, но преобразование может быть выполнено в отсутствие взбалтывания. В Примере получения 4 описывают реакцию, где преобразование начинается благодаря перемешиванию в присутствии затравок и завершается охлаждением без взбалтывания.

Варианты осуществления данного изобретения также относятся к смесям полиморфа Форм А и В Соединения 1. Смеси полиморфа Форм А и В могут быть получены простым смешиванием образца полиморфа Формы А с образцом полиморфа Формы В. Любой способ, применимый для смешивания порошков, подходит для этого способа.

Альтернативно, смеси полиморфа Формы А и В Соединения 1 можно получить из полиморфа Формы А выделением смеси кристаллов через различные периоды времени (определенные точкой плавления аликвот), как описано в процедурах преобразования выше. Этот способ можно также применять для увеличения количества полиморфа В, исходя из смеси полиморфов кристаллических форм.

Без дальнейшего уточнения полагают, что специалист в данной области техники с использованием предыдущего описания может применять данное изобретение. Следующие примеры, следовательно, подразумеваются исключительно как иллюстративные, а не ограничивающие раскрытие каким-либо образом.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 1**Получение полиморфа А Соединения 1**

К перемешиваемому раствору 2-хлор-1-[4,5-дигидро-5-(2,6-дифторфенил)-3-изоксазолил]этанона (полученному согласно процедуре, подобной Примеру 7, этап С 5 в патентной публикации PCT WO 08/013925) (2,64 г, 10,2 ммоль) в ацетоне (64 мл) добавили 1-[2-[5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]ацетил]-4-пиперидинкарботиоамид (полученный согласно процедуре в Примере 8, этап С в патентной публикации PCT WO 08/013925) (3,40 г, 10,2 ммоль) и бромид натрия (1,57 г, 15,3 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 10 часов, охладили до комнатной температуры, а затем обработали твердым бикарбонатом натрия (0,92 г, 11,0 ммоль) в течение 30 минут. Смесь концентрировали и остаток разделили между водой и дихлорметаном. Органическую фазу отделили, высушили (MgSO₄), отфильтровали и концентрировали для получения неочищенного продукта 15 реакции в виде масла. Остаток очистили хроматографией на силикагеле (120 г) с использованием 50-100% этилацетата в гексанах в качестве элюанта для получения продукта в виде твердой пены. Стеклообразную пену поместили в метанол при комнатной температуре, из чего продукт кристаллизовался в виде иголок (2,0 г, т. пл. 127-130°C).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 2**Другое получение полиморфа А Соединения 1**

К раствору 2-бром-1-[4,5-дигидро-5-(2,6-дифторфенил)-3-изоксазолил]этанона (полученному согласно процедуре, подобной Примеру 12, этап Е в патентной публикации PCT WO 08/013925) (192 г, 0,63 моль) в метаноле (500 мл) добавили 1-[2-[5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]ацетил]-4-пиперидинкарботиоамид (полученный согласно процедуре в Примере 8, этап С в патентной публикации PCT WO 08/013925) 25 (220 г, 0,66 моль) и реакционную смесь механически перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота. Твердые вещества постепенно растворили и реакционную смесь нагрели до 42°C. Реакционную смесь нагревали до 48°C в течение 1,5 часа, а затем источник тепла убрали, чтобы позволить реакционной смеси охладиться. 30 В реакционную смесь добавили метанол (1 л) с последующим добавлением по каплям раствора ацетата натрия (54 г, 0,66 моль) в воде (120 мл) и водном пероксида водорода (7 г, 35% вес.). Реакционную смесь нагревали до 50°C и по каплям добавляли воду (80 мл) с последующим удалением внешнего источника тепла. После охлаждения 35 реакционной смеси до 38°C и образования мутности добавили затравки полиморфа Формы А. Постепенно образовывалась густая суспензия, когда смесь охладили до приблизительно 34°C. Суспензию затем извне охладили до 20°C. Твердые вещества собрали путем фильтрации, промыли холодным метанолом/водой (2:1 по объему) и высушили под вакуумом при 50°C для получения 264 г полиморфа Формы А Соединения 1 в виде белого твердого вещества (т.пл. 125-128°C).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 3**Первоначальное получение полиморфа В из полиморфа А**

Использовали полтермический метод для измерения растворимости и ширины метастабильной зоны (MSZW) полиморфа Формы А. Использовали контролируемый лабораторный реактор LARA™ с датчиком мутности для определения исчезновения твердых веществ во время испытаний на растворение и начала кристаллизации во время последовательных экспериментов охлаждения. Известное количество полиморфа Формы А (7,2 г или 5,4 г) загрузили в предварительно охлажденный сосуд, содержащий 45 250 мл метанола/воды (3:1 по объему). Суспензии постоянно перемешивали при 400

оборотах в минуту. Применяли два профиля нагрева, нагревая от 5°C до 60°C и охлаждая от 60°C до 5°C при 0,40 и 0,75°C/мин. Изменения оптической плотности, определенной прохождением света, применяли для отслеживания растворения и кристаллизации материала во время этого температурного цикла. Регулировали концентрации

5 варьированием количества добавленного полиморфа Формы А в установленный объем растворителя.

Профили растворения/кристаллизации (% прозрачности от температуры) получили при двух концентрациях (29 мг/мл и 21 мг/мл). Профили вторых циклов были нетипичными для исходного твердого полиморфа Формы А. Полученные в результате 10 твердые вещества, выделенные фильтрацией из обоих экспериментов, демонстрировали структуры XRPD, которые не характерны для полиморфа Формы А. Эта новая твердая форма Соединения 1 была дополнительно охарактеризована монокристаллическим рентгенографическим анализом и дифференциальной сканирующей калориметрией и определена как новый полиморф (Форма В).

15 **ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 4**

Получение полиморфа В Соединения 1 из полиморфа А

Полиморф Формы А Соединения 1 (210 г) объединили с метанолом (1,5 л) в колбе Мортона, оснащенной магнитной мешалкой, и нагревали до 60°C. Добавляли воду (150 мл) в течение 30 минут, пока смесь сохраняли при 55-60°C, а затем в смесь добавили

20 затравки полиморфа Формы В (10 г). Температуру поддерживали при 55°C в течение 20 минут, времени, за которое смесь разжижалась. Смесь перенесли в колбу Эрленмейера и позволили постоять при приблизительно 45°C 15 минут. Суспензию отфильтровали, а фильтрат вернули в колбу Мортона. Собранное твердое вещество промыли 2×100 мл метанолом/водой (4:1 по объему), а осадок, полученный при промывке, вернули в 25 колбу Мортона. Влажное твердое вещество высушили в вакуумной печи при 60°C.

Фильтрат и осадок, полученный при промывке, в колбе Мортона повторно нагрели до 55°C и добавили полиморф Формы А (200 г). Процедуру с этой смесью повторили еще два раза с дополнительными порциями полиморфа Формы А с выходом всего 840 г полиморфа Формы В, плавящейся при 146-148°C.

30 **ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 5**

Получение полиморфа В Соединения 1

К раствору 2-бром-1-[4,5-дигидро-5-(2,6-дифторфенил)-3-изоксазолил]этанона (полученного согласно процедуре, подобной Примеру 12, этап Е в патентной публикации PCT WO 08/013925) (12 г, 40 ммоль) в метаноле (45 мл) добавили 1-[2-[5-метил-3-

35 (трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил]ацетил]-4-пиперидинкарботиоамид (полученный согласно процедуре в Примере 8, этап С в патентной публикации PCT WO 08/013925) (14 г, 42 ммоль), и реакционную смесь перемешивали магнитной мешалкой при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь нагрели до 55°C в течение 30 минут и выдерживали при этой температуре еще 30 минут. Добавили метанол (45 мл), затем

40 водный раствор ацетата натрия (3,5 г в 8 мл). Смесь охладили до 50°C и по каплям добавили воду (6,5 мл). Когда реакционная масса стала мутной, добавили затравки кристаллов полиморфа Формы В и смеси позволили охладиться до 47°C, температуры, при которой начала происходить кристаллизация. Добавили дополнительную воду (18,5 мл) и смеси позволили охладиться до комнатной температуры, а затем до 10°C с

45 внешним охлаждением (ледяная баня). Суспензию отфильтровали, а твердые вещества промыли 50% метанолом/водой (2×10 мл). После того как твердое вещество высушили на воздухе за 2 часа, определили точку плавления (140-145°C). Из-за широкого диапазона плавления предположили присутствие некоторого количества полиморфа Формы А,

поэтому твердое вещество повторно суспендировали в 3:1 метаноле/воде (120 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем твердое вещество собрали путем фильтрации, промыли 50% метанолом/водой (2×10 мл) и сушили на воздухе в течение 1 часа и в вакуумной печи при 50°C в течение 18 часов. Полученное 5 в результате белое твердое вещество (20 г) обладало четкой точкой плавления (143-145°C), что отвечает полиморфу Формы В.

ТИПИЧНЫЙ ПРИМЕР 1

Эксперименты порошковой рентгеновской дифракции

Порошковую рентгеновскую дифракцию применяли для определения

10 кристаллизованных фаз обоих полиморфов Форм А и В Соединения 1. Для характеристики полиморфа Форм А и В получили данные с помощью автоматизированного порошкового дифрактометра Philips X'PERT модели 3040. Образцы при комнатной температуре прогнали в пакетном режиме на устройстве многопозиционной смены образцов модели PW 1775 или модели PW 3065. Дифрактометр 15 был оснащен автоматически изменяемой щелью, детектором твердого состояния X'Celerator и никелевым фильтром. Излучением было Cu (Кα), 45 кВ, 40 мА. Образцами являлись упакованные порошки в алюминиевом держателе образца. Данные собрали при углах 2θ от 2 до 60 градусов с использованием непрерывного сканирования с равнозенным размером шага 0,03 градуса и временем счета 2,0 секунды на шаг.

20 Использовали программное обеспечение MDI/Jade с базой данных Международного комитета данных дифракции для идентификации фазы и сравнения дифракционных картин образцов со стандартными материалами.

25 Таблица 1
Максимумы 2θ рентгеновского излучения для полиморфа А Соединения 1

| 2θ |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 4,595 | 17,563 | 22,116 | 29,924 | 35,937 | 43,67 | 51,904 |
| 8,773 | 18,104 | 22,684 | 30,388 | 36,409 | 43,974 | 52,962 |
| 9,145 | 18,366 | 22,93 | 30,841 | 37,348 | 44,624 | 54,268 |
| 10,293 | 18,69 | 23,621 | 31,306 | 37,691 | 45,533 | 54,447 |
| 13,321 | 18,996 | 24,326 | 31,692 | 39,028 | 46,661 | 55,353 |
| 13,701 | 19,329 | 25,852 | 32,109 | 39,771 | 47,5 | 56,401 |
| 14,685 | 19,81 | 26,792 | 32,565 | 40,441 | 48,63 | 56,938 |
| 15,515 | 20,118 | 27,412 | 33,302 | 41,083 | 49,556 | 58,087 |
| 15,99 | 20,717 | 28,087 | 34,131 | 41,66 | 49,834 | 58,507 |
| 17,086 | 21,194 | 28,583 | 34,53 | 41,887 | 50,646 | 59,265 |
| 17,353 | 21,615 | 29,331 | 35,246 | 42,609 | 51,198 | |

35 Таблица 2
Максимумы 2θ рентгеновского излучения для полиморфа В Соединения 1

| 2θ |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 9,594 | 19,208 | 25,807 | 32,145 | 38,355 | 47,204 | 55,279 |
| 13,01 | 19,508 | 26,208 | 32,756 | 39,081 | 47,776 | 56,395 |
| 14,081 | 20,204 | 26,947 | 33,513 | 40,615 | 48,547 | 57,101 |
| 14,489 | 20,883 | 27,413 | 33,825 | 41,416 | 48,95 | 58,479 |
| 14,902 | 21,79 | 27,814 | 34,388 | 41,932 | 49,669 | 58,931 |
| 15,931 | 22,718 | 28,255 | 35,201 | 42,515 | 50,814 | |
| 16,1 | 23,328 | 29,127 | 35,389 | 43,308 | 51,403 | |
| 16,998 | 24,186 | 29,318 | 36,264 | 43,853 | 52,479 | |
| 17,503 | 24,422 | 29,891 | 36,728 | 44,416 | 53,151 | |
| 18,123 | 25,224 | 30,651 | 37,039 | 46,234 | 54,347 | |
| 18,87 | 25,469 | 31,492 | 37,469 | 46,564 | 54,903 | |

ТИПИЧНЫЙ ПРИМЕР 2

Дифракция рентгеновских лучей монокристалла для полиморфа Формы А

Бесцветную иглу полиморфа Формы А Соединения 1, имеющую приблизительные размеры $0,56 \times 0,13 \times 0,04$ мм, установили на стекловолокно в произвольной ориентации. Предварительную проверку и сбор данных выполнили, используя излучение Mo K α ($\lambda = 0,71073$ Å) на дифрактометре Nonius КарраСССД, оборудованном графитным кристаллическим монохроматором падающего пучка. Обработки выполняли на компьютерной станции, работающей с программой SHELX97 в операционной системе LINUX. Постоянные для ячейки и матрица ориентации для сбора данных были получены из обработки наименьших квадратов с использованием углов установки для 16278 отражений в диапазоне $2^\circ < \theta < 27^\circ$. Обработанная блочность от Denzo/Scalepack составляет $0,68^\circ$, показывая умеренное качество кристалла. Пространственную группу определили программой XPREP. Не было выявлено никаких систематических отсутствий, и пространственная группа была определена как P-1 (№ 2). Данные собирали до максимального значения $2\theta 54,9^\circ$ при температуре 150 ± 1 К.

Параметры триклинической ячейки и рассчитанный объем были определены как: $a=6,2489$ (2) Å, $b=10,0340(5)$ Å, $c=19,2458(10)$ Å, $\alpha=83,1638(18)^\circ$, $\beta=88,2845(19)^\circ$, $\gamma=85,174(3)^\circ$, $V=1193,67(9)$ Å³. Молекулярный вес Соединения 1 равен $539,53$ г·моль⁻¹. При $Z=2$ полученная в результате плотность равнялась $1,501$ г·см⁻³. Пространственная группа была определена как P-1 (№ 2). Кристаллическая структура Формы А принимает центросимметричную пространственную группу, несмотря на присутствие хирального центра при C22. Возникает нехиральная пространственная группа из-за кристаллизации Формы А как рацемата с переменными слоями R и S абсолютных молекулярных конфигураций. Соединение 1 принимает одну конформацию этой полиморфной Формы.

Данные монокристаллического рентгеновского излучения приведены в Таблицах 3 и 4. Приведены атомные координаты ($\times 10^4$) и эквивалентные изотопные параметры замещения ($\text{Å}^2 \times 10^3$), и U (экв.) определено как одна треть следа ортогонализированного тензора U_{ij} . Вычисленные стандартные отклонения показаны в круглых скобках.

Таблица 3
Атомные координаты и их вычисленные стандартные отклонения для полиморфа Формы А

Атом	x	y	z	U(экв.)
S15	0,08617(10)	0,07506(6)	0,09057(3)	0,02888(19)
F1	0,6509(2)	0,12563(19)	-0,47798(9)	0,0562(6)
F2	0,5325(3)	0,33158(18)	-0,50243(9)	0,0545(6)
F3	0,3923(3)	0,17644(19)	-0,54884(8)	0,0505(6)
F25	-1,1151(2)	0,24418(15)	0,31793(8)	0,0404(5)
F29	-0,4850(2)	0,46381(15)	0,26681(8)	0,0358(4)
O7	0,4288(3)	0,13635(17)	-0,22611(9)	0,0327(5)
O21	-0,7571(3)	0,38682(18)	0,16391(9)	0,0309(5)
N1	0,1681(3)	0,2291(2)	-0,33351(10)	0,0251(6)
N2	0,3275(3)	0,2679(2)	-0,37866(10)	0,0280(6)
N8	0,3129(3)	0,2991(2)	-0,15860(10)	0,0248(5)
N18	-0,1609(3)	0,29174(19)	0,06342(10)	0,0235(5)
N20	-0,5695(3)	0,3651(2)	0,12246(10)	0,0263(6)
C3	0,3141(4)	0,1919(3)	-0,43008(13)	0,0269(7)
C4	0,1495(4)	0,1056(3)	-0,41880(14)	0,0312(8)
C5	0,0568(4)	0,1321(2)	-0,35583(13)	0,0270(7)
C6	0,1402(4)	0,2931(3)	-0,27018(13)	0,0266(7)
C7	0,3078(4)	0,2355(2)	-0,21600(12)	0,0235(6)
C9	0,1545(4)	0,4054(3)	-0,13909(14)	0,0262(7)

5	C10	0,0191(4)	0,3496(3)	-0,07777(13)	0,0229(7)
	C11	0,1587(4)	0,2908(3)	-0,01565(13)	0,0234(7)
	C12	0,3373(4)	0,1893(3)	-0,03802(14)	0,0273(7)
	C13	0,4610(4)	0,2492(3)	-0,10195(14)	0,0282(8)
	C14	0,0194(4)	0,2315(2)	0,04337(12)	0,0232(7)
	C16	-0,1423(4)	0,0948(3)	0,14017(13)	0,0261(7)
	C17	-0,2532(4)	0,2142(2)	0,11896(12)	0,0228(6)
	C19	-0,4565(4)	0,2613(2)	0,15104(12)	0,0230(6)
	C22	-0,7599(4)	0,2817(3)	0,22422(13)	0,0257(7)
	C23	-0,5472(4)	0,1960(3)	0,21839(14)	0,0266(7)
10	C24	-0,7990(4)	0,3514(2)	0,28886(12)	0,0239(6)
	C25	-0,9766(4)	0,3342(2)	0,33245(13)	0,0273(7)
	C26	-1,0239(4)	0,4035(3)	0,38979(14)	0,0350(8)
	C27	-0,8830(5)	0,4950(3)	0,40448(14)	0,0355(8)
	C28	-0,6995(5)	0,5157(3)	0,36317(14)	0,0334(8)
	C29	-0,6646(4)	0,4439(3)	0,30746(13)	0,0271(7)
15	C31	0,4699(4)	0,2064(3)	-0,48928(14)	0,0347(8)
	C51	-0,1311(5)	0,0752(3)	-0,31645(17)	0,0377(9)

Таблица 4
Координаты водорода и их расчетные стандартные отклонения для полиморфа Формы А

Атом	х	у	z	U(ЭКВ.)	
H4	0,106(4)	0,044(3)	-0,4467(14)	0,038(8)	
H11	0,232(4)	0,363(3)	-0,0003(13)	0,028(7)	
H16	-0,185(4)	0,029(2)	0,1774(13)	0,024(6)	
H22	-0,883(4)	0,227(2)	0,2185(12)	0,024(6)	
H26	-1,159(4)	0,391(3)	0,4176(14)	0,039(8)	
H27	-0,914(4)	0,543(3)	0,4446(15)	0,043(8)	
H28	-0,601(4)	0,573(3)	0,3733(15)	0,044(9)	
H62	-0,004(4)	0,280(2)	-0,2527(12)	0,025(6)	
H71	0,149(4)	0,389(3)	-0,2825(12)	0,024(6)	
H91	0,236(4)	0,479(3)	-0,1279(13)	0,035(7)	
H92	0,066(4)	0,440(2)	-0,1789(13)	0,027(7)	
H101	-0,087(4)	0,419(3)	-0,0644(13)	0,030(7)	
H102	-0,066(4)	0,279(2)	-0,0938(12)	0,020(6)	
H121	0,442(4)	0,164(2)	0,0000(13)	0,027(7)	
H122	0,274(4)	0,108(3)	-0,0494(13)	0,030(7)	
H131	0,535(4)	0,331(3)	-0,0894(14)	0,037(7)	
H132	0,566(3)	0,184(2)	-0,1181(11)	0,013(5)	
H231	-0,451(4)	0,201(2)	0,2570(13)	0,025(7)	
H232	-0,570(4)	0,098(3)	0,2172(13)	0,031(7)	
30	H51A	-0,098(5)	0,037(3)	-0,2691(17)	0,051(9)
	H51B	-0,245(5)	0,143(3)	-0,3110(15)	0,054(9)
	H51C	-0,179(5)	0,005(3)	-0,3431(17)	0,059(10)

ТИПИЧНЫЙ ПРИМЕР 3

Эксперименты дифференциальной сканирующей калориметрии

Дифференциальную сканирующую калориметрию выполнили на дифференциальном сканирующем калориметре для термического анализа Q2000. Образец (2,3 мг) поместили в алюминиевую чашу DSC. Ячейку с образцом нагревали при продувании азотом при 10°C/мин. Металлический индий применяли как стандарт для калибровки.

Наблюдали, что кривая DSC для полиморфа Формы А Соединения 1 проявляла острый эндотерм, расплав подтвержден высокотемпературной микроскопией с начальной температурой при 120°C (максимум сигнала при 127°C). Терпата плавления была определена равной 63 Дж/г.

Наблюдали, что кривая DSC для полиморфа Формы В Соединения 1 проявляла

острый эндотерм, расплав подтвержден высокотемпературной микроскопией, с начальной температурой при 144°C (максимум сигнала при 148°C). Темплота конденсации была определена равной 82 Дж/г.

ТИПИЧНЫЙ ПРИМЕР 4

Эксперименты стабильности для твердых форм Соединения 1

Охарактеризовали физическую стабильность полиморфа Формы А. Образцы Формы А, которые выдерживали при 40, 60 и 80°C в течение 4 дней, оставались неизменными при помощи XRPD. Образцы Формы А, подвергнутые 53, 75 и 85% относительной влажности при окружающей температуре (10 дней), также оставались неизменными, как определено при помощи XRPD.

Охарактеризовали физическую стабильность полиморфа Формы В. Образцы Формы В, которые выдерживали при 40°C и 25°C в течение 4 дней, оставались неизменными с точки зрения XRPD. Образцы Формы В, которые подвергали 85% относительной влажности при температуре окружающей среды (10 дней), также оставались неизменными, как определено с точки зрения XRPD.

Охарактеризовали физическую стабильность аморфного материала. Образцы аморфного соединения 1, которые подвергли действию повышенных температур (60, 80 и 100°C) и влажностей (75 и 85% относительная влажность) в течение 10-12 дней, оставались неизменными с точки зрения XRPD. Это указывает на то, что аморфное твердое вещество физически устойчиво при этих условиях.

ТИПИЧНЫЙ ПРИМЕР 5

Дифракция рентгеновских лучей монокристалла для полиморфа Формы В

Прямоугольную пластину полиморфа Формы В Соединения 1, имеющую приблизительные размеры 0,20×0,09×0,02 мм, установили на стекловолокно в произвольной ориентации. Предварительную экспертизу и сбор данных выполнили, используя излучение Mo K_{α} ($\lambda=0,71073 \text{ \AA}$) на дифрактометре Bruker Apex-II CCD, оборудованном графитным кристаллом, монохроматором падающего пучка. Обработки выполняли на компьютерной станции, работающей с программой SHELX97 в операционной системе LINUX. Постоянные для ячейки и матрица ориентации для сбора данных были получены из обработки наименьших квадратов с использованием углов установки для 16001 отражения в диапазоне $1,63^{\circ} < \theta < 24,15^{\circ}$. Данные интегрировали с использованием программы SAINT. Пространственную группу определили программой XPREP. Пространственная группа была определена как Pbca (№ 2) на основании систематических отсутствий. Данные собирали до максимального значения $2\theta 48,30^{\circ}$ при температуре $173\pm1 \text{ K}$.

Параметры ромбической ячейки и рассчитанный объем были определены как $a=13,434$ (3) \AA , $b=14,661(3) \text{ \AA}$, $c=24,237(5) \text{ \AA}$, $\alpha=90^{\circ}$, $\beta=90^{\circ}$, $\gamma=90^{\circ}$, $V=4773,5(17) \text{ \AA}^3$. Молекулярный вес Соединения 1 равен $539,53 \text{ г\cdotмоль}^{-1}$. При $Z=8$ полученная в результате плотность была рассчитана как $1,501 \text{ г\cdotсм}^{-3}$. Пространственная группа была определена как Pbca. Кристаллическая структура полиморфа Формы В принимает центральную пространственную группу, соответствующую рацемату. Один конец молекулы является разупорядоченным. Соединение 1 принимает две различные конформации в этом полиморфе (одна конформация с процентным содержанием 71%, а другая с процентным содержанием 29%). Данные монокристаллического рентгеновского излучения приведены в Таблицах 5 и 6. Следует отметить, что атомы пронумерованы иначе, чем у полиморфа Формы А (например, хиральным центром, где изоксазолиновое кольцо соединено с дифторфенильным кольцом, является C18 в Форме В и C22 в Форме А). Приведены

атомные координаты ($\times 10^4$) и эквивалентные изотопные параметры замещения ($\text{\AA}^2 \times 10^3$), и $U(\text{экв.})$ определено как одна третья следа ортогонализированного тензора U_{ij} . Вычисленные стандартные отклонения показаны в круглых скобках.

5

Таблица 5
Атомные координаты и их вычисленные стандартные отклонения для полиморфа Формы В

Атом	x	y	z	$U(\text{экв.})$
S(1)	4497(1)	1123(1)	3429(1)	45(1)
10	O(1)	4707(3)	5575(3)	52(1)
	F(1)	6512(3)	8851(2)	68(1)
	N(1)	6152(3)	6775(3)	34(1)
	C(1)	5888(4)	8118(4)	36(2)
	F(2)	6022(3)	9684(2)	64(1)
	N(2)	6265(3)	7323(3)	34(1)
	C(2)	5540(4)	8080(4)	37(1)
	F(3)	4960(3)	8975(2)	71(1)
	N(3)	5673(3)	4324(3)	40(1)
	C(3)	5711(4)	7204(4)	36(1)
15	N(4)	6402(3)	1167(3)	37(1)
	C(4)	5840(5)	8899(4)	47(2)
	N(5)	7714(4)	-85(3)	57(2)
	C(5)	5497(5)	6720(4)	53(2)
	C(6)	6429(4)	5818(3)	39(2)
	C(7)	5518(4)	5224(4)	36(1)
	C(8)	6633(4)	3874(4)	44(2)
	C(9)	6529(4)	3061(3)	38(2)
	C(10)	5748(4)	2392(3)	33(1)
25	C(11)	4759(4)	2905(4)	41(2)
	C(12)	4898(4)	3719(4)	42(2)
	C(13)	5651(4)	1587(3)	34(1)
	C(14)	6073(4)	443(4)	39(2)
	C(15)	5070(4)	328(4)	40(2)
	C(16)	6758(4)	-148(5)	55(2)
	O(2)	8210(3)	-832(3)	31(1)
	C(17)	6468(5)	-985(5)	41(2)
	C(18)	7448(5)	-1473(5)	35(2)
	C(19)	7691(6)	-1711(6)	27(2)
30	C(20)	7695(6)	-1087(5)	32(2)
	C(21)	7878(8)	-1279(8)	54(3)
	C(22)	8032(7)	-2083(8)	56(3)
	C(23)	8080(8)	-2831(8)	46(3)
	C(24)	7899(6)	-2598(7)	37(2)
	F(4)	7507(3)	-199(3)	50(2)
	F(5)	7894(3)	-3249(3)	55(2)
	O(2')	8096(9)	-369(10)	51(4)
	C(17')	6361(10)	-510(12)	25(5)
	C(18')	7349(12)	-517(12)	48(6)
35	C(19')	7621(15)	-1409(10)	29(6)
	C(20')	7696(15)	-2233(12)	37(6)
	C(21')	7952(15)	-3081(13)	39(6)
	C(22')	8094(15)	-3067(12)	24(6)
	C(23')	8102(12)	-2381(10)	8(4)
	C(24')	7820(20)	-1482(13)	69(10)
	F(4')	7558(10)	-2236(10)	79(5)
	F(5')	7714(10)	-679(10)	77(5)

Таблица 6

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

ТИПИЧНЫЙ ПРИМЕР 6

Эксперименты по относительной устойчивости для полиморфа Формы А и Формы

В

Относительную стабильность полиморфных Форм А и В Соединения 1

30 охарактеризовали дифференциальной сканирующей калориметрией и экспериментом по предпочтительному взаимопревращению. Фазовые переходы твердых веществ могут быть термодинамически обратимыми или необратимыми. Кристаллические полиморфы, которые трансформируют обратимо при специфической температуре перехода (Ttr) называются энантиотропными полиморфами. Если кристаллические полиморфы не

35 являются взаимопревращаемыми, система является монотропной (т.е. один полиморф термодинамически устойчив по отношению к другому во всем температурном диапазоне до плавления). Взаимосвязь между формами может быть определена путем применения правила теплоты плавления (Burger, A.; Ramberger, R. Mikrochim. Acta [Wein], 1979 II, 259-271). В правиле указано, что если более тугоплавкая форма имеет более низкую

40 теплоту плавления, то две формы являются энантиотропными. В противном случае они являются монотропными. На основе этого правила данные DSC (измеренные в примере определения характеристики 3) показали, что полиморф Формы А (т.пл. ~120°C, $\Delta H_f=64$ Дж/г) и полиморф Формы В (т.пл. ~144°C, $\Delta H_f=82$ Дж/г) монотропно связаны.

45 Более конкретно, полиморф Формы В является самой устойчивой формой по всему температурному диапазону до плавления.

Для доказательства этого заключения выполняли эксперимент по предпочтительному взаимопревращению между полиморфами Форм А и В в этаноле при комнатной температуре. Добавили равные количества Форм А и В в насыщенный этанол и

суспензию непрерывно перемешивали в течение 4 дней. Твердые вещества выделили вакуумной фильтрацией и определили как полиморф Формы В путем XRPD. Это означает, что полиморф Формы В более устойчив, чем полиморф Формы А при этих условиях, что согласуется с прогнозом из данных DSC для полиморфных Форм А и В.

5 ТИПИЧНЫЙ ПРИМЕР 7

Эксперимент модулированной дифференциальной сканирующей калориметрии

Модулированную дифференциальную сканирующую калориметрию выполнили на 2920 дифференциальном сканирующем калориметре фирмы TA Instruments, оснащенном рефрижераторной системой охлаждения (RCS). Соединение 1 (4,4 мг) поместили в

10 алюминиевую чашу для DSC. Измерения температуры и тепловой емкости проводили с использованием металлического индия и сапфира в качестве калибровочных стандартов, соответственно. Температура стеклования была определена как приблизительно 68°C от полувысоты/изгиба этапа изменения в обратимом тепловом потоке против температурной кривой.

15 Состав/Применимость

Твердая форма Соединения 1 будет обычно применяться в качестве фунгицидного активного ингредиента в композиции, т.е. составе по меньшей мере с одним дополнительным компонентом, выбранным из группы, включающей ПАВ, твердые разбавители и жидкие носители (т.е. текучие жидкости, которые несут активные, а

20 возможно и другие ингредиенты; также называемые жидкими разбавителями). Выбраны те ингредиенты состава или композиции, которые соответствуют физическим свойствам активного ингредиента, способу применения и факторам окружающей среды, таким как тип почвы, влага и температура.

Применимые составы фунгицидно активных ингредиентов обычно включают как **25** жидкие, так и твердые композиции. Жидкие композиции включают растворы (например, эмульгируемые концентраты), эмульсии (включая микроэмульсии), дисперсии и суспензии и комбинации этих форм (например, супсюэмульсии). Термин “суспензия”, в частности, относится к дисперсии твердых частиц, которые были стабилизированы добавлением химической добавки для минимизации или остановки осаждения активного **30** ингредиента. В дисперсии или суспензии твердых частиц (например, концентрат водной суспензии и составы масляной дисперсии) жидкий носитель образует непрерывную жидкую фазу, в которой диспергированы или супензированы твердые частицы (например, твердая форма Соединения 1). В композиции, которая объединяет суспензию или дисперсию твердых частиц с эмульсией, содержащей вторую (несмешиваемую) **35** жидкость (например, состав супсюэмульсии), жидкий носитель образует непрерывную жидкую фазу, в которой супензированы не только твердые частицы, но также эмульгированы капли (т.е. не непрерывная жидкая фаза) второй жидкости.

Дисперсии и суспензии могут быть водными (т.е. содержащими, в основном, воду в качестве жидкого носителя) или неводными (т.е. содержащими не смешивающиеся с **40** водой органические соединения, обычно называемые “масло”, в качестве жидкого носителя) согласно природе жидкого носителя, образующего непрерывную жидкую фазу. Общие типы водных жидких композиций включают растворимые концентраты, супензионные концентраты, капсулные суспензии, концентрированные эмульсии, микроэмульсии и супсюэмульсии. Таким образом, в супсюэмульсиях жидкий носитель, **45** образующий непрерывную жидкую фазу, является водным (т.е. содержит воду как свою основную составляющую), а не смешивающийся с водой жидкий компонент эмульгирован в водном жидком носителе. Общие типы неводных жидких композиций включают эмульгируемые концентраты, микроэмульгируемые концентраты,

диспергируемые концентраты и масляные дисперсии. Суспензионные концентраты содержат твердые частицы, диспергированные в непрерывной жидкой фазе и существуют как дисперсии частиц при добавлении в воду. Суспензии и масляные дисперсии образуют и дисперсии твердых частиц, и эмульсии, которые существуют при

5 добавлении в воду, где одна или более из этих фаз могут содержать активный ингредиент. (В данных композициях дисперсии твердых частиц содержат твердую форму Соединения 1.)

Общие типы твердых композиций включают дусты, порошки, гранулы, пеллеты, приллы, пастилки, таблетки, наполненные пленки (включая покрытия семян) и подобное,

10 которые могут быть диспергируемыми в воде ("смачиваемыми") или растворимыми в воде. Пленки и покрытия, образованные из пленкообразующих жидкостей, в частности, обычно применимы для обработки семян, в дополнение к имеющимся применению как в жидких, так и твердых типах состава. Активные ингредиенты могут быть инкапсулированы (включая микроинкапсулированные), а затем сформулированы в

15 жидкую суспензию или дисперсию, или в твердый состав, для защиты активного ингредиента или контроля, или замедления высвобождения активного ингредиента при нанесении на объект. Альтернативно, весь состав, включая активный ингредиент, может быть инкапсулирован (или "покрыт"). Инкапсулирование может также контролировать или замедлять высвобождение активного ингредиента. Композиции с высокой

20 концентрацией могут быть получены и применены в качестве промежуточных продуктов для последующего применения в получении разбавленных жидких и твердых составов.

Хотя твердые формы Соединения 1 по данному изобретению могут использоваться для получения жидких растворов, эмульгируемых концентратов и эмульсий комбинированием с растворителем, растворяющим твердые формы, твердые формы

25 могут только сохранять свои свойства в составленных композициях, содержащих Соединение 1 в виде твердого вещества (например, частицы). Фунгицидные композиции данного изобретения, где композиция содержит по меньшей мере одну твердую форму Соединения 1, таким образом, включают жидкие композиции, содержащие Соединение 1 в виде твердого вещества (например, дисперсии, суспензии, суспензии), и твердые

30 композиции Соединения 1.

Несмотря на то что и полиморф Формы А, и аморфная твердая форма Соединения 1 могут быть использованы для получения фунгицидных композиций данного изобретения, полиморф Формы В особенно полезен для формирования фунгицидных композиций, особенно жидких композиций с отличной физической, а также химической 35 устойчивостью. Хотя и полиморф Формы А, и аморфная твердая форма Соединения 1 относительно устойчивы, когда выделены и хранятся при температуре, близкой к комнатной, они, тем не менее, термодинамически нестабильны по сравнению с полиморфом Формы В. Следовательно, они, по сути, поддаются преобразованию в полиморф Формы В. Контакт с растворителями обычно ускоряет преобразование 40 кристаллических форм. Следовательно, жидкие композиции, содержащие полиморф Формы А или аморфную твердую форму Соединения 1, являются особенно восприимчивыми к самопроизвольной перекристаллизации в полиморф Формы В. Из-за минимального образования зародыша и медленного роста образовавшихся кристаллов полиморфа Формы В будет относительно мало, но они будут больше. Это 45 может привести как к сниженнной биологической эффективности, так и к повышенному осаждению активного ингредиента, поскольку высокая биологическая активность и супенцируемость зависят от небольшого размера частиц твердого активного ингредиента, диспергированного в жидких композициях. Применением полиморфа

Формы В для получения фунгицидных композиций устраниется риск дальнейшей перекристаллизации в композициях. Следовательно, нужно отметить фунгицидную композицию согласно данному изобретению, содержащую полиморф Формы В.

Хотя любая форма Соединения 1 может использоваться для получения жидких

5 композиций, где Соединение 1 полностью растворено (например, растворы, эмульгируемые концентраты), полиморф Формы В преимущественно используется для разработки прописей состава для этих типов жидких композиций. В соответствии со своей более высокой точкой плавления полиморф Формы В обычно является менее растворимым, чем полиморф Формы А и аморфная твердая форма Соединения 1.

10 Следовательно, типы и количества растворителей, как обнаружено, достаточные для полного растворения полиморфа Формы В, будут обеспечивать прописи для устойчивых составов, тогда как типы и количества растворителей, найденных достаточными для полного растворения полиморфа Формы А или аморфной твердой формы Соединения 1, могут приводить к дальнейшей кристаллизации полиморфа Формы В из композиции.

15 После того как определено, что типы и количества растворителей достаточны для растворимости полиморфа Формы В, любая форма Соединения 1 может использоваться для производства композиции. Другие формы Соединения 1 могут быть получены менее дорогим способом, чем полиморф Формы В, и, таким образом, предпочтительны для получения композиций, в которых растворено Соединение 1.

20 И жидкие, и твердые составы, содержащие по меньшей мере одну твердую форму Соединения 1, будут, как правило, содержать эффективные количества активного ингредиента, твердого разбавителя или жидкого носителя и ПАВ в следующих приблизительных диапазонах, которые вместе составляют 100% вес. Общие диапазоны количеств активного ингредиента (т.е. твердая форма Соединения 1 и необязательно 25 другие активные ингредиенты), разбавителя и ПАВ в настоящей композиции, содержащей по меньшей мере одну твердую форму Соединения 1, следующие:

	Активный ингредиент	Весовой процент	
		Разбавитель	ПАВ
30	Диспергируемые в воде гранулы, таблетки и порошки	0,001-90	0-99,999
	Масляные дисперсии, водные суспензии	1-60	40-99
	Дусты	1-25	70-99
	Гранулы и пеллеты	0,001-95	5-99,999
	Композиции с высокой концентрацией	90-99	0-10
			0-10

35 Твердые разбавители включают, например, традиционные и органически модифицированные глины, такие как бентонит, монтмориллонит, аттапульгит и каолин, гипс, целлюлозу, диоксид титана, оксид цинка, крахмал, декстрин, сахара (например, лактоза, сахароза), диоксид кремния, тальк, слюду, диатомовую землю, мочевину, карбонат кальция, карбонат и бикарбонат натрия, и сульфат натрия. Типичные твердые разбавители описаны у Watkins et al., *Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers*, 40 2nd Ed., Dorland Books, Caldwell, New Jersey.

45 Жидкими носителями для состава сельскохозяйственных активных ингредиентов обычно являются жидкости при комнатной температуре (например, 20°C). Жидкие носители включают "водный" (т.е. вода, необязательно содержащая растворенные растворимые в воде соединения) и "не смешивающийся с водой" (например, жидкость, содержащая не смешивающиеся с водой органические соединения и, по большей части, незначительное (например, не более чем приблизительно 5% вес.) количество воды).

Выражение "водный жидкий носитель", как используется в данном документе, в частности, относится к жидкому носителю, содержащему воду в качестве основного

(т.е. по меньшей мере 50% вес.) компонента. Кроме воды, водный жидкий носитель может содержать растворенные растворимые в воде соединения, включая смешиваемые с водой растворители, такие как N-алкилпирролидоны (например, N-метилпирролидинон),mono- и диалкиловые эфиры гликолей и полигликолей (например, 5 монометиловые эфиры моно-, ди- и трипропиленгликоля), этиленгликоль, триэтиленгликоль, пропиленгликоль, дипропиленгликоль, полипропиленгликоль, пропиленкарбонат, глицерин, спирты, которые могут быть линейными, разветвленными, насыщенными или ненасыщенными (например, метанол, этанол, н-пропанол, изопропиловый спирт) и диметилсульфоксид.

10 Выражение “не смешивающийся с водой жидкий носитель”, как используется в данном документе, в частности, относится к жидкому носителю, содержащему один или несколько не смешивающихся с водой органических соединений в общем количестве по меньшей мере приблизительно 50%, более типично по меньшей мере приблизительно 60%, 70%, 80%, 90% или 95% вес. носителя. В данном контексте органическое соединение 15 относится к молекулам, содержащим углерод, а также другие атомы. Одно или более не смешивающихся с водой органических соединений, образующих не смешивающиеся с водой жидкие носители для данного изобретения, как правило, растворимы в воде до степени менее приблизительно 0,1%, или менее приблизительно 0,01%, или менее приблизительно 0,001% вес. при 20°C. Часто жидкие не смешивающиеся с водой 20 органические соединения описаны как “масла”. Примеры не смешивающихся с водой органических соединений, подходящих как не смешивающиеся с водой жидкие носители для композиций данного изобретения, включают, но без ограничения, минеральные масла, также известные как вазелиновое масло, жидкий вазелин, парафиновое масло, нормальные парафины, изопарафины и парафиновое масло, включающие смесь 25 длинноцепочечных, жидких углеводородов, полученных из бензина. Минеральные масла коммерчески доступны из многих источников как минеральное масло без присадок или смеси минерального масла с эмульгаторами, например, Isopar® H (Deutsche Exxon Chemicals) или Suremix® (DuPont, США).

Также применимыми в качестве не смешивающихся с водой органических соединений, 30 подходящих как не смешивающиеся с водой жидкие носители для композиций данного изобретения, являются масла растительного и животного происхождения. Эти масла обычно получают прессованием или экстракцией растворителя семян растения (например, масла из оливы, клещевины, семени льна, кунжута, кукурузы (маиса), арахиса, подсолнечника, виноградного семени, сафлоры, семени хлопка, сои, семян 35 рапса, кокоса и ядра кокосового ореха) и фракционированием животных жиров (например, говяжий жир, свиной жир, топленый свиной жир, жир печени трески, рыбий жир). Эти масла содержат по большей части глицериды жирных кислот, т.е. глицериновые сложные эфиры насыщенных и ненасыщенных жирных кислот (как правило, C₆-C₂₂). Алкилированные жирные кислоты (например, метилированные, 40 этилированные, бутилированные), полученные трансэтерификацией глицериновых сложных эфиров как растительного, так и животного происхождения, включая высокосортные продукты, которые дополнительно очистили дистилляцией, являются коммерчески доступными, а также применимыми как не смешивающиеся с водой жидкие носители для настоящих композиций. Сложные эфиры жирных кислот C₁-C₄ спиртов 45 (т.е. жирные кислоты, этифицированные C₁-C₄ спиртами вместо глицерина) обладают меньшими вязкостями, чем растительные масла из семян. Части жирной кислоты этих сложных эфиров, как правило, включают карбоксилатную часть, связанную с

углеводородной цепью, которая может быть разветвленной или неразветвленной. Последнее более типично для сложных эфиров растительного или животного происхождения. Особенно нужно отметить сложные эфиры жирной кислоты, которые представляют собой жирные кислоты, этерифицированные С₁-С₂ спиртами (сложные 5 эфиры низших алкилов жирных сложных эфиров) по причинам, включающим подходящие физические свойства, коммерческую доступность и стоимость. Спиртовые сложные эфиры жирных кислот в композиции данного изобретения также могут быть получены из смеси спиртов (например, метанола и этанола).

Углеводородная цепь коммерчески доступных сложных эфиров жирной кислоты 10 может быть насыщенной или ненасыщенной со степенью ненасыщенности, как правило, не более 1 или 2 двойных связей углерод-углерод. Сложные эфиры жирных кислот, образованные из жирных кислот, содержащих или нечетные, или четные числа углерода в углеводородной цепи, применимы в композиции данного изобретения. Хотя 15 композиции данного изобретения могут включать короткоцепочечные сложные эфиры жирных кислот (С₄-С₆), смеси со сложными эфирами длинноцепочечных жирных кислот (С₁₀-С₂₂) предпочтительны и применимы для контроля полярности и летучести 20 композиции, растворимости активного ингредиента в не смешивающемся с водой жидким носителе и растворимости не смешивающегося с водой жидкого носителя в воде и других водных жидких носителях данного изобретения (например, непрерывная 25 жидккая фаза суспензии). Следует отметить жирные кислоты, полученные из природных источников, как правило, содержащих четное число углеродных атомов (С₁₀-С₂₂) и спиртовые сложные эфиры этих жирных кислот по причинам коммерческой доступности и стоимости. Сложные эфиры (С₁₀-С₂₂) жирных кислот с четным числом 30 углеродных атомов включают эруковую кислоту, лауриновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, олеиновую кислоту, линолевую кислоту и линоленовую кислоту.

Коммерчески доступные композиции жирных кислот, полученные из природных источников (например, масла из семян), как правило, состоят из жирных кислот с 35 диапазоном длины цепи и различных степеней ненасыщенности. Эти смеси можно применять в композициях данного изобретения без необходимости первоначального отделения сложных эфиров жирных кислот. Следует отметить жидкую композицию данного изобретения, где жидкий носитель содержит метиловые сложные эфиры жирных кислот, полученные из масел семян подсолнечника, сои, хлопка или льняного семени, 40 или рапсового семени, и особенно рапсового семени (например, метилированное каноловое масло) или сои (например, метиловый эфир соевого масла).

Сложные эфиры жирных кислот спиртов и способы их получения хорошо известны в данном уровне техники. Например, “биодизель”, как правило, содержит сложные эфиры жирных кислот этанола или, чаще, метанола. Два основных пути, применяемых 45 для получения спиртовых сложных эфиров жирных кислот, представляют собой трансэтерификацию, исходящую из другого сложного эфира жирной кислоты (часто встречающийся в природе сложный эфир с глицерином), и прямую этерификацию, исходящую из жирной кислоты. Известен ряд способов для этих путей. Например, прямую этерификацию можно выполнять контактом жирной кислоты со спиртом в присутствии катализатора сильной кислоты, такой как серная кислота.

Переэтерификацию можно выполнять контактом исходного сложного эфира жирной кислоты со спиртом в присутствии катализатора сильной кислоты, такой как серная кислота, но чаще сильного основания, такого как гидроксид натрия.

Также применимыми в качестве не смешивающихся с водой жидких носителей для жидких композиций данного изобретения являются алcoxилированные сложные эфиры жирных кислот, включая алcoxилированные глицериды жирной кислоты. Помимо применимости в качестве жидких носителей, алcoxилированные сложные эфиры жирных кислот также применимы в качестве ПАВ и могут сами эмульгироваться.

Полиалcoxилированные триглицериды (также известные как алcoxилированные триглицериды, алcoxилированные глицериды жирной кислоты и полиалcoxилированные глицериды жирной кислоты) часто называются “полунатуральными” ПАВ, поскольку они обычно получены из алcoxилирования (например, этоксилирования или пропоксилирования) глицериновых сложных эфиров жирных кислот (т.е. сложные эфиры жирных кислот глицерина) природного происхождения, таких как растительные масла (многие из которых упоминаются как масла из семян). Алcoxилирование относится к вставке оксиэтиленовых единиц, имеющих формулу “-OCH₂CH₂-”, которые могут быть необязательно замещены алкилом (т.е. алcoxильные единицы), в молекулы сложного эфира. Более специфические термины “этоксилирование” и “пропоксилирование” относятся, соответственно, к вставке оксиэтиленовых единиц и оксипропиленовых (т.е. метилзамещенный оксиэтилен) единиц. Полиалcoxилированные триглицериды, таким образом, обычно признаются как содержащие оксиэтиленовые единицы, необязательно алкилзамещенные, включенные между глицериновым скелетом и сложноэфирными заместителями, полученными из жирной кислоты. Более конкретно, полиэтоксилированные триглицериды содержат незамещенные оксиэтиленовые единицы. В полиалcoxилированной триглицеридной молекуле цепи необязательно алкилзамещенных оксиэтиленовых единиц включены между глицериновым скелетом и одной или более из трех сложноэфирных заместителей, полученных из жирной кислоты. Полиалcoxилированные триглицериды, как правило, содержат от приблизительно 3 до приблизительно 100, более предпочтительно от приблизительно 5 до приблизительно 50 и наиболее предпочтительно от приблизительно 10 до приблизительно 30 единиц, полученных из одного или более алкиленоксидов, таких как этиленоксид или пропиленоксид. Как правило, единицы получены из этиленоксида, пропиленоксида или их комбинаций, а наиболее предпочтительно единицы получены из этиленоксида.

Согласно одному способу глицериновые сложные эфиры жирных кислот (например, растительные масла) являются полиэтоксилированными в способе, как правило, включающем нагревание с каталитическим количеством гидроксида щелочного металла или алcoxида, необязательно каталитическим количеством спирта (например, глицерина) и количеством этиленоксида, в зависимости от степени желаемого этоксилирования. При этих условиях, видимо, этоксилируются спиртовые части на основе глицерина этиленоксидом с образованием этоксилированных образцов (как правило, содержащих несколько единиц, полученных из этиленоксида, в цепи), которые конденсируются на терминальном конце цепи, полученной из этиленоксида, карбоксильными частями с образованием сложноэфирных сцеплений (например, путем переэтерификации, катализируемой основаниями), таким образом, выделяя дополнительные спиртовые части на основе глицерина, которые затем этоксилируются и конденсируются с карбоксильными группами с образованием сложных эфиров.

Этоксилирование продолжается, пока не израсходуется количество добавленного этиленоксида. При этих условиях гидроксильные группы на алкильных или алкенильных цепях карбоновой кислоты (например, рицинолеиновая кислота в касторовом масле) также могут быть этоксилированными. Получение этоксилированных сложных эфиров

жирных кислот (включая полиэтоксилированные триглицериды) данным способом описано в патенте Великобритании № 1050497 и патенте США № 6103770. Хотя этот способ применим для получения полиалкоксилированного триглицеридного компонента для настоящей композиции, алкоксилирование жирных сложных эфиров с

5 использованием гидроксидов или алкоксидов металла может оставлять существенную часть исходных жирных сложных эфиров неалкоксилированными, как сообщено Сох и Werasooriya, *Journal of the American Oil Chemists' Society* 1997, 74(7), 847-859. Кроме того, в зависимости от реакционных условий могут образовываться существенные количества примесей алкоксилированной жирной кислоты (также известной как

10 алкоксилат жирной кислоты).

Согласно одному варианту осуществления данной композиции количество немодифицированных (например, неалкоксилированных) триглицеридов минимизировано. Для этого варианта осуществления полиалкоксилированный

15 триглицеридный компонент в жидким носителе получили способом минимизации остаточных немодифицированных триглицеридов. Процесс этоксилирования, минимизирующий остаточные немодифицированные триглицериды, включает нагревание глицериновых сложных эфиров жирных кислот (т.е. триглицеридов) с этиленоксидом в присутствии кальцинированного или гидрофобизированного (например, модифицированного жирной кислотой) гетерогенного катализатора гидротальцита, 20 как описано в патенте США № 5292910 и патентной публикации РСТ WO 90/13533, в частности в присутствии сокатализатора (например, гидроксида лития, солей щелочноземельного металла, оловянных солей), как описано в патенте США № 6008392. Этоксилирование с применением кальцинированного или гидрофобизированного гетерогенного катализатора гидротальцита также минимизирует образование примесей 25 алкоксилированной (например, этоксилированной) жирной кислоты. Сох и Werasooriya, *Journal of the American Oil Chemists' Society* 1997, 74(7), 847-859, раскрывают другой способ этоксилирования, минимизирующий остаточные немодифицированные триглицериды применением кальциевого и алюминиевого алкоксигидроксилатного катализатора, полученного, как описано в патенте США № 4775653.

30 В каждом из вышеописанных процессов алкоксилирования глицериновые сложные эфиры жирных кислот могут быть пропоксилированными замещением пропиленоксидом всего или части этиленоксида в процедурах алкоксилирования. Кроме того, глицериновые сложные эфиры жирных кислот могут быть алкоксилированы с использованием других алкиленоксидов (например, бутиленоксида).

35 Примеры дополнительных органических соединений, которые применимы в качестве жидких носителей в композиции данного изобретения включают ароматические углеводороды, деароматизированные алифатические углеводороды, алкилбензолы, алкилнафталины, кетоны (например, циклогексанон, 2-гептанон, изофорон и 4-гидрокси-4-метил-2-пентанон), сложные эфиры (например, изоамилацетат, гексилацетат, гептилацетат, октилацетат, нонилацетат, тридецилацетат и изоборнилацетат, включая глицериновые сложные эфиры (например, глицерина триацетат) и сложные эфиры, такие как сложные эфиры алкилированного лактата, двухосновные сложные эфиры и γ -бутиrolактон), спирты, которые могут быть линейными, разветвленными, насыщенными или ненасыщенными (например, н-гексанол, 2-этилгексанол, н-октанол, 40 деканол, изодециловый спирт, изооктадеканол, цетиловый спирт, лауриловый спирт, тридециловый спирт, олеиловый спирт, циклогексанол, тетрагидрофуриловый спирт, 45 диацетоновый спирт и бензиловый спирт), и лимонен. Дополнительные жидкые носители описаны у Marsden, *Solvents Guide*, 2nd Ed., Interscience, New York, 1950.

Как уже упоминалось, композиции суспоэмульсии содержат непрерывную жидкую фазу, образованную водным жидким носителем, в котором диспергированы или супензированы частицы (например, твердая форма Соединения 1), и, кроме того, не смешивающийся с водой жидкий компонент эмульгирован в водном носителе.

5 Выражение “не смешивающийся с водой жидкий компонент”, как используется в данном документе, в частности, относится к не смешивающейся с водой жидкости, содержащей одно или более не смешивающихся с водой органических соединений в общем количестве по меньшей мере приблизительно 50%, более типично по меньшей мере приблизительно 60%, 70%, 80%, 90% или 95% вес. носителя. Одно или более не смешивающихся с водой 10 органических соединений, образующих не смешивающийся с водой жидкий компонент для данного изобретения (например, составы суспоэмульсии), как правило, растворимы в воде до степени менее приблизительно 1%, или менее приблизительно 0,1%, или менее приблизительно 0,01% вес. при 20°C. В частности, применимыми для композиций суспоэмульсий данного изобретения являются не смешивающиеся с водой жидкие 15 компоненты, содержащие по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы, включающей глицериновые сложные эфиры жирных кислот (например, масла растительного и животного происхождения), низшие алкильные сложные эфиры жирных кислот (альтернативно названные сложными эфирами жирной кислоты низших спиртов) и минеральные масла. Эти не смешивающиеся с водой органические соединения 20 (вещества) уже были описаны в вышеупомянутом раскрытии не смешивающихся с водой жидких носителей.

Твердые и жидкые композиции данного изобретения часто включают одно или более ПАВ. “ПАВ” является сокращенным названием поверхностно-активного вещества, отражающим свойство адсорбирования на поверхностях и границах раздела. Молекулы 25 ПАВ, как правило, состоят из по меньшей мере двух частей: одной, которая растворима в специфическом растворителе или смеси растворителей (лиофильная), и другой, которая нерастворима (лиофобная). Когда растворителем является вода, нерастворимые в воде и растворимые в воде части ПАВ называются гидрофобной и гидрофильной частями соответственно. Гидрофобная, или неполярная, часть обычно является масляной или 30 растворимой в растворителе. Полярная часть, или “головная” группа, как правило, придает степень растворимости в воде ПАВ и может быть ионной или неионной. Относительный размер гидрофобных и гидрофильных групп по большей части определяет поверхностно-активные свойства ПАВ.

Учитывая тип и число функциональных групп, доступных с образованием 35 гидрофильной части молекулы ПАВ, ПАВ часто классифицируют как неионные, анионные или катионные. Неионные ПАВ содержат полярную функциональную группу или группы, которые не ионизируются при контакте с водой. Неионные ПАВ, применимые для данных композиций, включают, но без ограничения, линейные и разветвленные спирты, алкилфенолы, жирные кислоты, гликоли, амины или другие 40 соединения и продукты, полученные в результате их аллоксилирования (например, этоксилирования, пропоксилирования), включая продукты на основе природных и синтетических спиртов, и их смеси; алкилполисахариды; аминэтоксилаты, алканоламиды и этоксилированные алканоламиды; аллоксилированные триглицериды (например, этоксилированные соевое, касторовое и рапсовое масла); алкилфенолаллоксилаты 45 (например, октилфенолэтоксилаты, нонилфенолэтоксилаты, динонилфенолэтоксилаты и додецилфенолэтоксилаты, полученные из фенолов и этиленоксида, пропиленоксида, бутиленоксида или их смесей); полимерные нерегулярные, привитые и блок-полимеры, полученные из этиленоксида или пропиленоксида и обратные блок-полимеры, где

конечные блоки получены из пропиленоксида; акриловые, акрилатные/метакрилатные и акриловые/стироловые привитые сополимеры, необязательно содержащие полиоксиэтилен или полиоксипропилен; этоксилированные жирные кислоты и/или масла (например, этоксилированные метиловые сложные эфиры); этоксилированные 5 тристирилфенолы (например, полученные из этиленоксида, пропиленоксида, бутиленоксида или их смесей); сложные эфиры жирных кислот, глицериновые сложные эфиры, производные на основе ланолина, сложные эфиры сорбитана и сорбита и соответствующие им алcoxилаты (например, полиэтоксилированные сорбитановые 10 сложные эфиры жирных кислот, полиэтоксилированные сорбитовые сложные эфиры жирных кислот и полиэтоксилированные глицериновые сложные эфиры жирных кислот и другие сорбитановые производные, такие как сорбитановые сложные эфиры); блок-сополимеры полиалкиленоксида; полиэтиленгликоловые сополимеры; пэг (полиэтиленгликоль) алкидных смол, привитые или гребенчатые полимеры и звездообразные полимеры; метилметакрилатные привитые сополимеры; бутил и 15 изобутил метакрилаты; этиленакрилат; этилен/малеиновый ангидрид; сополимеры этиленвинилацетата и подобное; полиэтиленгликоли (пэги); полиэтиленгликоловые сложные эфиры жирных кислот; ПАВ на основе силикона; и производные сахаров, такие как сложные эфиры сахарозы, алкилполигликозиды, где число глюкозных единиц (или других сахарных единиц), которое относится к степени полимеризации (D.P.), может 20 находиться в диапазоне 1-3, а алкильные единицы могут быть в диапазоне от C₆-C₁₄ (см. Pure and Applied Chemistry 72, 1255-1264), и алкилполисахариды.

Неионные ПАВ часто включают алcoxилирование, такое как этоксилирование или пропоксилирование. Как хорошо известно в данном уровне техники, термины “этоксилирование” и “пропоксилирование” относятся в процессу, который приводит 25 в результате к образованию или добавлению связей, содержащих одну или более оксиэтиленовых (-OCH₂CH₂-) или оксипропиленовых (-OCH₂CH₂CH₂-) единиц, образованных реакцией этилен- или пропиленоксида с гидроксильными группами, присутствующими в целевом химическом составе, приводя в результате к их 30 этирификации, например алкилфенольное преобразование в алкилфенольный этоксилат. Если более чем одна оксиэтиленовая единица обычно присутствует на каждой молекуле ПАВ, “полиоксиэтилен” может быть включен в название ПАВ, или, альтернативно, число РОЕ (полиоксиэтилен) может быть включено в название для указания среднего 35 числа оксиэтиленовых единиц на молекулу.

Анионные ПАВ являются поверхностно-активными молекулами, в которых 35 гидрофильная группа, соединенная с липофильной частью молекулы, образует отрицательный ион (т.е. анион) при помещении в водный раствор. Несущие заряд гидрофильные группы, обычно обнаруживаемые в анионных ПАВ, включают карбоксилаты, сульфаты, сульфонаты и фосфаты.

Применимые анионные ПАВ включают, но без ограничения, сульфоновые кислоты, 40 сульфаты и сульфонаты (например, алкиларилсульфоновые кислоты и их соли), алкилбензолсульфонаты и их производные, стирилфенольного эфира сульфаты и сульфонаты масел и жирных кислот, производные дифенилсульфоната, лигнин и производные лигнина, такие как лигносульфонаты, олефинсульфонаты, 45 стирилфенольного эфира сульфат, сульфаты и сульфонаты масел и жирных кислот, сульфаты и сульфонаты этоксилированных алкилфенолов, сульфаты спиртов, сульфаты этоксилированных спиртов, сульфонаты аминов и амидов, такие как N,N-алкилтаураты; карбоксилированный спирт или алкилфенольные этоксилаты, этоксилированные алкилфенолы, спирты, этоксилированные спирты, карбоксилированный спирт или

алкилфенольные этоксилаты; производные дифенилсульфоната; лигнин и производные лигнина, такие как лигносульфонаты; малеиновую или янтарную кислоты или их ангидриды; олефисульфонаты; фосфатные сложные эфиры (например, фосфатные сложные эфиры спиртовых алcoxилатов, фосфатные сложные эфиры алкилфенольных 5 алcoxилатов и фосфатные полимерные ПАВ, такие как рандомизированные сополимеры, блок-сополимеры); стирилфенольные этоксилаты; ПАВ на основе белка; производные саркозина; сульфат стирилфенольного эфира; сульфонаты бензола, кумола, толуола, кисиола и додецила, и тридекилбензолы; сульфонаты конденсированных нафталинов; сульфонаты нафталина и алкилнафталина; сульфонаты 10 фракционированного бензина; сульфосукцинаты; и сульфосукцинаты и их производные, такие как диалкилсульфосукцинатные соли.

Катионный ПАВ представляет собой поверхностно-активную молекулу, в которой гидрофильная группа, соединенная с липофильной частью молекулы, образует положительный ион (т.е. катион) при помещении в водный раствор.

15 Применимые катионные ПАВ включают, но без ограничения, амиды и этоксилированные амиды; амины, такие как N-алкилпропандиамины, трипропилентриамины и дипропилентетрамины и этоксилированные амины, этоксилированные диамины и пропоксилированные амины (полученные из аминов и этиленоксида, пропиленоксида, бутиленоксида или их смесей); аминные соли, такие 20 как аминацетаты и диаминные соли; соли четвертичного аммония, такие как четвертичные соли, этоксилированные четвертичные соли и дичетвертичные соли; и аминоксиды, такие как алкилдиметиламиноксиды и бис-(2-гидроксиэтил) алкиламиноксиды.

25 Неионные, анионные и катионные ПАВ и их рекомендованные применения раскрыты в ряде опубликованных источников, включая McCutcheon's Emulsifiers and Detergents, annual American and International Editions published by McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; Sisley and Wood, Encyclopedia of Surface Active Agents, Chemical Publ. Co., Inc., New York, 1964; и A. S. Davidson and B. Milwidsky, Synthetic Detergents, Seventh Edition, John Wiley and Sons, New York, 1987.

30 ПАВ часто классифицируются как смачивающие средства или диспергаторы. Альтернативно, в зависимости от предназначенного применения, ПАВ также классифицируются измерением баланса между их полярными и неполярными группами по величине, известной как гидрофильно-липофильный баланс (HLB).

35 При добавлении в воду или водную жидкость ПАВ, которые существенно снижают поверхностное натяжение жидкости, как правило, называются смачивающими средствами, несмотря на то что они могут также действовать как диспергаторы. ПАВ с минимальным воздействием на поверхностное натяжение жидкости, но эффективно диспергирующие частицы, как правило, классифицируют как диспергаторы.

Диспергаторы могут снижать склонность твердых частиц прилипать друг к другу в 40 данной композиции перед разбавлением или после разбавления водой. Частицы, прилипающие друг к другу, могут приводить к флокуляции (т.е. частицы свободно прилипают друг к другу) или коагуляции (т.е. частицы необратимо агломерируются). Диспергаторы, также называемые диспергирующими средствами или диспергирующим 45 компонентом, могут снижать силы притяжения между частицами при непосредственной близости. В данном раскрытии и формуле изобретения способность диспергировать частицы в непрерывной жидкой фазе называется "диспергирующим свойством".

Компонент ПАВ (например, в составленных композициях), который содержит как составляющее по меньшей мере один диспергатор или другой ПАВ, обладающий

диспергирующим свойством вдобавок к другим свойствам ПАВ, представляет собой компонент ПАВ, обладающий диспергирующим свойством.

Широкое разнообразие диспергаторов известно в данном уровне техники состава, включая описанные в McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual, Allured Publ. Corp.,

5 Ridgewood, New Jersey, а также Sisely and Wood, Encyclopedia of Surface Active Agents, Chemical Publ. Co., Inc., New York, 1964. Примеры диспергаторов включают лигносульфонаты, формальдегидные конденсаты нафтalenсульфонатов или алкилнафтalenсульфонатов (например, MORWET D425), конденсированные метилнафтalenсульфонаты (например, SUPRAGIL MNS/90), продукты анионной 10 конденсации алкилфенола, формальдегида и, необязательно, сульфита натрия, соли поликарбоновых кислот (например, поликариловые кислоты), фосфатные сложные эфиры тристирилфенолэтоксилатов (например, SOPROPHOR 3D33), алcoxилированные спирты (например, SYNPERONIC A11), блок-полимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена (например, PLURONIC F108, ATLOX 4912, ATLAS G-5000, 15 SYNPERONIC PE серии сополимеров), привитые сополимеры этиленоксида-пропиленоксида на основе поликарбоновой кислоты, такие как метилметакрилатные привитые сополимеры (например, ATLOX 4913) и привитые сополимеры поли-12-гидроксистеариновой кислоты, например, с полиэтиленгликолем (например, ATLOX 4912), и полиэтиленгликольалкидные смолы (например, ATLOX 4914). Полимерные 20 диспергаторы, такие как ATLOX 4912, ATLOX 4914 и аммониевая соль этоксилированного стирилфенилэфирного сульфата, также обладают слабыми эмульгирующими свойствами, позволяя им функционировать в качестве стабилизаторов эмульсии после того, как образована суспензия с применением высокоэнергетического/с высоким сдвигом смещающего оборудования.

25 Следует отметить, что особенно применимыми химическими классами диспергаторов для водных композиций (например, водные суспензионные концентраты, суспензии) данного изобретения являются алcoxилированные спирты, метилметакрилатные привитые сополимеры, блок-сополимеры на основе поли-12-гидроксистеариновой кислоты и полиэтиленгликоля и блок-сополимеры полиэтиленоксида и 30 полипропиленоксида. Полиэтиленгликольалкидные смолы следует отметить в качестве диспергаторов для неводных композиций, потому что кроме диспергирующего свойства, они также обладают значительным эмульгирующим свойством, которое помогает эмульгировать не смещающийся с водой носитель композиций после разбавления водой (например, в распылительной емкости).

35 Кроме их способности смачивать поверхности и диспергировать частицы ПАВ могут также применяться в качестве эмульгаторов. Как обнаружено, мера баланса между полярными и неполярными частями ПАВ, представленная количественно, названная гидрофильно-липофильным балансом (HLB), чрезвычайно применима при выборе ПАВ для применения в качестве эмульгаторов. HLB представляет собой эмпирическое 40 количество, которое представлено шкалой, где по меньшей мере гидрофильные материалы имеют самые низкие значения HLB. Увеличение HLB соответствует увеличению гидрофильного характера. Определение HLB выполняется различными техниками и доступно из многих источников, включая литературу, ПАВ, поставляемого на рынок, и тексты по стандартным ПАВ. ПАВ со значениями HLB приблизительно 45 <6, главным образом, не растворимы в воде и дают нестабильные дисперсии в воде; ПАВ со значениями HLB приблизительно 6-10 образуют молочные дисперсии в воде; ПАВ со значениями HLB приблизительно >10 растворимы и дают полупрозрачные или прозрачные растворы в воде.

ПАВ, которые применимы как эмульгаторы, как правило, находятся на границе раздела масло-вода со своей липофильной частью, погруженной в не смешивающиеся с водой капли жидкости, и своей гидрофильной частью, проникающей в окружающую водную фазу, таким образом, вызывая уменьшение поверхностного натяжения.

5 Эмульгаторы (эмульгирующий компонент) могут предупреждать слипание не смешивающихся с водой капель жидкости в воде и, таким образом, помогают поддерживать стабильные дисперсии не смешивающихся с водой капель жидкости в водной фазе, которые известны как эмульсии. Эмульгаторы, в частности, относятся к жидким композициям данного изобретения, которые являются суспоэмulsionями или

10 супензионными/дисперсионными концентратами, при разбавлении водой образующими супензии частиц твердой формы Соединения 1, а также эмульсии капель жидкости, содержащих другие компоненты (например, адьюванты, другие активные ингредиенты). В данном раскрытии и формуле изобретения способность эмульгировать жидкость в непрерывной жидкой фазе называется “эмульгирующее свойство”. Компонент ПАВ

15 (например, в составленных композициях), который содержит в качестве составляющего по меньшей мере один эмульгатор или другое ПАВ, обладающее эмульгирующим свойством вдобавок к другим свойствам ПАВ, является компонентом ПАВ, обладающим эмульгирующим свойством.

Следует отметить, что особенно применимыми химическими классами эмульгаторов

20 для жидких композиций данного изобретения, содержащих не смешивающийся с водой жидкий компонент, эмульгированный в водном носителе (например, суспоэмulsionи), являются додецилбензолсульфонаты кальция, сульфаты этоксилированного амина животного жира, этоксилированные неионные ПАВ (например, этоксилированное касторовое масло и этоксилированные тристирилфенолы), сложные гексаэфиры жирной

25 кислоты этоксилированного сорбита, этоксилированное касторовое масло и алкилполигликозиды. Следует отметить, что особенно применимыми химическими классами эмульгаторов для неводных композиций, которые эмульгируют при разбавлении водой (например, в распылительной емкости), являются додецилбензолсульфонат кальция и смеси додецилбензолсульфоната кальция с

30 сульфатами этоксилированного амина животного жира и этоксилированными неионными ПАВ (например, этоксилированное касторовое масло и этоксилированные тристирилфенолы), алкилполигликозиды, сложные гексаэфиры жирной кислоты этоксилированного сорбита и жирная кислота триэфиры сорбитана.

Полиэтиленгликольалкидные смолы также следует отметить как ПАВ для таких

35 неводных композиций, потому что, кроме диспергирующих свойств, они также обладают значительными эмульгирующими свойствами, а также применимостью в качестве вспомогательных средств осаждения.

Также применимыми для данных композиций являются ПАВ, которые, как обнаружили, применимы в качестве противовспенивателей и противопенных добавок.

40 Следует отметить, что противовспенивателями для композиций данного изобретения являются полидиметилсилоксановые эмульсии в воде.

Композиции данного изобретения могут также содержать вспомогательные средства и добавки состава, известные специалистам данной области техники как вспомогательные добавки состава (некоторые из них можно рассматривать как

45 функционирующие также как твердые разбавители, жидкие разбавители или ПАВ). Такие вспомогательные средства и добавки состава могут контролировать pH (буферы или pH-буферный компонент), вспенивание во время обработки (противовспениватели, противопенные добавки или противовспенивающий компонент), осаждение активных

ингредиентов во время хранения (сусpendирующие средства или компонент сусpendирующего средства), вязкость (загустители или основные компоненты вязкости), микробный рост в контейнере (противомикробный или биоцидный компонент), замораживание продукта (антифризы или компонент антифриза), цвет (красители и 5 пигменты), смывание (пленкообразователи или прилипатели), выпаривание (замедлители испарения) и другие параметры состава. Примеры вспомогательных средств и добавок состава включают изложенные в McCutcheon's Volume 2: Functional Materials, annual International and North American editions published by McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; и PCT публикации WO 03/024222.

10 Особенno выгодно включать в жидкие композиции данного изобретения одно или более средств состава, описанных в данном документе как "сусpendирующие средства". Сусpendирующие средства включают загустители и структурирующие средства. Загустителями являются органические или неорганические жидкие или твердые добавки, которые увеличивают вязкость водных или неводных дисперсий. Структурирующие 15 средства придают структуру водным или неводным дисперсиям. Увеличение вязкости или структурирование дисперсии в свою очередь "стабилизирует" состав замедлением, минимизацией или устранением осаждения активного ингредиента и/или снижением скорости и степени разделения фаз, что происходит во время хранения. Многие сусpendирующие средства увеличивают как вязкость, так и структуру. Широкий перечень 20 загустителей и их применений может быть найден в McCutcheon's 2005, Volume 2: Functional Materials, опубликованной MC Publishing Company.

Сусpendирующие средства могут быть добавлены в составы по многим причинами, например, для воздействия на разливные и диспергируемые свойства состава. Однако две основные причины их применения - это ингибирование образования осадка и 25 проявление нежелательной степени разделения фаз, обе могут быть оценены как признак низкого качества. Осаждение и разделение фаз обычно происходит в дисперсиях, где вязкость слишком низкая для эффективного замедления скорости осаждения активного ингредиента и/или где существует антагонистическое или недостаточное взаимодействие между частицами дисперсии (т.е. активным ингредиентом и структурирующими 30 средствами) с образованием стабилизированной и самоудерживающейся решетки частиц. Композиции суспензионного концентрата (SC), суспоэмульсии (SE) и масляной дисперсии (OD) желательно стабилизировать до степени, при которой на дне их контейнера образуется не более чем след осадка, и не более чем приблизительно 5-процентное разделение фаз наблюдается после хранения от 18 месяцев до двух лет. 35 Однако в зависимости от природы осадка и легкости, с которой SC, SE или OD могут быть восстановлены (например, несколько переворачиваний контейнера), осадки до нескольких миллиметров и разделение фаз до приблизительно 20% также можно считать приемлемым.

Сусpendирующие средства, как правило, включены в композиции SC, SE и OD, и 40 многие, как было обнаружено, эффективны при низких концентрациях. Например, полисахариды можно загустить в непрерывной водной фазе композиции SC или SE при добавлении в количестве менее 0,5%; в настоящее время на рынке количества менее приблизительно 0,2% являются типичными для продуктов коммерческого качества.

Сусpendирующие средства из класса материалов, известных как глины, органически 45 модифицированные глины, диоксид кремния и органически модифицированные диоксиды кремния, хорошо действуют отдельно или в комбинации с другими компонентами в композициях данного изобретения. Выражения "глина" и "диоксид кремния" в данном изобретении относятся к встречающимся в природе материалам, составленным, главным

образом, из мелкозернистых минералов, проявляющих одну или обе характеристики из (1) пластиичности, когда влажные, или (2) отверждения, когда сухие и/или обожженные. Не вдаваясь в какую-либо конкретную теорию, полагают, что глины, органически модифицированные глины, диоксид кремния и органически модифицированный диоксид кремния повышают вязкость путем образования неплотной решетчатой структуры, содержащей диспергированные частицы глин, органически модифицированных глин, диоксида кремния и органически модифицированного диоксида кремния, которые удерживаются вместе водородными связями и/или дальнодействующими электростатическими силами.

Глины часто классифицируют как находящиеся в одной из трех главных групп: каолинит, монтмориллонит-смектит и иллит. Самые “природные” глины представляют собой смеси этих различных типов, вместе с другими выветренными минералами. Хотя композиция глин может изменяться, многие их свойства являются результатом их малого размера частиц, например поглощающая способность, связывание или клейкость при увлажнении или высушивании, пластиичность при увлажнении, способность образовывать коллоидные суспензии при диспергировании в воде и склонность к флокулированию в воде различной жесткости, т.е. содержание электролитов. Широкий диапазон уникальных свойств делает их применимыми в составе как твердого типа, так и жидкого.

Бентонитовые глины, например, являются смектитами, образованными, главным образом, при изменении вулканического пепла. Они набухают при воздействии влаги и обладают способностью при контакте абсорбировать воду и другие материалы. Аналогичным образом, аттапульгитовые глины представляют собой встречающиеся в природе кристаллические гидратированные алюминосиликаты магния, которые дают трехмерную структуру цепи, что обеспечивает уникальные сорбционные свойства, делая их применимыми в качестве разбавителей, связующих и абсорбентов в твердых композициях, например смачиваемых порошках, диспергируемых в воде гранулах, экструдированных гранулах.

Бентонитовые глины также легко диспергируются в воде и обладают способностью образовывать коллоидные суспензии при диспергировании в воде и склонность флокулировать в воде в зависимости от их твердости, т.е. содержания электролитов. Эти свойства делают бентонитовые глины применимыми в качестве структурирующих средств в водных суспензионных концентратах, супсюмulsionях, а также в масляных дисперсиях, в зависимости от полярности не смешивающегося с водой жидкого носителя.

Аттапульгитовые глины представляют собой встречающиеся в природе кристаллические гидратированные алюминосиликаты магния, которые дают трехмерную структуру цепи, что дает в результате уникальные коллоидные свойства и в водных, и в не смешивающихся с водой жидких носителях. Эти свойства делают аттапульгитовые глины применимыми в качестве структурирующих средств в водных суспензионных концентратах, супсюмulsionях и масляных дисперсиях.

Бентонитовые глины, которые были “органически модифицированными” реагированием органических катионов, таких как четвертичный аммоний, с поверхностью натриевой соли бентонитовой глины, также особо подходят для применения в сгущаемых масляных дисперсиях из-за образования структурированной решетки бентонитных частиц. Реакция изменяет природу поверхности частиц глины с гидрофильной на гидрофобную (альтернативно описана как олеофильная). Эта функционализация поверхности частиц глины дает этим глинам способность придавать различные реологические характеристики составам на основе растворителя или на

основе масла, в которые они добавлены.

Особенно применимые глины, подходящие для применения в водных суспензионных концентратах, покрывающих семена композициях суспензионного концентрата, суспензиях и масляных дисперсиях данного изобретения, включают, но без

ограничения, аттапульгитовые глины, такие как Attagel® 40 (BASF Corp.) и Attagel® 50 (BASF Corp.). Особенны применимые глины, подходящие для применения в композициях масляной дисперсии данного изобретения, также включают, но без ограничения, органически модифицированные бентониты, такие как Garamite® 1458 (Southern Clay Products, Inc.), Bentone® 760 (Southern Clay Products, Inc.), Claytone® 40 (Southern Clay Products, Inc.) и Tixogel® EZ100 (Southern Clay Products, Inc.).

Диоксид кремния является белым или бесцветным кристаллическим веществом, состоящим из двуокиси кремния (SiO_2), который в избытке обнаруживается в виде кварца, песка, кремня, агата и многих других минералов и применяется во многих отраслях для изготовления широкого ряда материалов, особенно стекла и бетона.

Частицы диоксида кремния, как правило, имеют свободные силанольные (Si-OH) группы на своей поверхности, что делает их гидрофильными.

Коммерчески доступные композиции диоксида кремния получают осаждением, сушкой распылением или высокотемпературным гидролизом в пламени (пирогенный диоксид кремния). Поверхность и размер частиц диоксида кремния зависит от конкретного процесса изготовления. Вариации поверхности и размера частиц диоксида кремния в свою очередь изменяют свойства и функциональность диоксида кремния, взаимодействуя с водными и не смешивающимися с водой жидкими носителями данного изобретения.

Пирогенный диоксид кремния обладает свойствами, наиболее подходящими для композиций данного изобретения. Пирогенный диоксид кремния является гидрофильным из-за свободных силанольных (Si-OH) групп на поверхности его частиц. Пирогенный диоксид кремния также содержит агрегированные субмикронные частицы с площадью поверхности, превышающей $100\text{ m}^2/\text{г}$. Размер субмикронной частицы, природа поверхности и большая площадь поверхности пирогенного диоксида кремния вместе ускоряют развитие структурированной решетки и сопутствующее увеличение вязкости жидких композиций данного изобретения. Кроме того, обнаружили, что гидрофильная природа пирогенного диоксида кремния продолжает действовать даже в композициях, содержащих не смешивающиеся с водой жидкие носители, например масляные дисперсии, при условии, что не смешивающийся с водой жидкий носитель обладает достаточной полярностью для облегчения образования неплотной решетчатой структуры и впоследствии увеличения вязкости. Полагают, что такие неплотные решетчатые структуры возникают в результате способности частиц диоксида кремния взаимодействовать посредством водородного связывания и/или электростатических сил дальнего действия.

В то время как осажденный крупнозернистый или высушенный распылением диоксид кремния также может быть применен в композициях данного изобретения, лучших результатов можно достичь с пирогенным диоксидом кремния, особенно при деагломерации влажным размолом или другими средствами уменьшения размера, или тонком измельчении.

Другое преимущество гидрофильного пирогенного диоксида кремния заключается в том, что он имеет слегка кислотный pH, например pH 4-6 для Aerosil® 200 (Evonik Degussa, GmbH), что помогает предупредить химический распад чувствительных к основанию фунгицидов и рост кристаллов, возникающий в результате нежелательного

увеличения растворимости фунгицидов, которые могут быть сформулированы вместе с Соединением 1 и растворимость которых возрастает при возрастании pH композиции, например цимоксанил.

По этим причинам пирогенный диоксид кремния является предпочтительной формой

5 диоксида кремния для применения в получении суспензии, суспензионного концентраты и в композициях масляной дисперсии данного изобретения. Особенно применимым пирогенным диоксидом кремния для получения композиций данного изобретения является Aerosil® 200 (Evonik Degussa, GmbH).

Диоксид кремния может также быть сделан гидрофобным путем блокирования

10 свободных силанольных групп на поверхности частиц гидрофобными группами, например их реагированием с хлортриметилсиланом или 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазаном. Такие обработки поверхности дают в результате “органически модифицированные диоксиды кремния”, которые подходят для применения в композициях, где не смещающийся с водой жидкий носитель обеспечивает

15 непрерывную жидкую фазу суспензии, например, в композициях масляной дисперсии данного изобретения. Особенно применимым гидрофобно модифицированным диоксидом кремния для получения композиций данного изобретения является Aerosil® R972 (Evonik Degussa, GmbH).

Для получения вязкости и структурированной решетки, достаточных для стабилизации

20 композиций данного изобретения, применение одного супендирующего средства может быть недостаточным, поскольку желательно как увеличение вязкости, так и структурирование суспензии или дисперсии. В некоторой степени эту проблему можно преодолеть в составах, содержащих не смещающийся с водой жидкий носитель, добавлением от 0,1 до приблизительно 3% вес. по меньшей мере одного протонного

25 растворителя, такого как вода, C₁-C₁₂ спирт (с прямой или разветвленной цепью) или C₂-C₃ гликоль, который “активирует” поверхность гидрофильного диоксида кремния и, таким образом, обеспечивает достаточную структуру и вязкость для стабилизации композиции. Не вдаваясь в какую-либо конкретную теорию, одним возможным

30 объяснением активации гидрофильного диоксида кремния добавлением протонного растворителя является то, что протонные растворители переносят протоны (H⁺) в силанольные (Si-OH) поверхностные группы на диоксиде кремния, что позволяет

35 частицам диоксида кремния образовывать заряд, который в свою очередь расширяет диапазон сил взаимодействия между частицами диоксида кремния, таким образом

увеличивая вязкость и степень взаимодействия частица-частица, приводя к

стабилизированной решетке частиц, способной стабилизировать дисперсию.

Следует отметить жидкую композицию согласно данному изобретению, содержащую пирогенный диоксид кремния и протонный растворитель, выбранный из воды, метанола, этианола и этиленгликоля. Однако ввиду стоимости и безопасности окружающей среды

40 в композициях масляной дисперсии, где добавлен протонный растворитель, вода

является предпочтительной.

Другие супендирующие средства, которые могут использоваться отдельно или в комбинации для увеличения вязкости или придания структуры, включают полимеры, растворимые в жидком носителе. Высокомолекулярные полисахариды представляют

45 собой применимые супендирующие средства в композициях, где вода образует жидкий носитель. ПАВ, включенные в жидкие композиции данного изобретения для ускорения дисперсии и/или эмульсификации, часто взаимодействуют совместно с супендирующими средствами для снижения тенденции к осаждению частиц твердых форм Соединения 1.

Аморфная твердая форма Соединения 1 может быть включена в твердые (иногда называемые “сухие”) композиции данного изобретения сначала растворением Соединения 1 в растворителе, нанесением раствора на твердый носитель, а затем выпариванием растворителя. Кристаллические формы Соединения 1 (например, 5 полиморфы Форм А и В), включая их смеси с другими активными ингредиентами, как правило, включены в твердые композиции данного изобретения первоначальным размолом твердой формы Соединения 1 в присутствии жидкого или сухого разбавителя. Твердые составы часто получают с использованием способов сухого размола, при которых образуется частица со средними диаметрами в диапазоне 2-10 мкм. Твердые 10 составы можно также получить с использованием способа жидкого размола с последующим удалением жидкости, обычно воды, с использованием таких методик, как сушка распылением. Твердые составы можно также применить объединением сухого размола с включением воды и/или другой подходящей жидкости(ей) с образованием пасты, подходящей для экструзии, чашечной грануляции или грануляции 15 в псевдоожженном слое, или другой техникой агломерации, где этап сушки часто, но не всегда, требует достижения желаемой композиции, размера, формы и физических свойств заданного состава. Дусты и порошки можно получить смешиванием и обычно перемалыванием (например, молотковой мельницей или струйной мельницей). Гранулы и пеллеты можно получить распылением активного материала на заранее 20 сформированные гранулярные носители или путем техники агломерации. Для дополнительной информации, касающейся техники агломерации, см. Browning, “Agglomeration”, Chemical Engineering, December 4, 1967, pp 147-48, Perry's Chemical Engineer's Handbook, 4th Ed., McGraw-Hill, New York, 1963, стр. 8-57 и далее, и WO 91/ 13546. Часто водные суспензии можно также получить с использованием техник 25 суспензионного концентрата (см., например, патент США № 3060084), затем дополнительной обработкой сушкой распылением для получения сухой композиции, например смачиваемого порошка или диспергируемых в воде гранул. Пеллеты можно получить, как описано в патенте США № 4172714. Диспергируемые в воде и растворимые в воде гранулы можно получить, как описано в патенте США № 4144050, 30 патенте США № 3920442 и патенте Германии № 3246493. Таблетки можно получить, как описано в патенте США № 5180587, патенте США № 5232701 и патенте США № 5208030. Пленки можно получить, как описано в патенте Великобритании № 2095558 и патенте США № 3299566.

Способы получения суспензий и дисперсий частиц в жидкостях хорошо известны и

35 включают размол на шаровой мельнице, размол в бисерной мельнице, песчаный размол, коллоидный размол или воздушный размол, объединенные с высокоскоростным смешиванием. Получение дисперсий и суспензий частиц данных жидких композиций (например, водные суспензионные концентраты, масляные дисперсии, суспоэмulsionи), как правило, включают сначала получение суспензии твердой формы Соединения 1 и 40 одного или более других составляющих ингредиентов. Для получения составов водного суспензионного концентрата все ингредиенты, отличные от активного ингредиента (например, твердая форма Соединения 1), как правило, сначала объединяют с водой, а затем добавляют активный ингредиент с образованием суспензии. Получение суспоэмulsionий можно начинать получением порции водного суспензионного 45 концентрата суспоэмulsionий, а не смешивающийся с водой жидкий компонент и эмульгатор добавляется после того, как желаемый размер частицы твердой формы Соединения 1 достигнут путем размола. В зависимости от размера частицы твердой формы Соединения 1 и любых других активных ингредиентов, можно использовать

начальный этап предварительного размола для уменьшения размеров частицы в супензии до менее миллиметра перед размолом в среде. Такие техники включают этапы сухого и влажного размола, например коллоидный размол супензии крупных частиц перед размолом в среде или молотковый размол активного ингредиента и/или смеси активного ингредиента и одного или более компонентов состава, таких как диоксид кремния или глина.

Как только определили целевой средний размер частиц супензии, среда размола подходящего размера (например, стекло или керамика) может быть загружена в мельницу среды, и скорость потока через мельницу среды устанавливают для

10 оптимизации скорости уменьшения размера частиц. Наилучшая практика для размола в среде взвесей хорошо известна в данном уровне техники. Для получения составов водного супензионного концентрата мельница, как правило, содержит, стеклянную или керамическую среду в диапазоне размеров приблизительно 0,8-1,0 мм. Если 15 функциональность супендирующего средства понижается при высоком сдвиге, который сопровождает размол в среде, супендирующее средство может быть добавлено после или к концу этапа размола в среде. В жидких композициях данного изобретения твердая форма Соединения 1, как правило, уменьшена до средних диаметров частиц менее ~3 мкм. Средний диаметр частиц предпочтительно составляет менее ~2 мкм и более 20 предпочтительно менее ~1 мкм для обеспечения лучшей биологической доступности активного ингредиента. Средний (т.е. усредненный) диаметр частиц представляет собой моментное среднее значение объема, также известное как средний объем и среднее значение De Broucker. Принципы анализа размера частиц хорошо известны специалистам данной области техники; в качестве технического документа, дающего краткое описание, см. A. Rawle, "Basic Principles of Particle Size Analysis" (документ MRK034, опубликованный 25 Malvern Instruments Ltd., Malvern, Worcestershire, UK).

При получении супэмульсионных композиций после того, как водную порцию композиции перемололи до получения частиц активного ингредиента желаемого среднего диаметра (т.е. твердая форма Соединения 1, необязательно смешанная с другими твердыми активными ингредиентами), не смещающуюся с водой жидкость

30 и компоненты эмульгатора (обычно предварительно смешанные), как правило, добавляют с перемешиванием до завершения получения супэмульсии. Супэмульсионные композиции можно получить без включения ПАВ, рассматриваемых как первоначальные эмульгаторы, включением полимерных ПАВ, которые известны как диспергаторы, и с использованием высокоэнергетического/с высоким сдвигом 35 смещающего оборудования.

Твердая форма Соединения 1 в твердой или жидкой композиции согласно данному изобретению может также присутствовать в инкапсулированной или микроинкапсулированной форме для защиты Соединения 1 от несовместимого ингредиента составления или для контроля или длительного высвобождения Соединения 40 1 после применения композиции.

Для дополнительной информации, касающейся технологии состава, см. T. S. Woods, "The Formulator's Toolbox - Product Forms for Modern Agriculture" в Pesticide Chemistry and Bioscience, The Food-Environment Challenge, T. Brooks and T. R. Roberts, Eds., Proceedings of the 9th International Congress on Pesticide Chemistry, The Royal Society of Chemistry,

45 Cambridge, 1999, pp. 120-133. См. также патент США № 3235361, столбец 6, строка 16 - столбец 7, строка 19 и Примеры 10-41; патент США № 3309192, столбец 5, строка 43 - столбец 7, строка 62 и Примеры 8, 12, 15, 39, 41, 52, 53, 58, 132, 138-140, 162-164, 166, 167 и 169-182; патент США № 2891855, столбец 3, строка 66 - столбец 5, строка 17 и Примеры

1-4; Klingman, Weed Control as a Science, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1961, pp 81-96; Hance et al., Weed Control Handbook, 8th Ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989; и Developments in Formulation technology, PJB Publications, Richmond, UK, 2000.

Следующие примеры состава представлены для дополнительной иллюстрации, но

5 не ограничивают раскрытие каким-либо образом. Все процентные соотношения представлены по весу (% вес.), а все составы получены с использованием традиционных техник. Полагается, что без дополнительной разработки специалист в данной области с использованием предыдущих описаний и ссылок может применять данное изобретение в его полной степени.

10 Пример состава 1

Высококонцентрированный концентрат

полиморф Формы В Соединения 1	75%
осажденный высушенный распылением диоксид кремния	24%
синтетический аморфный мелкий диоксид кремния	1%

15 Композиции с высокой концентрацией получают смешиванием и сухим размолом с образованием промежуточного химического соединения для последующего применения при получении разбавленных жидких и твердых составов.

Пример состава 2

20	<u>Дусты</u>	(a)	(b)
	полиморф Формы А Соединения 1	5,0%	8,0%
	тальк	94,0%	2,0%
	каолин	-	87%
	алиомосиликат натрия	1,0%	-
	монтмориллонит (обожженный)	-	3,0%

25 Готовые к применению дусты получают смешиванием твердой формы Соединения 1 с твердым носителем. Дусты можно также получить сухим размолом с использованием подходящей мельницы в зависимости от заданного применения.

Пример состава 3

30	<u>Смачиваемый порошок</u>	(a)	(b)	(c)
	полиморф Формы А Соединения 1	25,0%	60,0%	75,0%
	лаурилсульфат натрия	2,5%	-	-
	дизобутилнафтилсульфонат натрия	-	-	5,0%
	полиоксистиленалкиловый эфир	-	2,0%	-
	октилфенолполиэтиленгликоловый эфир (7-8 моль этоксилата)	-	2,5%	-
35	нафталинсульфонат натрия	-	1,5%	-
	додецилфенолполиэтиленгликоловый	-	-	2,0%
	эфир			
	лигнинсульфонат натрия	5,0%	-	5,0%
	гидрофильный пирогенный диоксид кремния	2,5%	-	-
	каолинитовая глина	65,0%	34,0%	13,0%

40 Твердую форму Соединения 1 тщательно смешивают со следующими составляющими ингредиентами, а полученную в результате смесь подвергают сухому размолу, применяя подходящую мельницу (например, молотковую мельницу, мельницу с воздушным сепаратором). Смачиваемые порошки можно разбавить водой для получения суспензий любой желаемой концентрации.

45 Пример состава 4

<u>Гранула</u>	(a)	(b)
аморфная форма Соединения 1	5,0%	10,0%

гидрофильный пирогенный диоксид кремния	1,0%	-
гранулы каолинитовой глины	94,0%	-
гранулы аттапульгита (нелетучее вещество, 0,71/0,30 мм; стандарт США сита № 25-50)	-	90,0%

5 Соединение 1 растворяют в метиленхлориде, раствор распыляют на твердый носитель, а растворитель затем выпаривают в вакууме.

Пример состава 5

Покрытая гранула	(a)	(b)
гранулы из Примера 4	97,0%	95,0%
полиэтиленгликоль (MW <1000)	3,0%	5,0%

10 Гранулы из Примера 4 смачивают и наносят равномерно полиэтиленгликоль, при этом смешивая гранулы. Этим способом получают покрытые гранулы без дустов.

Пример состава 6

15	Диспергируемая в воде гранула	(a)	(b)
	полиморф Формы А Соединения 1	10%	50%
	формальдегидный конденсат алкилнафталинсульфоната натрия	2%	5%
	лигносульфонат аммония	8%	-
	сульфат аммония	5%	-
	алкилсульфонат	-	3%
20	алкилнафталинсульфонат натрия	-	2%
	сшитый гомополимер <i>N</i> -винил-2-пирролидона	-	2%
	инкапсулированный силикон	-	1%
	каолинитовая глина	75%	37%

25 WG составы Примера состава 6 получили размолом молотком и/или воздушным размолом смеси всех ингредиентов с последующей грануляцией (например, чашевая грануляция или грануляция в псевдоожженном слое). Высушенные гранулы, как правило, добавляют в распылительную емкость в количестве, необходимом для получения смеси для распыления с желаемой концентрацией активного ингредиента.

Пример состава 7

30	Экструдированная пеллета	(a)	(b)
	полиморф Формы А Соединения 1	10%	25%
	лигнансульфонат натрия	2%	5%
	карбоксиметилцеллюлоза	1%	5%
	безводный сульфат натрия	-	10%
	необработанный лигнансульфонат кальция	-	5%
35	алкилнафталинсульфонат натрия	-	1%
	каолинитовая глина	87%	-
	бентонит кальция/магния	-	49%

40 Твердую форму Соединения 1 смешивают с составляющими ингредиентами, а смесь перемалывают и смачивают водой. Эту смесь экструдируют, а затем высушивают в потоке воздуха.

Пример состава 8

45	Обработка семян		
	полиморф Формы В Соединения 1	20,00%	
	сополимер поливинилпирролидона и винилацетата	5,00%	
	монтан-воск (с кислотной группой)	5,00%	
	лигнансульфонат кальция	1,00%	
	блок-сополимеры полиоксиэтилена/полиоксипропилена	1,00%	
	этоксилированный стеариловый спирт (POE 20)	2,00%	
	полидиметилсиликон как 75% водная эмульсия	0,20%	

окрашивающее средство красный краситель	0,05%
вода	65,75%

Твердую форму Соединения 1 смешивают с другими ингредиентами в композиции и средой размоля до получения желаемого размера частиц. Полученную в результате 5 супензию применяют в ее начальной концентрации или дополнительно разбавляют и распыляют на движущийся слой семян в количестве, необходимом для получения покрытия желаемого веса или толщины.

Пример состава 9

	<u>Водный суспензионный концентрат</u>	(a)	(b)	(c)
10	полиморф Формы В Соединения 1	10,0%	20,0%	40,0%
	блок-сополимер поли-12-гидроксистеариновой кислоты/полиэтиленгликоля -	-	-	10,0%
	пропиленгликоль	15,0%	10,0%	6,0%
	лигнинсульфонат натрия	10,0%	10,0%	2,0%
	нонилфенольный этоксилированный гликолевый эфир	6,0%	6,0%	-
15	карбоксиметилцеллюлоза	1,0%	1,0%	-
	полидиметилсиликон как 75% водная эмульсия	0,8%	0,8%	-
	сополимер полиоксиэтилена и полиоксипропилена	-	-	2,5%
	водный раствор дипропиленгликоля, содержащий 20% 1,2-бенизотиазолин-3-она	0,2%	-	-
	эмulsionя полисилоксана в воде	-	-	0,5%
20	ксантановая камедь	-	-	0,1%
	вода	57,0%	52,2%	38,9%

Твердую форму Соединения 1 и один или более других ингредиентов композиции смешивают с образованием супензии с последующим дополнительным уменьшением размера методикой влажного размоля до среднего диаметра частиц менее ~3 мкм и 25 добавлением оставшихся ингредиентов, если необходимо.

Пример состава 10

	<u>Суспензия</u>	(a)	(b)	(c)
30	полиморф Формы В Соединения 1	10,0%	20,0%	30,0%
	метилированное масло из семян	25,0%	30,0%	30,0%
	привитый сополимер	2,0%	-	4,0%
	пропиленгликоль	6,0%	6,0%	3,0%
	лигносульфонат натрия	4,0%	6,0%	1,0%
	нонилфенольный полиэтиленгликолевый эфир (15 моль этиленоксида)	6,0%	6,0%	6,0%
	карбоксиметилцеллюлоза	1,0%	0,6%	-
35	силикон как 75% водная эмульсия	0,8%	0,8%	0,5%
	сополимер полиоксиэтилена и полиоксипропилена	-	-	2,5%
	водный раствор дипропиленгликоля, содержащий 20% 1,2-бенизотиазолин-3-она	0,2%	0,2%	0,2%
	ксантановая камедь	0,5	-	0,1%
	вода	44,5%	30,4%	22,7%

Твердую форму Соединения 1 и один или более других ингредиентов композиции 40 смешивают с образованием супензии с последующим дополнительным уменьшением размера методикой влажного размоля до среднего диаметра частиц менее ~3 мкм и добавлением оставшихся ингредиентов, если необходимо.

Пример состава 11

	<u>Масляная дисперсия</u>	(a)	(b)	(c)
45	полиморф Формы В Соединения 1	10,0%	15,0%	20,0%
	сополимер полиоксиэтилена и полиоксипропилена	3,0%	-	-
	жидкий полиалкоксилированный алифатический спирт	15,0%	15,0%	4,0%
	этоксилированный сорбигексаолеат	8,5%	12,0%	11,0%

5	смесь алкиларилсульфонатных жирных спиртовых этоксилатов кальция и легкой фракции ароматических углеводородов	5,0%	5,0%	-
	триолеат сорбитана	5,0%	-	-
	смесь алкилбензолов	32,0%	-	-
	легковесное минеральное масло	-	52,0%	49,0%
10	триглицерины со средней длиной цепи	20%	-	15,0%
	аморфный пирогенный диоксид кремния	1,5%	1,0%	1,0%

Твердую форму Соединения 1 и один или более других ингредиентов композиции смешали с образованием суспензии с последующим дополнительным уменьшением размера с помощью методики влажного размола до среднего диаметра частиц менее ~ 3 мкм и добавлением оставшихся ингредиентов, если необходимо.

Примеры составов 12-16 ниже показывают дополнительные жидкие композиции данного изобретения, в которых многие из составляющих ингредиентов определены как отдельные коммерчески доступные продукты. Ингредиенты состава, примененные в Примерах 12-16, классифицировали и дополнительно описали с точки зрения химической идентичности и изготавителя следующим образом:

Не смешивающиеся с водой жидкости

Agnique® ME 18RD-U	метилированное каноловое масло (Cognis)
Agnique® ME 18SD-U	дистиллированный метиловый эфир соевого масла (Cognis)
Parol® 6970	белые минеральные масла низкой вязкости (Penreco)
20 Stepan® 108	глицерин триакапрат/каприлат (Stepan)

ПАВ

Эмульгирующие средства

Agnique® PG 9116	алкилполигликозид, 50% водный раствор (Cognis)
Agnique® ME 8-3	этоксилированный метилкаприлат (3 EO) (Cognis)
Agnique® SBO-30	этоксилированное соевое масло (30 EO) (Cognis)
25 Atlox® G-1086	этоксилированный сорбигексаолеат (40 EO) (Croda)
Cirrosol® G-1086	этоксилированный сорбигексаолеат (40 EO) (Croda)
Toximul® 8240F	этоксилированное касторовое масло (40 EO) (Stepan)
Tween® 85	этоксилированный триолеат сорбитана (20 EO)

Запатентованные эмульгирующие смеси

Agnique® BL2030	анионная/неионная эмульгирующая смесь (Cognis)
30 Toximul® 3464F	запатентованная анионная-неионная смесь (Stepan)
Toximul® 3479F	смесь кальция додецилбензолсульфоната/неионного эмульгатора с высоким HLB (Stepan)
Toximul® 3476F	смесь кальция додецилбензолсульфоната/неионного эмульгатора с низким HLB (Stepan)

Увлажняющие и диспергирующие средства

Atlox® 4912	блок-сополимер поли-12-гидрокистеариновой кислоты с полиэтиленгликолем (Croda)
Atlox® 4913	привитый сополимер метилметакрилата-полиэтиленгликоля (Croda)
35 Atlox® 4914	сополимер полизобутиленянтарного ангидрида с полиэтиленгликолем (Croda)
Atlas® G-5000	блок-сополимер полиэтиленоксида-полипропиленоксида
Synperonic® A11	C ₁₂ -C ₁₅ спиртовой этоксилат (Croda)
Break-Thru® S240	полиэфир модифицированный трисилоксан (Evonik Goldschmidt)
Break-Thru® OE441	полиэфир-полиметилсилоксан (Evonik Goldschmidt)

Суспендирующие средства

Aerosil® 200	аморфный пирогенный диоксид кремния (Evonik)
Attagel® 50	аттапульгитовая глина (BASF)
Bentone® 760	бис(гидрогенизированного животного жира алкил) диметиламмоний Bentonite (Elementis Specialities)
Rhodopol® 23	полисахарид с высоким молекулярным весом (Rhodia)
Tixogel® EZ 100	бис(гидрогенизированного животного жира алкил)диметилбентонит (Southern Clay Products)

Противовспениватели, антифризы и биоциды

Agnique® DFM 111S	полидиметилсилоксановая эмульсия-противовспениватель (Cognis)
пропиленгликоль	антифриз

Legend® MK

водный раствор, содержащий смесь 5-хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-она с 2-метил-4-изотиазолин-3-оном, также содержащий нитрат магния и хлорид магния-биоцид (Rohm and Haas)

Буферы pH

уксусная кислота/ацетат натрия

Водный жидкий носитель

вода

Пример состава 12

	<u>Водный суспензионный концентрат</u>	(a)	(b)	(c)
10	Полиморф Формы В Соединения 1	20,50%	18,10%	14,6%
	Atlox® 4912	1,50%	-	-
	Atlox® 4913	3,00%	2,60%	2,2%
	Synperonic® A11	-	-	2,7%
	Пропиленгликоль	10,00%	10,4%	8,4%
	Agnique DFM 111S	0,40%	0,40%	0,4%
	Legend® MK	0,10%	0,15%	0,3%
15	Aerosil® 200	0,40%	1,0%	2,1%
	Rhodopol® 23	0,20%	0,35%	0,3%
	Вода	63,90%	67,0%	60,0%

Полиморф Формы В добавляли в водную смесь ингредиентов вышеупомянутого состава с высокоскоростным оборудованием для дисперсии в режиме для разбивания агломерированных частиц и для устранения быстрого осаждения твердых веществ в суспензии. Если размер частиц полученной в результате суспензии, называемой “смесь для перетира”, все еще слишком большой для подачи непосредственно в средовую или песчаную мельницу, выполняют дополнительное уменьшение размера и разбивание агломерата, применяя коллоидную мельницу. Как только размер частиц смеси для перетира становится достаточно небольшим, конечный этап уменьшения размера частиц выполняют при помощи мельницы для среды, содержащей стеклянную или керамическую среду в диапазоне размеров 0,8-1,0 мм для эффективного уменьшения среднего диаметра частиц полиморфа Формы В до менее 3 мкм.

Пример состава 13

	<u>Суспензия</u>	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)
30	Полиморф Формы В Соединения 1	21,00%	10,00%	10,50%	10,50%	10,50%
	Agnique® ME 18SD-U	21,00%	33,00%	16,50%	-	-
	Stepan® 108	-	-	-	7,50%	7,50%
	Parol® 6970	-	-	16,50%	27,50%	27,50%
35	Atlas G-5000	-	-	-	4,00%	2,50%
	Atlox® 4913	1,40%	1,50%	1,50%	2,00%	2,50%
	Atlox® 4912	-	-	-	3,00%	4,00%
	Synperonic® A11	1,40%	1,50%	1,50%	-	-
	Agnique® SBO-30	-	-	2,50%	-	-
	Cirrosol® G-1086	-	-	5,30%	-	-
40	Agnique PG 9116	-	-	2,50%	-	-
	Toximul® 3464F	5,20%	8,30%	-	-	-
	Toximul® 8240F	1,40%	2,10%	-	-	-
	Пропиленгликоль	1,90%	2,50%	6,00%	6,00%	6,00%
	Agnique DFM 111S	1,30%	0,28%	0,28%	0,20%	0,30%
	Legend® MK	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%
45	Aerosil® 200	0,05%	0,20%	0,20%	0,30%	0,20%
	Rhodopol® 23	-	0,02%	0,02%	0,20%	0,20%
	Уксусная кислота (ледяная)	1,80%	-	-	-	-
	Ацетат натрия тригидрат	3,00%	-	-	-	-
	Вода	40,45%	40,50%	36,60%	38,70%	38,70%

Полиморф Формы В добавляют в водную смесь ингредиентов вышеупомянутого состава, за исключением не смешивающегося с водой жидкого компонента (Agnique ME 18SD-U, Stepan 108, Parol 6970) и компонентов эмульгатора (Atlas G-5000, Atlox 4913, Atlox 4912, Synperonic A11, Agnique SBO-30, Cirrosol G-1086, Agnique PG 9116, Toximul 3464F, Toximul 8240F) с высокоскоростным оборудованием для дисперсии в режиме для разбивания агломерированных частиц и для устранения быстрого осаждения твердых веществ в суспензии. Средний диаметр частиц полиморфа Формы В уменьшили до менее 3 мкм, применяя способы, описанные для Примера состава 11. Потом не смешивающийся с водой жидкий компонент и компоненты эмульгатора смешивают вместе, а затем смешивают с перемолотой взвесью, применяя перемешивание с образованием супсэмульсионных композиций.

Пример состава 14

	Масляная дисперсия	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)
15	Полиморф Формы В Соединения 1	15,0%	10,5%	10,0%	10,0%	10,5%
	Agnique® ME 18RD-U	-	-	55,8%	-	-
	Agnique® ME 18SD-U	-	-	-	40,0%	-
	Parol® 6970	52,5%	54,7%	-	-	54,3%
	Stepan® 108	14,2%	15,0%	15,0%	-	15,0%
	Agnique® BL2030	-	-	-	4,0%	-
20	Agnique® ME 8-3	-	-	-	20,0%	-
	Agnique PG 9116	4,8%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%
	Cirrosol® G-1086	11,5%	12,0%	12,0%	10,0%	12,0%
	Tween® 85	-	-	-	10,0%	-
	Aerosil® 200	1,0%	1,0%	1,0%	-	1,0%
	Attagel® 50	-	-	-	1,0%	-
	Bentone® 760	-	-	-	-	1,0%
25	Tixogel® EZ 100	-	0,6%	-	-	-
	Вода	1,0%	1,2%	1,2%	-	1,2%

Составы масляной дисперсии Примера состава 14 получают добавлением всех составляющих ингредиентов, за исключением полиморфа Формы В, в не смешивающийся с водой жидкий носитель (Agnique ME 14RD-U, Agnique ME 18SD-U, Parol 6970, Stepan 108) с соответствующим перемешиванием и в течение времени, позволяющего равномерное смешивание и растворение всех диспергируемых и/или растворимых компонентов. Затем добавляют полиморф Формы В, гомогенизируют для обеспечения хорошего контакта с другими составляющими ингредиентами и перемалывают таким же образом, как описано для Примера состава 13.

Пример состава 15

	Супсэмульсия	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)
40	Полиморф Формы В Соединения 1	10,30%	10,40%	10,40%	10,40%	10,40%	10,40%	10,40%
	Break-Thru® S240	-	-	-	-	-	0,20%	-
	Agnique® ME 18 RD-U	-	15,44%	15,44%	14,82%	14,64%	14,00%	14,00%
	Parol® 6970 низкой текучести	27,40%	-	-	-	-	-	-
	Stepan® 108	7,50%	18,48%	18,48%	17,73%	17,52%	17,00%	17,00%
	Break-Thru® OE441	-	0,98%	0,98%	1,07%	1,07%	1,00%	1,00%
	Atlas® G-5000	2,63%	-	3,75%	1,80%	1,78%	1,50%	1,50%
	Synperonic® A11	-	-	-	-	2,21%	-	-
45	Toximul® 3479	-	-	-	-	-	2,00%	2,00%
	Atlox® 4912	4,12%	-	-	-	-	-	-
	Atlox® 4914	-	-	-	1,73%	-	2,00%	2,00%
	Atlox® 4913	2,25%	9,00%	5,25%	6,90%	6,83%	6,35%	6,55%
	Rhodopol® 23	0,20%	0,20%	0,20%	0,20%	0,20%	0,20%	0,20%

Aerosil® 200	0,25%	1,04%	1,04%	1,00%	1,00%	1,00%	1,00%
Пропиленгликоль	6,00%	6,00%	6,00%	6,00%	6,00%	6,00%	6,00%
Agnique DFM 111S	0,25%	0,25%	0,25%	0,25%	0,25%	0,25%	0,25%
Legend® MK	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%
Вода	39,00%	38,11%	38,11%	38,00%	38,00%	38,00%	38,00%

5 Полиморф Формы В добавляют в водную смесь ингредиентов, содержащих водный
жидкий компонент вышеописанных составов (Atlox 4913, Agnique DFM 111S, Legend
MK, Aerosil 200, Rhodopol 23, пропиленгликоль и вода) с высокоскоростным
10 оборудованием для дисперсии в действии для разбивания агломерированных частиц,
обеспечения увлажнения гидрофобных поверхностей и устранения быстрого осаждения
твердых веществ в суспензии. Средний диаметр частиц полиморфа Формы В затем
уменьшают до менее 3 мкм с использованием способов, описанных для Примера состава
15 11. Не смешивающиеся с водой жидкые компоненты и компоненты эмульгатора затем
смешивают до однородности, затем смешивают с перемолотой взвесью с
перемешиванием с образованием суспэмульсионных композиций.

Пример состава 16

Масляная дисперсия	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)
Полиморф Формы В Соединения 1	10,30%	10,30%	10,30%	10,30%	10,40%	10,40%	10,40%
Break-Thru® S240	-	-	-	-	-	-	-
Atlox® 4913	-	-	-	-	1,51%	1,51%	1,51%
Agnique® ME 18 RD-U	31,50%	31,50%	31,50%	31,00%	34,75%	33,87%	32,98%
Parol® 6970 низкой текучести	24,30%	-	-	-	-	-	-
Stepan® 108	15,40%	39,70%	37,70%	37,00%	41,48%	40,42%	39,36%
Break-Thru® OE441	-	-	2,00%	2,00%	2,24%	2,18%	2,13%
Cirrasol® G 1086	12,00%	12,00%	12,00%	7,45%	-	-	-
Agnique® PG 9116	5,00%	5,00%	5,00%	7,45%	-	-	-
Toximul® 3476F	-	-	-	-	-	-	-
Toximul® 3479F	-	-	-	-	8,00%	8,00%	12,00%
Atlox® 4914	-	-	-	2,00%	-	2,00%	-
Aerosil® 200	0,40%	0,40%	0,40%	1,00%	1,01%	1,01%	1,01%
Tixogel® EZ100	0,60%	0,60%	0,60%	0,60%	0,61%	0,61%	0,61%
Вода	0,50%	0,50%	0,50%	1,20%	-	-	-

Пример состава 16 (продолжение)

Масляная дисперсия	(h)	(i)	(j)	(k)	(l)	(m)
Полиморф Формы В Соединения 1	10,40%	10,40%	10,40%	10,40%	10,40%	10,40%
Break-Thru® S240	-	-	-	0,50%	-	0,50%
Atlox® 4913	1,51%	1,51%	1,51%	1,51%	1,51%	1,51%
Agnique® ME 18 RD-U	34,75%	33,87%	32,98%	34,53%	31,30%	32,76%
Parol® 6970 низкой текучести	-	-	-	-	-	-
Stepan® 108	41,48%	40,42%	39,36%	41,21%	37,36%	39,10%
Break-Thru® OE441	2,24%	2,18%	2,13%	2,23%	2,02%	2,11%
Cirrasol® G 1086	-	-	-	-	9,79%	-
Agnique® PG 9116	-	-	-	-	-	-
Toximul® 3476F	4,00%	4,00%	-	-	-	-
Toximul® 3479F	4,00%	4,00%	6,00%	4,00%	-	6,00%
Atlox® 4914	-	2,00%	6,00%	4,00%	6,00%	6,00%
Aerosil® 200	1,01%	1,01%	1,01%	1,01%	1,01%	1,01%
Tixogel® EZ100	0,61%	0,61%	0,61%	0,61%	0,61%	0,61%
Вода	-	-	-	-	-	-

Составы масляной дисперсии Примера состава 16 готовят добавлением всех
составляющих ингредиентов в не смешивающийся с водой жидкий носитель (Agnique
ME 18 RD-U, Parol 6970, Stepan 108) с соответствующим перемешиванием и в течение

времени, позволяющего равномерное смешивание, диспергирование и/или растворение всех компонентов. Затем добавляют полиморф Формы В, гомогенизируют для обеспечения хорошего контакта с другими составляющими ингредиентами, затем перемалывают таким же образом или эквивалентным, как описано в Примере состава 13.

Хотя составленные твердые и жидкие композиции данного изобретения можно наносить непосредственно на растения для защиты от болезни, или на окружающую их среду (например, их ростовую среду), для воздушного или почвенного нанесения распылением на листву растения данные композиции обычно сначала увеличивают в объеме (т.е. разбавляют) подходящей средой, как правило, водой. Объемы для распыления водных композиций для непосредственного нанесения на растения или его части (например, композиции в емкости для распыления) могут быть в диапазонах от приблизительно одного до нескольких тысяч литров на гектар, но более предпочтительно в диапазоне от приблизительно десяти до нескольких сотен литров на гектар. Водные композиции для распыления, как правило, содержат по меньшей мере приблизительно 1 часть на миллион или более (например, от 1 части на миллион до 100 частей на миллион) Соединения 1. Жидкие и твердые составы данного изобретения могут также быть дозированы непосредственно в системы капельного орошения, дозированы в борозду во время посадки и/или нанесены на семена сельскохозяйственных культур и другую желаемую растительность обработкой семян перед посадкой для защиты развивающихся корней и других подземных частей растения и/или листвы путем системного поглощения.

Для обработки листвы для предупреждения или лечения болезни растения водные аэрозольные композиции, полученные из жидких композиций (например, водные суспензионные концентраты, суспоэмulsionи, масляные дисперсии), содержащие твердую форму Соединения 1 по данному изобретению, как правило, более эффективны, чем аэрозольные композиции, полученные из твердых композиций, содержащих твердую форму Соединения 1. Соответственно, фунгицидная жидкая композиция, содержащая по меньшей мере одну твердую форму Соединения 1, является особенно значимой.

Соотношение объема жидких композиций данного изобретения к объему воды, применяемой для разбавления этих композиций, обычно находится в диапазоне от приблизительно 1:100 до приблизительно 1:1000, более предпочтительно от приблизительно 1:200 до приблизительно 1:800 и наиболее предпочтительно от приблизительно 1:300 до приблизительно 1:600.

В дополнение к ингредиентам, содержащимся в пестицидных составах, можно добавить отдельно составленные адьювантные продукты в емкость для распыления смеси. Эти дополнительные адьюванты обычно известны как "адьюванты для распыления" или "адьюванты для смешивания в емкости" и включают любое вещество, смешанное в емкости для распыления для улучшения исполнения пестицидной

обработки, такой как усиление эффективности (например, биологическая доступность, адгезия, проникновение, однородность покрытия и длительность защиты) или минимизация, или устранение проблем аэрозольного распыления, связанных с несовместимостью, вспениванием, смешением, испарением, летучестью и распадом. Поскольку один адьювант обычно не может обеспечить все эти преимущества,

сочетаемые адьюванты часто объединяют для выполнения множественных функций. Для получения оптимальной характеристики адьюванты выбирают по свойствам активного ингредиента, состава и объекта (например, сельскохозяйственная культура, подлежащая обрызгиванию, и свойства активного ингредиента и композиции,

подлежащих применению на сельскохозяйственной культуре).

Среди аэрозольных адьювантов применяются масла, включающие масла сельскохозяйственных культур, масляные концентраты сельскохозяйственных культур, концентраты растительных масел и концентраты метилированных растительных масел из семян, для улучшения их эффективности возможно путем обеспечения более ровных и однородных аэрозольных нанесений. Продукты, определенные как "масло сельскохозяйственной культуры", как правило, содержат 95-98% парафина или нефтяного масла на основе бензина-растворителя и 1-2% одного или более ПАВ, действующих как эмульгаторы. Продукты, установленные как "концентраты масел сельскохозяйственной культуры", как правило, состоят из 80-85% эмульгируемого масла на основе бензина и 15-20% неионных ПАВ. Продукты, установленные как "концентраты растительного масла", как правило, состоят из 80-85% растительного масла (т.е. масло семян или плодов, чаще всего из хлопка, семени льна, сои или подсолнечника) и 15-20% неионных ПАВ. Характеристика адьюванта может быть улучшена замещением растительного масла метиловыми сложными эфирами жирных кислот, которые, как правило, получены из растительных масел. Примеры метилированных концентратов растительного масла из семян включают концентрат MSO® от UAP-Loveland Products, Inc. и метилированное аэрозольное масло Premium MSO от Helena Chemical Company. Количество адьювантов на основе масла, добавленных к аэрозольным смесям, обычно не превышает приблизительно 2,5% об., и более типично количество составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 1% об. Нормы внесения адьювантов на основе масла, добавленных к аэрозольным смесям, как правило, составляют от приблизительно 1 до приблизительно 5 л на гектар, и адьюванты на основе метилированного масла семян, в частности, как правило, применяют при норме от приблизительно 1 до приблизительно 2,5 л на гектар.

Аэрозольные адьюванты, содержащие смеси эмульгаторов с маслами, в частности минеральными маслами, метилированными маслами семян и триглицеридами, являются смешиваемыми в емкостных смесях с жидкими композициями данного изобретения, например, водными суспензионными концентратами, супсюмulsionями и масляными дисперсиями. Следовательно, один вариант осуществления данного изобретения относится к способу борьбы с болезнями растений, вызванными грибковыми патогенами, разбавлением жидкой композиции согласно данному изобретению водой, добавлением адьюванта, такого как минеральное масло или метилированное масло семян (в любом порядке добавления или смешивания) с образованием разбавленной композиции, и нанесением на растение или его части, или на семена и листья растения фунгицидно эффективного количества разбавленной композиции.

Твердые формы Соединения 1 применимы для борьбы с болезнями растений, особенно болезнями, вызванными грибковыми патогенами растений Оотусете. Нанесение твердой формы Соединения 1 на растение, часть растения, семена или среду выращивания не только предупреждают болезнь растения, но такое нанесение может вылечить или прекратить распространение существующей болезни. Также, из-за подвижности флоэмы Соединения 1, нанесение твердой формы на семена или часть растения может защищать прилегающие части растения, включая новые растущие листья. Кроме того, твердую форму Соединения 1 можно объединить с одним или более другими активными ингредиентами в фунгицидных композициях данного изобретения для обеспечения более широкого спектра борьбы с болезнями растений. Данное изобретение, следовательно, дополнительно включает способ борьбы с болезнями растений, вызванными грибковыми патогенами растений, включающий нанесение на

растение или его часть, подлежащую защите, или на семена растения, подлежащие защите, эффективного количества твердой формы Соединения 1 или фунгицидной композиции, содержащей твердую форму Соединения 1. Твердые формы Соединения 1 и/или композиции данного изобретения обеспечивают борьбу с болезнями, вызванными широким спектром грибковых патогенов растений из классов Basidiomycete, Ascomycete, Oomycete и Deuteromycete. Они эффективны при борьбе с широким спектром болезней растений, особенно, лиственных патогенов декоративных, дерновых, овощных, полевых, злаковых и плодовых культур. Эти патогены включают Oomycetes, включая болезнетворные *Phytophthora*, такие как *Phytophthora infestans*, *Phytophthora megasperma*, *Phytophthora parasitica*, *Phytophthora cinnamomi* и *Phytophthora capsici*, болезнетворные *Pythium*, такие как *Pythium aphanidermatum*, и болезнетворные для семейства Peronosporaceae, такие как *Plasmopara viticola*, *Peronospora* spp. (включая *Peronospora tabacina* и *Peronospora parasitica*), *Pseudoperonospora* spp. (включая *Pseudoperonospora cubensis*) и *Bremia lactucae*; Ascomycetes, включая болезнетворные *Alternaria*, такие как *Alternaria solani* и *Alternaria brassicae*, болезнетворные *Guignardia*, такие как *Guignardia bidwell*, болезнетворные *Venturia*, такие как *Venturia inaequalis*, болезнетворные *Septoria*, такие как *Septoria nodorum* и *Septoria tritici*, вызывающие болезни настоящей мучнистой росы, такие как *Erysiphe* spp. (включая *Erysiphe graminis* и *Erysiphe polygoni*), *Uncinula necator*, *Sphaerotheca fuliginea* и *Podosphaera leucotricha*, *Pseudocercospora* *herpotrichoides*, болезнетворные *Botrytis*, такие как *Botrytis cinerea*, *Monilinia fructicola*, болезнетворные *Sclerotinia*, такие как *Sclerotinia sclerotiorum*, *Magnaporthe grisea*, *Phomopsis viticola*, болезнетворные *Helminthosporium*, такие как *Helminthosporium tritici repentis*, *Pyrenophora teres*, вызывающие болезни антракноза, такие как *Glomerella* или *Colletotrichum* spp. (например, *Colletotrichum graminicola* и *Colletotrichum orbiculare*), и *Gaeumannomyces graminis*; Basidiomycetes, включая вызывающие болезни ржавчины, такие как *Puccinia* spp. (например, *Puccinia recondita*, *Puccinia striiformis*, *Puccinia hordei*, *Puccinia graminis* и *Puccinia arachidis*), *Hemileia vastatrix* и *Phakopsora pachyrhizi*; другие патогены, включая *Rutstroemia floccosum* (также известные как *Sclerotinia homoeocarpa*); *Rhizoctonia* spp. (например, *Rhizoctonia solani*); болезнетворные *Fusarium*, такие как *Fusarium roseum*, *Fusarium graminearum* и *Fusarium oxysporum*; *Verticillium dahliae*; *Sclerotium rolfsii*; *Rynchosporium secalis*; *Cercosporidium personatum*, *Cercospora arachidicola* и *Cercospora beticola*; и другие классы и виды, близко родственные этим патогенам. Кроме их фунгицидной активности, композиции или комбинации также обладают активностью против бактерий, таких как *Erwinia amylovora*, *Xanthomonas campestris*, *Pseudomonas syringae*, и других родственных видов.

Твердые формы Соединения 1 и/или композиции данного изобретения обеспечивают борьбу с болезнями, вызванными широким спектром грибковых растительных патогенов из классов Basidiomycete, Ascomycete, Oomycete и Deuteromycete. Они эффективны в борьбе с широким спектром болезней растений, лиственных патогенов

сельскохозяйственных культур, включая злаковые зерновые сельскохозяйственные культуры, такие как пшеница, ячмень, овес, рожь, тритикале, рис, маис, сорго и просо; лозовые сельскохозяйственные культуры, такие как столовые и винные сорта винограда; полевые сельскохозяйственные культуры, такие как масличный рапс (канола), подсолнечник; сахарную свеклу, сахарный тростник, сою, арахис (земляной орех), табак, люцерну, клевер, леспедезу, клевер и вику; плоды семечковых, такие как яблоко, груша, дикое яблоко, локва, боярышник и айва; косточковые плоды, такие как персики, вишни, сливы, абрикосы, нектарины и миндаль; плоды цитрусовых, такие как лимоны, лаймы, апельсины, грейпфрут, мандарин (танжерин) и кумкват; корневые и клубневые

овощи и полевые культуры (и их листва), такие как артишок, садовая и сахарная свекла, морковь, маниока, имбирь, женщина, хрен, пастернак, картофель, редис, брюква, батат, турнепс и ямс; луковичные овощи, такие как чеснок, лук-порей, лук и шалот; листовые овощи, такие как руккола (индау), сельдерей, сельдерей, крест-салат, эндивий (эскариоль), фенхель, кочанный и листовой латук, петрушка, радикио (красный цикорий), ревень, шпинат и листовая свекла; капустные (кочанные) листовые овощи, такие как брокколи, брокколи полевая (сурепица), брюссельская капуста, капуста, капуста китайская, цветная капуста, листовая капуста, капуста кормовая, кольраби, горчица и зелень; бобовые овощи (сочные или сухие), такие как люпин, боб (*Phaseolus* spp.) (включая конский боб, фасоль, лимскую фасоль, турецкие бобы, фасоль пинто, фасоль огненно-красную, фасоль обыкновенную, боб тепари и восковую фасоль), бобы (*Vigna* spp.) (включая фасоль адзуки, бобы спаржевые, коровий горох, голубиний горох, длинную китайскую фасоль, вигну китайскую, южный горох, фасоль аконитолистную, фасоль золотистую, рисовую фасоль, вигну початковую, индийскую фасоль и спаржевую фасоль), кормовые бобы (конские), нут (бараний горох), гуара, канавалия мечевидная, гиацинтовый боб, чечевица и горох (*Pisum* spp.) (включая горох низкий, горох огородный сахарный, английский боб, горох полевой, горох огородный, зеленый горошок, ледяной горох, сахарный горох мангетон, каянус и сою); плодоносные овощи, такие как баклажан, физалис (*Physalis* spp.), пепино и перец (включая болгарский перец, чилийский перец, кухонный перец, стручковый перец, сладкий стручковый перец; мексиканский томат и помидор); тыквенные овощи, такие как чайот (плод), китайская восковая тыква (китайская зимняя тыква), арбуз кормовой, огурец, корнишон, пищевая тыква (включая *hyotan*, *cucuzza*, *hechima* и *Chinese okra*), *Momordica* spp. (включая момордику бальзамическую, момордику харантскую, горькую дыню и китайский огурец), дыня (включая канталупу и тыкву обыкновенную), летняя и зимняя тыква (включая тыкву ореховую, калабасу, тыкву Хаббарда, желудевую тыкву, тыкву-спагетти) и арбуз; ягоды, такие как черника (включая зеленый орех, бойзенову ягоду, ежевику, голубику узколистную, марионберри, олаллиберри и гибрид черной смородины и ежевики), брусника, клюква, смородина, ягоды бузины, крыжовник, гейлюссакия, логанова ягода, малина и клубника; древесные орехи, такие как миндаль, буковый орех, бразильский орех, орех серый, кешью, каштан, каштан карликовый, фундук (лесной орех), орех гикори, орех макадамия, орех-пекан и грецкий орех; тропические плоды и другие культуры, такие как бананы, бананы овощные, манго, кокосы, папайя, гуава, авокадо, лichi, агава, кофе, какао, сахарный тростник, масличная пальма, кунжут, гевея и специи; волокнистые культуры, такие как хлопок, кудель и пакля; газонные травы (включая газонные травы для теплых и холодных сезонов), такие как полевица, мяту луговой, августинова трава, овсяница и свинорой.

С болезнями растений обычно борются путем нанесения эффективного количества твердой формы Соединения 1 или перед, или после заражения, на часть растения, подлежащую защите, такую как корни, стебли, листья, плод, семена, клубни или луковицы, или на среду (почву или песок), в которой растения, подлежащие защите, выращиваются. Твердую форму Соединения 1 можно также нанести на семена для защиты семян и проростков, развивающихся из семян. Состав твердой формы Соединения 1 можно также нанести посредством орошения водой для обработки растений.

На оптимальную норму внесения твердой формы Соединения 1 для борьбы с болезнями растений влияют разнообразные факторы, такие как грибковые патогены, подлежащие контролю, чувствительность грибковых патогенов к Соединению 1 и

любым другим активным ингредиентам, присутствующим в композиции, природа и концентрация любых адъювантов, стадия роста растений, подлежащих защите, и условия окружающей среды во время нанесения и ожидания во время вегетационного периода, которые могут быть определены простым экспериментом при условиях фактического применения. Листовую часть обычно можно защитить обработкой при норме от менее приблизительно 1 г/га до приблизительно 1000 г/га твердой формы Соединения 1. Нормы листовенного внесения твердой формы Соединения 1, как правило, составляют по меньшей мере приблизительно 2 г/га, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 5 г/га и наиболее предпочтительно по меньшей мере приблизительно 10 г/га, и, как правило, не более приблизительно 400 г/га, более предпочтительно не более приблизительно 200 г/га и наиболее предпочтительно не более приблизительно 100 г/га. Семена и проростки обычно можно защитить при обработке семян при норме от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 г на килограмм семени.

Твердые формы Соединения 1 также могут быть смешаны с одним или более другими

биологически активными соединениями или средствами, включая фунгициды, инсектициды, нематоциды, бактерициды, акарициды, гербициды, гербицидные сафенеры, регуляторы роста, такие как ингибиторы линьки насекомых и стимуляторы укоренения, химические стерилизаторы, химические сигнальные вещества, репелленты, аттрактанты, феромоны, стимуляторы питания, растительные питательные вещества, другие биологически активные соединения или энтомопатогенные бактерии, вирус или грибы с образованием многокомпонентного пестицида, который дает еще более широкий спектр сельскохозяйственной защиты. Таким образом, данное изобретение также относится к композиции, содержащей фунгицидно эффективное количество по меньшей мере одной твердой формы Соединения 1 и биологически эффективное количество по меньшей мере одного дополнительного биологически активного соединения или средства, и может дополнительно содержать по меньшей мере один ПАВ, твердый разбавитель или жидкий разбавитель. Для обеспечения смесей данного изобретения одно или несколько других биологически активных соединений или средств могут быть составлены с твердой формой Соединения 1 с образованием заранее приготовленной смеси, или одно или более других биологически активных соединений или средств могут быть составлены отдельно от Соединения 1, и составы объединены вместе перед нанесением (например, в распылительном резервуаре) или, альтернативно, нанесены последовательно.

Следует отметить композицию, которая при добавлении к твердой форме Соединения

1 включает по меньшей мере одно фунгицидное соединение, выбранное из группы, включающей классы (1) метилбензимидазолкарбаматных (MBC) фунгицидов; (2) дикарбоксимидных фунгицидов; (3) фунгицидов ингибиторов деметилирования (DMI); (4) фениламидных фунгицидов; (5) аминовых/морфолиновых фунгицидов; (6) фунгицидов ингибиторов биосинтеза фосфолипидов; (7) карбоксамидных фунгицидов; (8) гидрокси (2-амино-)пиридиновых фунгицидов; (9) анилинопиридиновых фунгицидов; (10) N-фенилкарбаматных фунгицидов; (11) фунгицидов ингибитора внешнего хинонсвязывающего сайта (QoI); (12) фенилпирроловых фунгицидов; (13) хинолиновых фунгицидов; (14) фунгицидов ингибиторов перекисного окисления липидов; (15) фунгицидов ингибиторов биосинтеза меланина-редуктазы (MBI-R); (16) фунгицидов ингибиторов биосинтеза меланина-дегидратазы (MBI-D); (17) гидроксианилидных фунгицидов; (18) фунгицидов ингибитора сквален-эпоксидазы; (19) полиоксиновых фунгицидов; (20) фенилмочевинных фунгицидов; (21) фунгицидов ингибитора внутреннего хинонсвязывающего сайта (QiI); (22) бензамидных фунгицидов; (23)

фунгицидов-антибиотиков на основе енопирануроновой кислоты; (24) фунгицидов-антибиотиков на основе гексопиранозила; (25) фунгицидов-антибиотиков на основе глюкопиранозила, подавляющих синтез белка; (26) фунгицидов-антибиотиков на основе глюкопиранозила, подавляющих биосинтез трегалазы и инозитола; (27)

- 5 цианоацетамидоксимовых фунгицидов; (28) карбаматных фунгицидов; (29) фунгицидов расщепления окислительного фосфорилирования; (30) фунгицидов на основе органоолова; (31) фунгицидов на основе карбоновой кислоты; (32) гетероароматических фунгицидов; (33) фосфонатных фунгицидов; (34) фунгицидов на основе полуамида фталевой кислоты; (35) бензотриазиновых фунгицидов; (36) бензол-сульфонамидных
- 10 фунгицидов; (37) пиридазиноновых фунгицидов; (38) тиофен-карбоксамидных фунгицидов; (39) пиридинамидных фунгицидов; (40) фунгицидов на основе амида карбоновой кислоты (САА); (41) фунгицидов-антибиотиков на основе тетрациклина; (42) тиокарбаматных фунгицидов; (43) бензамидных фунгицидов; (44) фунгицидов, индуцирующих защиту растения-хозяина; (45) фунгицидов, активирующих контакт по
- 15 нескольким сайтам; (46) фунгицидов, отличных от классов (1)-(45); и солей соединений классов (1)-(46).

Дальнейшие описания этих классов фунгицидных соединений представлены ниже.

(1) “Метилбензимидазолкарбаматные (MBC) фунгициды” (код 1 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC))

- 20 ингибируют митоз связыванием с β -тубулином во время сборки микротрубочек. Ингибирирование сборки микротрубочек может нарушать клеточное деление, транспорт в клетке и клеточную структуру. Метилбензимидазолкарбаматные фунгициды включают бензимидазольные и тиофанатные фунгициды. Бензимидазолы включают беномил, карбендазим, флуберидацол и тиабендазол. Тиофанаты включают тиофанат и тиофанат-метил.

(2) “Дикарбоксамидные фунгициды” (код 2 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)) были предложены для ингибирирования перекисного окисления липидов в грибах взаимодействием с NADH цитохром-с-редуктазой. Примеры включают хлозолинат, ипродион, процимидон и винклозолин.

- 30 (3) “Фунгициды ингибиторы деметилирования (DMI)” (код 3 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)) ингибируют C14-деметилазу, которая играет роль в образовании стерола. Стеролы, такие как эргостерол, необходимы для мембранный структуры и функции, что делает их необходимыми для развития функциональных клеточных стенок. Следовательно, воздействие этих фунгицидов приводит к ненормальному росту и, в конечном итоге, к гибели чувствительных грибов. DMI фунгициды делятся на несколько химических классов: азолы (включая триазолы и мимидацолы), пиридины, пиперазины и пиридины. Триазолы включают азаконазол, битертанол, бромуконазол, ципроконазол, дифеноконазол, диниконазол (включая диниконазол-М), эпоксиконазол, фенбуконазол, флуквинконазол, флузилазол, флутриафол, гексаконазол, имибенконазол, ипконазол, метконазол, миклобутанил, пенконазол, пропиконазол, протиконазол, симеконазол, тебуконазол, тетраконазол, триадимефон, триадименол, тритиконазол и униконазол. Имидацолы включают клотримазол, имазалил, окспоконазол, прохлораз, пефуразоат и трифлумизол. Пиридины включают фенаримол и нуаримол. Пиперазины включают трифорин. Пиридины включают пирифенокс. Биохимические исследования показали, что все вышеупомянутые фунгициды являются DMI фунгицидами, как описано К. Н. Kuck et al. в Modern Selective Fungicides - Properties, Applications and Mechanisms of Action,

H. Lyr (Ed.), Gustav Fischer Verlag: New York, 1995, 205-258.

(4) “Фениламидные фунгициды” (код 4 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)) являются специфическим ингибиторами РНК полимеразы в грибах Оомусете. Чувствительные грибы, подвергаемые действию этих фунгицидов, показывают пониженную способность включения уридуина в РНК. Рост и развитие в чувствительных грибах предупреждается воздействием этим классом фунгицида. Фениламидные фунгициды включают ацилаланиновые, оксазолидиноновые и бутиrolактоновые фунгициды. Ацилаланины включают беналаксил, беналаксил-М, фуралаксил, металаксил и металаксил-М/мефеноксам. Оксазолидиноны включают оксадиксил. Бутиrolактоны включают офорас.

(5) “Аминовые/морфолиновые фунгициды” (код 5 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)) ингибируют два сайта-мишени в пути биосинтеза стерола, $\Delta^8 \rightarrow \Delta^7$ -изомеразу и Δ^{14} -редуктазу. Стеролы, такие как эргостерол, необходимы для мембранный структуры и функции, делая их необходимыми для развития функциональных клеточных оболочек. Следовательно, воздействие этими фунгицидами приводит к ненормальному росту и, в конечном итоге, к гибели чувствительных грибов. Аминовые/морфолиновые фунгициды (также известные как не-DMI ингибиторы биосинтеза стерола) включают морфолиновые, пиперидиновые и спирокетальные-аминовые фунгициды. Морфолины включают альдиморф, додеморф, фенпропиморф, тридеморф и триморфамид. Пиперидины включают фенпропидин и пипералин. Спирокетальные-аминовые включают спироксамин.

(6) “Фунгициды ингибиторы биосинтеза фосфолипидов” (код 6 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)) ингибируют рост грибов воздействием на биосинтез фосфолипидов. Фунгициды биосинтеза фосфолипидов включают фосфоротиолатные и дитиолановые фунгициды. Фосфоротиолаты включают эдифенфос, ипробенфос и пиразофос. Дитиоланы включают изопротиолан.

(7) “Карбоксамидные фунгициды” (код 7 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)) ингибируют Комплекс II (сукцинат дегидрогеназы) грибного дыхания разрушением ключевого фермента в цикле Кребса (цикл ТСА), названного сукцинат-дегидрогеназой. Ингибиование дыхания предупреждает грибы от образования АТФ и, таким образом, ингибирует рост и размножение. Карбоксамидные фунгициды включают бензамиды, фуран карбоксамиды, оксатиин карбоксамиды, тиазол карбоксамиды, пиразол карбоксамиды и пиридин карбоксамиды. Бензамиды включают беноданил, флутоланил и мепронил. Фуран карбоксамиды включают фенфурам. Оксатиин карбоксамиды включают карбоксин и оксикарбоксин. Тиазол карбоксамиды включают тифлузамид. Пиразол карбоксамиды включают фураметпир, пентиопирад, биксафен, *N*-[2-(1S,2R)-[1,1'-бициклогорил]-2-илфенил]-3-(дифторметил)-1-метил-1*H*-пиразол-4-карбоксамид и *N*-[2-(1,3-диметилбутил)фенил]-5-фтор-1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоксамид. Придин карбоксамиды включают боскалид.

(8) “Гидрокси(2-амино-)пиrimидин фунгициды” (код 8 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)) ингибируют синтез нуклеиновых кислот, взаимодействуя с аденоzin-дезаминазой. Примеры включают бупирамат, диметиримол и этиримол.

(9) “Анилинопиrimидиновые фунгициды” (код 9 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)) предлагаются для ингибиования биосинтеза аминокислоты метионина и для нарушения секреции

гидролитических ферментов, которые лизируют клетки растения во время инфекции. Примеры включают ципродинил, мепанипирим и пираметанил.

(10) “N-Фенилкарбаматные фунгициды” (код 10 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)) ингибируют митоз связыванием с β -тубулином и нарушением сборки микротрубочек. Ингибирирование сборки микротрубочек может нарушать клеточное деление, транспорт в клетке и клеточную структуру. Примеры включают диетофенкарб.

(11) “Фунгициды ингибиторы внешнего хинонсвязывающего сайта (QoI)” (код 11 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)) ингибируют Комплекс III митохондриального дыхания у грибов воздействием убихинолоксидазы. Окисление убихинола блокируется на “внешнем хинонсвязывающем” (Qo) сайте цитохрома b_{c1} комплекса, который размещен на внутренней митохондриальной мембране грибов. Ингибирирование митохондриального дыхания предупреждает нормальный рост и развитие грибов. Фунгициды ингибитора внешнего хинонсвязывающего сайта (также известные как стробилуриновые фунгициды) включают метоксиакрилатные, метоксикарбаматные, оксиминоацетатные, оксиминоацетамидные, оксазолидиндионовые, дигидрооксазиновые, имидазолиноевые и бензилкарбаматные фунгициды. Метоксиакрилаты включают азоксистробин, энеостробурин (SYP-Z071) и пикоксистробин. Метоксикарбаматы включают пираклостробин. Оксиминоацетаты включают крезоксим-метил и трифлоксистробин. Оксиминоацетамиды включают димоксистробин, метоминостробин, орисастробин, α -[метоксиимино]- N -метил-2-[[1-[3-(трифторметил)фенил]этокси]имино]метил]бензолацетамид и 2-[[3-(2,6-дихлорфенил)-1-метил-2-пропен-1-илиден]амино]окси]метил]- α -(метоксиимино)- N -метилбензолацетамид. Оксазолидиндионы включают фамоксадон. Дигидрооксазины включают флуоксастробин. Имидазолиноны включают фенамидон. Бензилкарбаматы включают пирибенкарб.

(12) “Фенилпирроловые фунгициды” (код 12 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)) ингибируют МАР протеинкиназу, связанную с осмотической сигнальной трансдукцией в грибах.

Фенпиклонил и флудиоксонил представляют собой примеры этого класса фунгицидов.

(13) “Хинолиновые фунгициды” (код 13 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)) предположительно ингибируют сигнальную трансдукцию действием на G-белки в начале передачи сигнала клетки. Показано, что они служат препятствием росту и/или образованию апressория в грибах, что вызывает заболевание мучнистая роса. Квиноксифен является примером этого класса фунгицидов.

(14) “Фунгициды ингибиторы перекисного окисления липидов” (код 14 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)) предположительно ингибируют перекисное окисление липидов, что поражает синтез мембраны в грибах. Члены этого класса, такие как этридиазол, могут также влиять на другие биологические процессы, такие как дыхание и биосинтез меланина. Фунгициды перекисного окисления липидов включают ароматические углеродные и 1,2,4-тиадиазольные фунгициды. Ароматические углеродные фунгициды включают бифенил, хлоронеб, дихлоран, квинтозен, текназен и толклофос-метил. 1,2,4-тиадиазольные фунгициды включают этридиазол.

(15) “Фунгициды ингибиторы биосинтеза меланина-ингибиторы редуктазы (MBI-R)” (код 16.1 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)) ингибируют этап восстановления нафтала в биосинтезе меланина.

Меланин необходим некоторым грибам для инфицирования растения хозяина. Фунгициды ингибиторы биосинтеза меланина-ингибиторы редуктазы включают изобензофураноновые, пирролоквинолиноновые и триазолбензотиазольные фунгициды. Изобензофураноны включают фталид. Пирролоквинолиноны включают пироквилон.

5 Триазолбензотиазолы включают трициклазол.

(16) “Фунгициды ингибиторы биосинтеза меланина-ингибиторы дегидратазы (MBI-D)” (код 16.2 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)) ингибируют сциталон дегидратазу в биосинтезе меланина. Меланин необходим некоторым грибам для инфицирования растения хозяина.

10 Фунгициды ингибиторы биосинтеза меланина-ингибиторы дегидратазы включают циклопропанкарбоксамидные, карбоксамидные и пропионамидные фунгициды. Циклопропанкарбоксамиды включают карпропамид. Карбоксамиды включают диклоцимет. Пропионамиды включают феноксанил.

(17) “Гидроксианилидные фунгициды (код 17 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)) ингибируют С4-деметилазу, которая играет роль в производстве стерола. Примеры включают фенгексамид.

(18) “Фунгициды ингибиторы сквален-эпоксидазы” (код 18 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)) ингибируют сквален-эпоксидазу в пути биосинтеза эргостерина. Стеролы, такие как эргостерин, необходимы для мембранный структуры и функции, делая ее необходимой для развития функциональных клеточных стенок. Следовательно, воздействие этими фунгицидами приводит к ненормальному росту и, в конечном счете, к смерти чувствительных грибов. Фунгициды ингибиторы сквален-эпоксидазы включают тиокарбаматные и

25 аллиламинные фунгициды. Тиокарбаматы включают пирибутикарб. Аллиламины включают нафтифин и тербинафин.

(19) “Полиоксиновые фунгициды” (код 19 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)) ингибируют хитинсинтазу. Примеры включают полиоксин.

30 (20) “Фенилмочевинные фунгициды” (код 20 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)) предположительно влияют на клеточное деление. Примеры включают пенцикурон.

(21) “Фунгициды ингибиторы внутреннего хинонсвязывающего сайта (QiI)” (код 21 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)) ингибируют Комплекс III митохондриального грибного дыхания действием на убиквинол редуктазу. Восстановление убиквинола блокируется на “хинонсвязывающим” (Qi) сайте комплекса цитохрома bc_1 , который расположен на внутренней митохондриальной мемbrane грибов. Ингибиование митохондриального дыхания препятствует нормальному росту и развитию грибов. Фунгициды ингибиторы 35 внутреннего хинонсвязывающего сайта включают цианоимидазольные и сульфамоилтриазольные фунгициды. Цианоимидазолы включают циазофамид. Сульфамоилтриазолы включают амисулбром.

40 (22) “Бензамидные фунгициды” (код 22 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)) ингибируют митоз связыванием с β -тубулином и нарушением сборки микротрубочек. Ингибиование сборки микротрубочек может разрушать клеточное деление, транспорт внутри клетки и клеточную структуру. Примеры включают зоксамид.

(23) “Фунгициды антибиотики на основе енопирануроновой кислоты” (код 23

Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC) ингибируют рост грибов действием на биосинтез белка. Примеры включают бластицидин-S.

(24) “Фунгициды антибиотики на основе гексопиранозила” (код 24 Международного

5 комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC) ингибируют рост грибов действием на биосинтез белка. Примеры включают касугамицин.

(25) “Фунгициды антибиотики на основе глюкопиранозила, подавляющие синтез 10 белка” (код 25 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC) ингибируют рост грибов действием на биосинтез белка. Примеры включают стрептомицин.

(26) “Фунгициды антибиотики на основе глюкопиранозила, подавляющие биосинтез 15 трегалазы и инозитола” (код 26 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC) ингибируют трегалазу в пути биосинтеза инозитола. Примеры включают валидамицин.

(27) “Цианоацетамидоксимовые фунгициды (код 27 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC) включают цимоксанил.

(28) “Карбаматные фунгициды” (код 28 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC) считаются 20 ингибиторами роста грибов, воздействующими на несколько сайтов. Они предположительно препятствуют синтезу жирных кислот в клеточных мембранах, что затем разрушает проницаемость клеточной мембраны. Пропамакарб, пропамакарб-гидрохлорид, йодокарб и протиокарб представляют собой примеры этого класса фунгицидов.

(29) “Фунгициды расщепления окислительного фосфорилирования” (код 29 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC) ингибируют грибное дыхание расщеплением окислительного фосфорилирования. Ингибиование дыхания препятствует нормальному росту и развитию грибов. Этот класс включает 2,6-динитроанилины, такие как флуазинам, 30 пиримидонгидразоны, такие как феримзон и динитрофенил кротонаты, такие как динокап, мептилдинокап и бинапакрил.

(30) “Фунгициды на основе органоолова” (код 30 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC) ингибируют 35 adenозинтрифосфат (АТФ) синтазу в пути окислительного фосфорилирования. Примеры включают фентинацетат, фентинхлорид и фентингидроксид.

(31) “Фунгициды на основе карбоновой кислоты” (код 31 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC) ингибируют рост грибов действием на дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) топоизомеразы типа II (гираза). Примеры включают оксолиновую кислоту.

(32) “Гетероароматические фунгициды” (код 32 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC) предположительно влияют на синтез ДНК/рибонуклеиновой кислоты (РНК). Гетероароматические фунгициды включают изоксазольные и изотиазолоновые фунгициды. Изоксазолы включают гимексазол, а изотиазолоны включают октилион.

(33) “Фосфонатные фунгициды” (код 33 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC) включают фосфористую кислоту и различные ее соли, включая фоссетил-алюминий.

(34) “Фунгициды на основе полуамида фталевой кислоты” (код 34 Международного

комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC) включают теклофталам.

(35) “Бензотриазиновые фунгициды” (код 35 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)) включают триазоксид.

5 (36) “Бензол-сульфонамидные фунгициды” (код 36 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)) включают флусульфамид.

(37) “Пиридазиноевые фунгициды” (код 37 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)) включают дикломезин.

10 (38) “Тиофен-карбоксамидные фунгициды” (код 38 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)) предположительно влияют на АТФ производство. Примеры включают силтиофам.

(39) “Пиридинамидные фунгициды” (код 39 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)) ингибируют рост

15 грибов действием на биосинтез фосфолипида и включают дифлуметорим.

(40) “Фунгициды на основе амида карбоновой кислоты (САА)” (код 40 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)) предположительно ингибируют биосинтез фосфолипида и отложение на клеточной стенке. Ингибиование этих процессов препятствует росту и приводит к

20 гибели целевых грибов. Фунгициды на основе амида карбоновой кислоты включают фунгициды на основе амида коричной кислоты, карбамата валинамида и амида миндалевой кислоты. Амиды коричной кислоты включают диметоморф и флуморф. Карбаматы валинамида включают бентиаваликарб, бентиаваликарб-изопропил, ипровалякарб и валифенал. Амиды миндалевой кислоты включают мандипропамид,

25 N-[2-[4-[[3-(4-хлорфенил)-2-пропин-1-ил]окси]-3-метоксифенил]этил]-3-метил-2-[(метилсульфонил)амино]бутанамид и N-[2-[4-[[3-(4-хлорфенил)-2-пропин-1-ил]окси]-3-метоксифенил]этил]-3-метил-2-[(этилсульфонил)амино]бутанамид.

(41) “Фунгициды антибиотики на основе тетрациклина” (код 41 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC))

30 ингибируют рост грибов действием на комплекс 1 никотинамидадениндинуклеотид (NADH) оксидоредуктазы. Примеры включают окситетрациклин.

(42) “Тиокарбаматные фунгициды (b42)” (код 42 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)) включают метасульфокарб.

35 (43) “Бензамидные фунгициды” (код 43 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)) ингибируют рост грибов делокализацией спектриноподобных белков. Примеры включают ацилпиколидные фунгициды, такие как флуопиколид и флуопирам.

40 (44) “Фунгициды, индуцирующие защиту растения-хозяина” (код Р Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)) индуцируют механизмы защиты растения-хозяина. Фунгициды, индуцирующие механизм защиты растения-хозяина, включают бензотиадиазольные, бензизотиадиазольные и тиадиазол-карбоксамидные фунгициды. Бензотиадиазолы включают ацибензолар-S-метил. Бензизотиадиазолы включают пробеназол. Тиадиазолкарбоксамиды включают 45 тиадинил и изотианил.

(45) “Фунгициды, активирующие контакт с несколькими сайтами” ингибируют рост грибов через многие сайты действия и имеют действие предупреждения контакта. Этот класс фунгицидов включает (45.1) “фунгициды на основе меди” (код М1 Международного

комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)”, (45.2) “фунгициды на основе серы” (код M2 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)), (45.3) “дитиокарбаматные фунгициды” (код M3 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)), (45.4) “фталимидные фунгициды” (код M4 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)), (45.5) “хлорнитрильные фунгициды” (код M5 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)), (45.6) “сульфамидные фунгициды” (код M6 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)), (45.7) “гуанидиновые фунгициды” (код M7 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)), (45.8) “тиазиновые фунгициды” (код M8 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)) и (45.9) “хиноновые фунгициды” (код M9 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)). “Фунгициды на основе меди” представляют собой неорганические соединения, содержащие медь, как правило, в окисленном состоянии медь(II); примеры включают оксихлорид меди, сульфат меди и гидроксид меди, включая композиции, такие как бордосская смесь (трехосновный сульфат меди). “Фунгициды на основе серы” представляют собой неорганические химические соединения, содержащие кольца или цепи атомов серы; примеры включают элементарную серу. “Дитиокарбаматные фунгициды” содержат дитиокарбаматную молекулярную часть; примеры включают манкозеб, метирам, пропинеб, фербам, манеб, тирам, цинеб и цирам. “Фталимидные фунгициды” содержат фталимидную молекулярную часть; примеры включают фолпет, каптан и каптафол. “Хлорнитрильные фунгициды” содержат ароматическое кольцо, замещенное хлором и циано; примеры включают хлороталонил. “Сульфамидные фунгициды” включают дихлофлуанид и толифлуанид. “Гуанидиновые фунгициды” включают додин, гуазатин, иминоктадина альбезилат и иминоктадин триацетат. “Тиазиновые фунгициды” включают анилазин. “Хиноновые фунгициды” включают дитианон.

(46) “Фунгициды, отличные от фунгицидов классов (1)-(45)” включают определенные фунгициды, способ действия которых может быть неизвестен. Они включают (46.1) “тиазолкарбоксамидные фунгициды” (код U5 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)), (46.2) “фенилацетамидные фунгициды” (код U6 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)), (46.3) “хиназолиноновые фунгициды” (код U7 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)) и (46.4) “бензофеноновые фунгициды” (код U8 Международного комитета по предотвращению развития резистентности к фунгицидам (FRAC)). Тиазолкарбоксамиды включают этабоксам. Фенилацетамиды включают цифлуфенамид и *N*-[[циклогексилметокси]амино][6-(дифторметокси)-2,3-дифторфенил]метилен]бензолацетамид. Хиназолиноны включают проквиназид и 2-бутокси-6-йод-3-пропил-4Н-1-бензопиран-4-он. Бензофеноны включают метрафенон. (b46) класс также включает бетоксазин, неоазоцин (метанарzonат железа), пирролнитрин, хинометионат, *N*-[2-[4-[[3-(4-хлорфенил)-2-пропин-1-ил]окси]-3-метоксифенил]этил]-3-метил-2-[*N*-(метилсульфонил)амино]бутанамид, *N*-[2-[4-[[3-(4-хлорфенил)-2-пропин-1-ил]окси]-3-метоксифенил]этил]-3-метил-2-[(этилсульфонил)амино]бутанамид, 2-[[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]тио]-2-[3-(2-метоксифенил)-2-тиазолидинилиден]ацетонитрил, 3-[5-(4-хлорфенил)-2,3-диметил-3-изоксазолидинил]пиридин, 4-фторфенил *N*-[1-[[1-(4-

цианофенил)этил]сульфонил]метил]пропил]карбамат, 5-хлор-6-(2,4,6-трифторменил)-7-(4-метилпиперидин-1-ил)[1,2,4]триазол[1,5-а]пиrimидин, *N*-(4-хлор-2-нитрофенил)-*N*-этил-4-метилбензолсульфонамид, *N*-[(циклогексилметокси)амино][6-(дифторметокси)-2,3-дифторфенил]метилен]бензолацетамид, *N*'-[4-[4-хлор-3-(трифторметил)фенокси]-2,5-диметилфенил]-*N*-этил-*N*-метилметанимидамиd и 1-[(2-пропенилтио)карбонил]-2-(1-метилэтил)-4-(2-метилфенил)-5-амино-1*H*-пиразол-3-он.

Следует отметить смесь (т.е. композицию), содержащую по меньшей мере одну твердую форму Соединения 1 (например, полиморф Формы В) и по меньшей мере одно фунгицидное соединение, выбранное из группы, включающей вышеуказанные классы

(1)-(46). Также известна композиция, содержащая указанную смесь (в фунгицидно эффективном количестве) и дополнительно содержащая по меньшей мере один дополнительный компонент, выбранный из группы, включающей ПАВ, твердые разбавители и жидкие разбавители. Особенно известна смесь (т.е. композиция), содержащая по меньшей мере одну твердую форму Соединения 1 и по меньшей мере одно фунгицидное соединение, выбранное из группы специфических соединений, перечисленных выше, в соединении с классами (1)-(46). Также особенно известна композиция, содержащая указанную смесь (в фунгицидно эффективном количестве) и дополнительно содержащая по меньшей мере одно дополнительное ПАВ, выбранное из группы, включающей ПАВ, твердые разбавители и жидкие разбавители.

В некоторых случаях комбинации твердой формы Соединения 1 (например, полиморф Формы В) с другими биологически активными (особенно фунгицидными) соединениями или средствами (т.е. активными ингредиентами) могут привести к эффекту, большему чем сложенный (т.е. синергическому). Снижение количества активных ингредиентов, высвобожденных в окружающую среду при обеспечении эффективной борьбы с вредителями всегда желательно. Когда синергизм фунгицидных активных ингредиентов возникает при нормах внесения, давая агрономически удовлетворительные уровни для борьбы с грибами, такие комбинации могут быть преимущественными для снижения стоимости производства сельскохозяйственных культур и снижения нагрузки на окружающую среду. Этот синергизм описан как “совместное действие двух компонентов смеси, так чтобы общий эффект был больше или более продолжительный, чем сумма эффектов двух (или более) компонентов, взятых отдельно” (см. Tames, P. M. L., Neth. J. Plant Pathology, (1964), 70, 73-80).

Следует отметить комбинацию твердой формы Соединения 1 (например, полиморф Формы В) с по меньшей мере одним другим фунгицидным активным ингредиентом. Особенно известна такая комбинация, где другой фунгицидный активный ингредиент имеет участок действия, отличный от Соединения 1. В некоторых случаях комбинация с по меньшей мере одним другим фунгицидным активным ингредиентом, имеющим подобный спектр контроля, но другой участок действия, будет особенно предпочтительной для контроля устойчивости. Таким образом, композиция согласно данному изобретению может дополнительно содержать биологически эффективное количество по меньшей мере одного дополнительного фунгицидно активного ингредиента, имеющего подобный спектр контроля, но другой участок действия.

Дополнительно известны комбинации твердой формы Соединения 1 (например, полиморф Формы В) с фунгицидами: амисулбром, азоксистробин, бентиаваликарб, бентиаваликарб-изопропил, смесь Бордосская, боскалид (никобифен), карбоксин, хлороталонил, гидроксид меди, оксихлорид меди, сульфат меди, циазофамид, цимоксанил, ципроконазол, дифеноконазол, диметоморф, фамоксадон, флуазинам, флудиоксонил, флуопиколид, флуазилазол, фолпет, фоссетил-алюминий, Initium®

(аметоктрадин), ипроваликарб, крезоксим-метил, манкозеб, мандипропамид, металаксил, металаксил М, миклобутанил, орисастробин, пентиопирад, фосфокислота, фосфористые кислоты и соли, пикоксистробин, пропамокарб, пропамокарб-НСl, пропиконазол, проквиназид, пираклостробин, квиноксифен, спироксамин, тебуконазол, тетраконазол, 5 трифлоксистробин или валифенал.

Для вариантов осуществления, где применяют один или несколько этих различных участников смешивания, весовое соотношение этих различных участников смешивания (в общем) к твердой форме Соединения 1 (например, полиморф Формы В) составляет, как правило, от приблизительно 1:3000 до приблизительно 3000:1. Известны весовые 10 соотношения от приблизительно 1:300 до приблизительно 300:1 (например, соотношения от приблизительно 1:30 до приблизительно 30:1). Специалист в данной области может легко определить с помощью простых экспериментов биологически эффективные количества активных ингредиентов, необходимые для желаемого спектра биологической активности. Будет очевидно, что, включая эти дополнительные компоненты, можно 15 расширить спектр контролируемых заболеваний за пределы спектра, контролируемого только твердыми формами Соединения 1.

Специфические весовые соотношения, иллюстрирующие смеси, композиции и способы данного изобретения, приведены в таблице 7. Первая колонка таблицы 7 приводит специфическое соединение участника смешивания (например, "Ацибензолар-*S*-метил" 20 в первой линии). Вторая, третья и четвертая колонки таблицы 7 приводят диапазоны весовых соотношений для уровней, в которых находится соединение - участник смешивания, как правило, применяемые относительно твердой формы Соединения 1. Таким образом, например, первая линия таблицы 7, в частности, раскрывает, что комбинация ацибензолар-*S*-метила с твердой формой Соединения 1 (например, полиморф 25 Формы В), как правило, применяется в весовом соотношении 22:1-1:60. Остальные линии таблицы 7 построены подобным образом.

Таблица 7

Участник смешивания	Типичное весовое соотношение	Более типичное весовое соотношение	Наиболее типичное весовое соотношение
ацибензолар- <i>S</i> -метил	22:1-1:60	7:1-1:20	4:1-1:3
альдиморф	300:1-1:1	100:1-3:1	60:1-8:1
аметоктрадин	90:1-1:6	30:1-1:2	24:1-3:1
амисулбром	60:1-1:6	20:1-1:2	12:1-2:1
анилазин	900:1-4:1	300:1-10:1	180:1-27:1
азаконазол	75:1-1:6	25:1-1:2	18:1-2:1
азоксистробин	90:1-1:4	30:1-1:2	24:1-3:1
беналаксил	45:1-1:6	15:1-1:2	12:1-2:1
беналаксил-М	45:1-1:12	15:1-1:4	9:1-1:1
беноданил	180:1-1:2	60:1-2:1	36:1-4:1
беномил	450:1-1:2	150:1-3:1	90:1-10:1
бентиаваликарб	22:1-1:12	7:1-1:4	4:1-1:2
бентиаваликарб-изопропил	22:1-1:12	7:1-1:4	4:1-1:2
бетоксазин	1500:1-1:12	500:1-1:4	120:1-14:1
бинапакрил	1500:1-1:12	500:1-1:4	120:1-14:1
бифенил	1500:1-1:12	500:1-1:4	120:1-14:1
битертанол	150:1-1:2	50:1-2:1	30:1-6:1
биксафен	120:1-1:3	40:1-1:1	18:1-3:1
бластицидин- <i>S</i>	30:1-1:30	10:1-1:10	1:1-1:4
смесь бордосская (трехосновный сульфат меди)	4500:1-4:1	1500:1-10:1	360:1-40:1
боскалид	180:1-1:2	60:1-2:1	36:1-4:1
бромуконазол	150:1-1:3	50:1-1:1	24:1-3:1

5	бутиримат	30:1-1:30	10:1-1:10	2:1-1:4
	каптафол	900:1-1:2	300:1-3:1	120:1-14:1
	каптан	900:1-1:2	300:1-3:1	120:1-14:1
	карбендин	450:1-1:2	150:1-3:1	90:1-10:1
	карбоксин	180:1-1:2	60:1-2:1	36:1-4:1
10	карпропамид	150:1-1:3	50:1-1:1	24:1-3:1
	хлоронеб	3000:1-4:1	1000:1-10:1	800:1-107:1
	хлороталонил	900:1-1:2	300:1-3:1	120:1-14:1
	хлозолинат	450:1-2:1	150:1-5:1	90:1-14:1
	клотримазол	150:1-1:3	50:1-1:1	24:1-3:1
	оксихлорид меди	2250:1-4:1	750:1-10:1	480:1-54:1
15	соли меди, такие как сульфат меди и гидроксид меди	1200:1-1:2	400:1-2:1	60:1-7:1
	циазофамид	45:1-1:6	15:1-1:2	9:1-2:1
	цифлуфенамид	15:1-1:30	5:1-1:10	3:1-1:3
	цимоксанил	60:1-1:6	20:1-1:2	14:1-2:1
	ципроконазол	45:1-1:6	15:1-1:2	9:1-2:1
	ципродинил	225:1-1:3	75:1-1:1	36:1-4:1
20	дихлофлуанид	1500:1-1:12	500:1-1:4	120:1-14:1
	диклоцимет	1500:1-1:12	500:1-1:4	120:1-14:1
	дикломезин	150:1-1:3	50:1-1:1	30:1-4:1
	дихлоран	1500:1-1:12	500:1-1:4	120:1-14:1
	диэтофенкарб	225:1-1:3	75:1-1:1	60:1-7:1
	дифеноконазол	45:1-1:12	15:1-1:4	6:1-1:2
25	дифлуметорим	1500:1-1:12	500:1-1:4	120:1-14:1
	диметиримол	30:1-1:30	10:1-1:10	2:1-1:4

25	диметоморф	90:1-1:2	30:1-2:1	24:1-4:1
	димоксистробин	90:1-1:6	30:1-1:2	18:1-2:1
	диниконазол	30:1-1:12	10:1-1:4	8:1-1:1
	диниконазол М	30:1-1:30	10:1-1:10	6:1-1:2
	динокап	75:1-1:3	25:1-1:1	18:1-3:1
	дитианон	150:1-1:2	50:1-3:1	40:1-7:1
	додеморф	300:1-1:1	100:1-3:1	60:1-8:1
	додин	300:1-2:1	100:1-5:1	80:1-14:1
30	эдифенфос	300:1-1:3	100:1-1:1	30:1-4:1
	энестробурин	90:1-1:6	30:1-1:2	18:1-2:1
	эпоксиконазол	37:1-1:12	12:1-1:4	10:1-2:1
	этабоксам	75:1-1:3	25:1-1:1	18:1-3:1
	этридиазол	300:1-1:3	100:1-1:1	60:1-7:1
	фамоксадон	90:1-1:6	30:1-1:2	18:1-2:1
	фенамидон	60:1-1:6	20:1-1:2	16:1-2:1
35	фенаримол	30:1-1:30	10:1-1:10	3:1-1:3
	фенбуконазол	30:1-1:10	10:1-1:4	6:1-1:2
	фенфурам	180:1-1:2	60:1-2:1	36:1-4:1
	фенгексамид	300:1-2:1	100:1-5:1	80:1-14:1
	феноксанил	1500:1-1:12	500:1-1:4	120:1-14:1
	фенпиклонил	750:1-1:3	250:1-1:1	120:1-14:1
40	фенпропидин	300:1-1:1	100:1-3:1	60:1-8:1
	фенпропиморф	300:1-1:1	100:1-3:1	60:1-8:1
	фенпирацамин	150:1-1:3	50:1-1:1	36:1-4:1
	фентинацетат	150:1-1:3	50:1-1:1	24:1-3:1
	фентинхлорид	150:1-1:3	50:1-1:1	24:1-3:1
	фентингидроксид	150:1-1:3	50:1-1:1	24:1-3:1
45	фербам	3000:1-2:1	1000:1-5:1	240:1-27:1
	феримзон	300:1-1:2	100:1-2:1	60:1-7:1
	флуазинам	225:1-1:2	75:1-2:1	30:1-6:1
	флудиоксонил	75:1-1:4	25:1-1:2	18:1-2:1
	флуметовер	90:1-1:2	30:1-2:1	24:1-4:1

флуморф	90:1-1:6	30:1-1:2	24:1-3:1
флюопиколид	37:1-1:6	12:1-1:2	9:1-2:1
флюопирам	150:1-1:30	50:1-1:10	24:1-3:1
фторомид	1500:1-4:1	500:1-10:1	300:1-34:1
флюокастробин	45:1-1:6	15:1-1:2	12:1-2:1

5

флуквинконазол	45:1-1:4	15:1-1:2	12:1-2:1
флуизилазол	150:1-1:3	50:1-1:1	24:1-3:1
флусульфамид	900:1-2:1	300:1-5:1	120:1-14:1
флутинанил	75:1-1:12	25:1-1:4	12:1-2:1
флутоланил	180:1-1:2	60:1-2:1	36:1-4:1
флутриафол	45:1-1:4	15:1-1:2	12:1-2:1
флуксапироксад	90:1-1:6	30:1-1:2	24:1-3:1
фолпет	900:1-1:2	300:1-3:1	120:1-14:1
фоссетил-алюминий	2250:1-5:1	750:1-15:1	240:1-40:1
фуберидазол	450:1-1:2	150:1-3:1	90:1-10:1
фуралаксил	150:1-1:15	50:1-1:5	12:1-2:1
фураметпир	1500:1-1:12	500:1-1:4	120:1-14:1
гуазатин	1500:1-1:12	500:1-1:4	120:1-14:1
гексаконазол	150:1-1:12	50:1-1:4	15:1-2:1
химексазол	2250:1-4:1	750:1-10:1	600:1-67:1
имазалил	75:1-1:6	25:1-1:2	15:1-2:1
имибенконазол	150:1-1:12	50:1-1:4	15:1-2:1
йодокарб	1500:1-1:12	500:1-1:4	120:1-14:1
ипконазол	150:1-1:12	50:1-1:4	15:1-2:1
ипробенфос	1500:1-1:12	500:1-1:4	120:1-14:1
ипродион	1200:1-2:1	400:1-5:1	120:1-14:1
ипроваликарб	90:1-1:3	30:1-1:1	18:1-3:1
изопротиолан	1500:1-4:1	500:1-10:1	360:1-40:1
изопиразам	120:1-1:3	40:1-1:1	18:1-3:1
изотианил	120:1-1:3	40:1-1:1	18:1-3:1
касугамицин	75:1-1:30	25:1-1:10	3:1-1:3
крезоксим-метил	75:1-1:6	25:1-1:2	18:1-2:1
манкозеб	1800:1-2:1	600:1-4:1	180:1-20:1
мандипропамид	60:1-1:6	20:1-1:2	16:1-2:1
манеб	1800:1-2:1	600:1-4:1	180:1-20:1
мепанипирим	180:1-1:1	60:1-3:1	48:1-8:1
мепронил	75:1-1:12	25:1-1:4	12:1-2:1
мептилдинокап	75:1-1:3	25:1-1:1	18:1-3:1
металаксил	150:1-1:15	50:1-1:5	12:1-2:1
металаксил-М	75:1-1:15	25:1-1:5	6:1-1:1
метконазол	30:1-1:6	10:1-1:2	8:1-2:1
метасульфокарб	1500:1-1:12	500:1-1:4	120:1-14:1

20

метирам	1500:1-1:12	500:1-1:4	120:1-14:1
метоминостробин	90:1-1:4	30:1-1:2	24:1-3:1
метрафенон	60:1-1:4	20:1-1:2	16:1-2:1
миклобутанил	52:1-1:9	17:1-1:3	9:1-1:1
нафтифин	1500:1-1:12	500:1-1:4	120:1-14:1
неоазоцин (метанарзонат железа)	1500:1-1:12	500:1-1:4	120:1-14:1
нуаримол	150:1-1:3	50:1-1:1	24:1-3:1
октилинон	1500:1-1:12	500:1-1:4	120:1-14:1
офурас	150:1-1:15	50:1-1:5	12:1-2:1
орисастробин	90:1-1:4	30:1-1:2	24:1-3:1
оксадиксил	150:1-1:15	50:1-1:5	12:1-2:1
оксолиновая кислота	300:1-1:3	100:1-1:1	60:1-7:1
окспоконазол	150:1-1:12	50:1-1:4	15:1-2:1
оксикарбоксин	180:1-1:2	60:1-2:1	36:1-4:1

45

окситетрациклин	150:1-1:3	50:1-1:1	30:1-4:1
нейуразоат	1500:1-1:12	500:1-1:4	120:1-14:1
пенконазол	15:1-1:15	5:1-1:5	3:1-1:2
пеникурон	1500:1-2:1	500:1-5:1	90:1-14:1
пенфлуфен	120:1-1:3	40:1-1:1	18:1-3:1
5 пентиопирад	120:1-1:3	40:1-1:1	18:1-3:1
фосфористая кислота и соли	1500:1-1:12	500:1-1:4	120:1-14:1
фталид	1500:1-1:12	500:1-1:4	120:1-14:1
пикокистробин	75:1-1:6	25:1-1:2	15:1-2:1
10 пипералин	150:1-1:3	50:1-1:1	24:1-3:1
полиоксин	150:1-1:3	50:1-1:1	30:1-4:1
пробеназол	150:1-1:3	50:1-1:1	24:1-3:1
прохлораз	225:1-1:2	75:1-3:1	60:1-7:1
процимидон	450:1-1:1	150:1-3:1	90:1-10:1
пропамокарб	300:1-2:1	100:1-5:1	80:1-14:1
пропамокарб-гидрохлорид	300:1-2:1	100:1-5:1	80:1-14:1
15 пропиконазол	45:1-1:6	15:1-1:2	12:1-2:1
пропинеб	450:1-2:1	150:1-5:1	90:1-14:1
проквиназид	30:1-1:12	10:1-1:4	6:1-1:2
протиоконазол	60:1-1:6	20:1-1:2	15:1-2:1
пираклостробин	90:1-1:6	30:1-1:2	18:1-2:1
пираметостробин	90:1-1:6	30:1-1:2	18:1-2:1
20 пираоксистробин	90:1-1:6	30:1-1:2	18:1-2:1
пиразофос	1500:1-1:12	500:1-1:4	120:1-14:1
пирибенкарб	150:1-1:2	50:1-2:1	36:1-4:1
пирифенокс	150:1-1:3	50:1-1:1	24:1-3:1
25 пираметанил	300:1-1:2	100:1-2:1	30:1-4:1
пириофенон	90:1-1:6	30:1-1:2	24:1-3:1
пироквилон	150:1-1:3	50:1-1:1	24:1-3:1
пирролнитрин	1500:1-1:12	500:1-1:4	120:1-14:1
квинметионат	1500:1-1:12	500:1-1:4	120:1-14:1
квиноксилен	45:1-1:6	15:1-1:2	9:1-2:1
квингозен	1500:1-1:12	500:1-1:4	120:1-14:1
30 седаксан	120:1-1:3	40:1-1:1	18:1-3:1
силтиофам	75:1-1:6	25:1-1:2	18:1-2:1
симеконазол	150:1-1:12	50:1-1:4	15:1-2:1
спироксамин	225:1-1:2	75:1-3:1	45:1-7:1
стрептомицин	150:1-1:3	50:1-1:1	30:1-4:1
сера	3000:1-9:1	1000:1-25:1	600:1-67:1
35 тебуконазол	75:1-1:6	25:1-1:2	15:1-2:1
тебуфлоквин	45:1-1:6	15:1-1:2	9:1-2:1
теклофтalam	1500:1-1:12	500:1-1:4	120:1-14:1
текназен	1500:1-1:12	500:1-1:4	120:1-14:1
тербинафин	1500:1-1:12	500:1-1:4	120:1-14:1
40 тетраконазол	150:1-1:12	50:1-1:4	15:1-2:1
тиабендазол	450:1-1:2	150:1-3:1	90:1-10:1
тифлузамид	150:1-1:3	50:1-1:1	24:1-3:1
тиофанат	450:1-2:1	150:1-4:1	90:1-11:1
тиофанат-метил	450:1-2:1	150:1-4:1	90:1-11:1
тирам	1500:1-2:1	500:1-5:1	300:1-34:1
45 тиадинил	120:1-1:3	40:1-1:1	18:1-3:1
толклофос-метил	1500:1-2:1	500:1-5:1	300:1-34:1
толифлуанид	1500:1-1:12	500:1-1:4	120:1-14:1
триадимефон	150:1-1:12	50:1-1:4	15:1-2:1
триадименол	150:1-1:12	50:1-1:4	15:1-2:1
триазоксид	1500:1-1:12	500:1-1:4	120:1-14:1
трициклазол	150:1-1:3	50:1-1:1	24:1-3:1

тридеморф	300:1-1:1	100:1-3:1	60:1-8:1
трифлоксистробин	60:1-1:6	20:1-1:2	16:1-2:1

5	трифлумизол	150:1-1:3	50:1-1:1	24:1-3:1
	трифорин	150:1-1:3	50:1-1:1	24:1-3:1
	триморфамид	450:1-1:3	150:1-1:1	60:1-7:1
	тритиконазол	150:1-1:12	50:1-1:4	15:1-2:1
	униконазол	150:1-1:12	50:1-1:4	15:1-2:1
	валидамицин	1500:1-1:12	500:1-1:4	24:1-3:1
	валифеналат	60:1-1:6	20:1-1:2	16:1-2:1
	валифенал	60:1-1:6	20:1-1:2	16:1-2:1
10	винклозолин	1200:1-2:1	400:1-5:1	120:1-14:1
	цинеб	1500:1-2:1	500:1-5:1	300:1-34:1
	цирам	1500:1-2:1	500:1-5:1	300:1-34:1
	зоксамид	60:1-1:6	20:1-1:2	16:1-2:1
	5-хлор-6-(2,4,6-трифторменил)-7-(4-метилпиперидин-1-ил)[1,2,4]триазол-[1,5-а]пиримидин	150:1-1:12	50:1-1:4	12:1-2:1
15	<i>N</i> -[2-[4-[[3-(4-хлорфенил)-2-пропин-1-ил]окси]-3-метоксифенил]этил]-3-метил-2-[(метилсульфонил)амино]-бутанамид	60:1-1:6	20:1-1:2	16:1-2:1
	<i>N</i> -[2-[4-[[3-(4-хлорфенил)-2-пропин-1-ил]окси]-3-метоксифенил]этил]-3-метил-2-[(этилсульфонил)амино]-бутанамид	60:1-1:6	20:1-1:2	16:1-2:1
	2-буксии-6-йод-3-пропил-4Н-1-бензопиран-4-он	30:1-1:12	10:1-1:4	6:1-1:2
20	3-[5-(4-хлорфенил)-2,3-диметил-3-изоксазолидинил]пиридин	150:1-1:3	50:1-1:1	24:1-3:1
	4-фторфенил <i>N</i> -[1-[[1-(4-цианофенил)этил]сульфонил]метил]пропил]карбамат	60:1-1:6	20:1-1:2	16:1-2:1

25	<i>N</i> -[(циклогексилметокси)-амино][6-(дифторметокси)-2,3-дифторменил]бензолацетамид	15:1-1:30	5:1-1:10	3:1-1:3
	α -[метоксимино]- <i>N</i> -метил-2-[[1-[3-(трифторметил)фенил]этокси]имино]-метил]бензолацетамид	90:1-1:6	30:1-1:2	24:1-3:1
	<i>N'</i> -[4-[4-хлор-3-(трифторметил)фенокси]-2,5-диметилфенил]- <i>N</i> -этил- <i>N</i> -метилметанамида	150:1-1:6	50:1-1:2	24:1-3:1
	<i>N</i> -(4-хлор-2-нитрофенил)- <i>N</i> -этил-4-метилбензосульфонамид	150:1-1:6	50:1-1:2	24:1-3:1
30	2-[[[3-(2,6-дихлорфенил)-1-метил-2-пропен-1-илиден]амино]окси]метил]- α -(метоксимино)- <i>N</i> -метилбензолацетамид	90:1-1:6	30:1-1:2	18:1-2:1
	2-[[[3-(2,6-дихлорфенил)-1-метил-2-пропен-1-илиден]амино]окси]метил]- α -(метоксимино)- <i>N</i> -метилбензолацетамид	150:1-1:3	50:1-1:1	36:1-4:1
	3-хлор-5-(4-хлорфенил)-6-метил-4-(2,4,6-трифторменил)пиридин	90:1-1:6	30:1-1:2	24:1-3:1
35	<i>N</i> -[9-(дихлорметилен)-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-метанонафтален-5-ил]-3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксамид пентил	90:1-1:6	30:1-1:2	24:1-3:1
	<i>N</i> -[6-[[[[1-метил-1Н-тетразол-5-ил]фенилметилен]амино]окси]метил]-2-пиридинил]карбамат	90:1-1:6	30:1-1:2	24:1-3:1

Примеры других биологически активных соединений или средств, с которыми твердая форма Соединения 1 может быть составлена, представляют собой инсектициды, такие как абамектин, ацефат, ацетамиприд, амидофлумет (S-1955), авермектин, азадирахтин, азинфос-метил, бифентрин, бифеназат, 3-бром-1-(3-хлор-2-пиридинил)-*N*-[4-циано-2-метил-6-[(метиламино)карбонил]фенил]-1Н-пиразол-5-карбоксамид, бупрофезин, карбофуран, картап, хлорантранилипирол хлорфенапир, хлорфлуазурон, хлорпирифос, хлорпирифос-метил, хромафенозид, клотианидин, цифлуметофеин, цифлутрин, бета-цифлутрин, цигалотрин, лямбда-цигалотрин, циперметрин, циромазин, дельтаметрин, диафентиурон, диазинон, диелдрин, дифлубензурон, димефлутрин, диметоат, динотефуран, диофенолан, эмамектин, эндосульфан, эсфенвалерат, этипрол, фенотиокарб, феноксикарб, фенпропатрин, фенвалерат, фипронил, флоникамид,

флубендиамид, флуцитринат, тау-флувалинат, флуфенерим (UR-50701), флуфеноксурон, фенофос, галофенозид, гексафлумурон, гидраметилон, имидаклоприд, индоксакарб, изофенфос, луфенурон, малатион, меперфлутрин, метафлумизон, метальдегид, метамидофос, метидатион, метомил, метопрен, метоксихлор, метофлутрин,
 5 монокротофос, метоксифенозид, нитенпирам, нитиазин, новалурон, новифлумурон (XDE-007), оксамил, паратион, паратион-метил, перметрин, форат, фозалон, фосмет, фосфамидон, пирамикарб, профенофос, профлутрин, пиметразин, пирафлупрол, пиетрин, пиридалил, пирифлуквиназон, пирипрол, пирипроксифен, ротенон, рианодин, спинеторам, спиносад, спиродиклофен, спиромезифен (BSN 2060), спиротетрамат,
 10 сульфоксафлор, сульпрофос, тебуфенозид, тефлубензурон, тефлутрин, тербуфос, тетрахлорвинфос, тетраметилфлутрин, тиаклоприд, тиаметоксам, тиодикарб, тиосултап-натрий, трапометрин, триазамат, трихлорфон и трифлумурон; и биологические средства, включая энтомопатогенные бактерии, такие как *Bacillus thuringiensis* подвид *aizawai*, *Bacillus thuringiensis* подвид *Kurstaki* и инкапсулированные дельта-эндотоксины *Bacillus thuringiensis* (например, Cellcap, MPV, MPVII); энтомопатогенные грибы, такие как грибы зеленой мускардины; и энтомопатогенный вирус, включая бакуловирус, нуклеополигедровирус (NPV), такой как HzNPV, AfNPV; и грануловирус (GV), такой как CpGV.

Твердые формы Соединения 1 и их композиции можно применять на генетически
 20 трансформированных растениях для экспрессии белков, токсичных для беспозвоночных вредителей (таких как *Bacillus thuringiensis* дельта-эндотоксины). Эффект экзогенно наносимых фунгицидных композиций данного изобретения может быть синергическим с экспрессированным белковым токсином.

Таблица 8 приводит специфические комбинации средств для борьбы с
 25 беспозвоночными вредителями с компонентом (а), иллюстрирующие смеси или композиции данного изобретения, содержащие твердые формы Соединения 1. Первая колонка таблицы 8 приводит специфические средства для борьбы с беспозвоночными вредителями (например, "Абамектин" в первой линии). Вторая колонка таблицы 8 приводит способ действия (если известен) или химический класс средств для борьбы с
 30 беспозвоночными вредителями. Третья колонка таблицы 8 приводит вариант(ы) осуществления диапазонов весовых соотношений для норм, при которых средство для борьбы с беспозвоночными вредителями, как правило, применяют относительно компонента (а) (например, "50:1-1:50" абамектина относительно иллюстративных смесей или композиций данного изобретения, содержащих твердую форму Соединения 1 по весу). Таким образом, например, первая линия таблицы 8, в частности, раскрывает комбинацию компонента (а) смесей или композиций данного изобретения, содержащих твердую форму Соединения 1 (например, полиморф Формы В) с абамектином, что, как правило, применяют в весовом соотношении 50:1-1:50. Остальные линии таблицы 8 построены подобным образом.

40

Таблица 8

Средство для борьбы с беспозвоночными вредителями	Способ действия или химический класс	Типичное весовое соотношение
Абамектин	макроциклические лактоны	50:1-1:50
Ацетамиприд	неоникотиноиды	150:1-1:200
Амитраз	лиганды октопаминового рецептора	200:1-1:100
Авермектин	макроциклические лактоны	50:1-1:50
Азадирахтин	агонисты экзизона	100:1-1:120
Бета-цифлутрин	модуляторы натриевого канала	150:1-1:200
Бифентрин	модуляторы натриевого канала	100:1-1:10

Бупрофезин	ингибиторы хитинового синтеза	500:1-1:50
Картап	аналоги нереистоксина	100:1-1:200
Хлорантранилипрол	лиганды рианодинового рецептора	100:1-1:120
Хлорфенапир	ингибиторы митохондриального переноса электронов	300:1-1:200
Хлорприфос	ингибиторы холинэстеразы	500:1-1:200
5 Клотианидин	неоникотиноиды	100:1-1:400
Цифлутрин	модуляторы натриевого канала	150:1-1:200
Цигалотрин	модуляторы натриевого канала	150:1-1:200
Циперметрин	модуляторы натриевого канала	150:1-1:200
Циромазин	ингибиторы хитинового синтеза	400:1-1:50
10 Дельтаметрин	модуляторы натриевого канала	50:1-1:400
Диелдрин	циклоиденовые инсектициды	200:1-1:100
Динотефуран	неоникотиноиды	150:1-1:200
Диофенолан	ингибитор линьки	150:1-1:200
Эмамектин	макроциклические лактоны	50:1-1:10
Эндосульфан	циклоиденовые инсектициды	200:1-1:100
15 Эсфенвалерат	модуляторы натриевого канала	100:1-1:400
Этипрол	блокаторы GABA-регулированного хлоридного канала	200:1-1:100
Фенотиокарб		150:1-1:200
Феноксикарб	имитаторы ювенильного гормона	500:1-1:100
Фенвалерат	модуляторы натриевого канала	150:1-1:200
20 Фипронил	блокаторы GABA-регулированного хлоридного канала	150:1-1:100
Флоникамид		200:1-1:100
Флубендиамид	лиганды рианодинового рецептора	100:1-1:120
Флуфеноксурон	ингибиторы хитинового синтеза	200:1-1:100
Гексафлумурон	ингибиторы хитинового синтеза	300:1-1:50
25 Гидраметилон	ингибиторы митохондриального переноса электронов	150:1-1:250
Имидаклоприд	неоникотиноиды	1000:1-1:1000
Индоксакарб	модуляторы натриевого канала	200:1-1:50
Лямбда-цигалотрин	модуляторы натриевого канала	50:1-1:250
Луфенурон	ингибиторы хитинового синтеза	500:1-1:250
Метафлумизон		200:1-1:200
Метомил	ингибиторы холинэстеразы	500:1-1:100
30 Метопрен	имитаторы ювенильного гормона	500:1-1:100
Метоксиfenозид	агонисты экзидона	50:1-1:50
Нитенпирам	неоникотиноиды	150:1-1:200
Нитиазин	неоникотиноиды	150:1-1:200
Новалурон	ингибиторы хитинового синтеза	500:1-1:150
Оксамил	ингибиторы холинэстеразы	200:1-1:200
35 Пиметрозин		200:1-1:100
Пиретрин	модуляторы натриевого канала	100:1-1:10
Пиридабен	ингибиторы митохондриального переноса электронов	200:1-1:100
Пиридалил		200:1-1:100
Пирипроксифен	имитаторы ювенильного гормона	500:1-1:100
40 Рианодин	лиганды рианодинового рецептора	100:1-1:120
Спинеторам	макроциклические лактоны	150:1-1:100
Спиносад	макроциклические лактоны	500:1-1:10
Спиродиклофен	ингибиторы липидного биосинтеза	200:1-1:200
Спиромезифен	ингибиторы липидного биосинтеза	200:1-1:200
45 Тебуфенозид	агонисты экзидона	500:1-1:250
Тиаклоприд	неоникотиноиды	100:1-1:200
Тиаметоксам	неоникотиноиды	1250:1-1:1000
Тиодикарб	ингибиторы холинэстеразы	500:1-1:400
Тиосултап-натрий		150:1-1:100
Тралометрин	модуляторы натриевого канала	150:1-1:200
Триазамат	ингибиторы холинэстеразы	250:1-1:100

Трифлумурон	ингибиторы хитинового синтеза	200:1-1:100
<i>Bacillus thuringiensis</i>	биологические средства	50:1-1:10
<i>Bacillus thuringiensis</i> дельта-эндо-токсин	биологические средства	50:1-1:10
NPV (например, Gemstar)	биологические средства	50:1-1:10

5 Один вариант осуществления средств для борьбы с беспозвоночными вредителями (например, инсектицидов и акарицидов) для смешивания с твердой формой Соединения 1 (например, полиморф Формы В) включает модуляторы натриевого канала, такие как бифентрин, циперметрин, цигалотрин, лямбда-цигалотрин, цифлутрин, бета-цифлутрин, дельтаметрин, димефлутрин, эсфенвалерат, фенвалерат, индоксакарб, метофлутрин, 10 профлутрин, пиретрин и траплометрин; ингибиторы холинэстеразы, такие как хлорпирифос, метомил, оксамил, тиодикарб и триазамат; неоникотиноиды, такие как ацетамиприд, клотианидин, динотефуран, имидаклоприд, нитенпирам, нитиазин, тиаклоприд и тиаметоксам; инсектицидные макроциклические лактоны, такие как спинеторам, спиносад, абамектин, авермектин и эмамектин; блокаторы 15 GABA(γ-аминомасляная кислота)-регулированного хлоридного канала, такие как эндосульфан, этипрол и фипронил; ингибиторы хитинового синтеза, такие как бупрофезин, циромазин, флуфеноксурон, гексафлумурон, луфенурон, новалурон, новифлумурон и трифлумурон; имитаторы ювенильного гормона, такие как диофенолан, феноксикарб, метопрен и пирипроксиfen; лиганды октопаминового рецептора, такие 20 как амитраз; агонисты экдизона, такие как азадирахтин, метоксиfenозид и тебуфенозид; лиганды рианодинового рецептора, такие как рианодин, антраниловые диамиды, такие как хлорантранилипирол, флубендиамид, 3-бром-1-(3-хлор-2-пиридинил)-N-[4-циано-2-метил-6-[(1-метилэтил)амино]карбонил]фенил]-1H-пиразол-5-карбоксамид, 3-бром-1- (3-хлор-2-пиридинил)-N-[4-циано-2-метил-6-[(метиламино)карбонил]фенил]-1H-пиразол- 25 5-карбоксамид, 3-хлор-1-(3-хлор-2-пиридинил)-N-[4-циано-2-метил-6-[(метиламино)карбонил]фенил]-1H-пиразол-5-карбоксамид и 3-хлор-1-(3-хлор-2-пиридинил)-N-[4-циано-2-метил-6-[(1-метилэтил)амино]карбонил]фенил]-1H-пиразол-5-карбоксамид; аналоги нереистоксина, такие как картап; ингибиторы митохондриального переноса 30 электронов, такие как хлорфенапир, гидраметилон и пиридабен; ингибиторы липидного биосинтеза, такие как спиродиклофен и спиромезифен; циклодиеновые инсектициды, такие как диелдрин; цифлуметофен; фенотиокарб; флоникамид; метафлумизон; пирафлупрол; пиридалил; пирипрол; пиметрозин; спиротетрамат; и тиосултап-натрий. 35 Один вариант осуществления биологических средств для смешивания с твердой формой соединения 1 включают нуклеополигедровирус, такой как HzNPV и AfNPV; *Bacillus thuringiensis* и инкапсулированные дельта-эндотоксины *Bacillus thuringiensis*, такие как Cellcap, MPV и MPVII; а также встречающиеся в природе и генетически модифицированные вирусные инсектициды, включая члены семейства *Baculoviridae*, а также насекомоядные грибы. Известна композиция, содержащая твердую форму Соединения 1 и по меньшей мере одно дополнительное биологически активное 40 соединение или средство, выбранное из средств для борьбы с беспозвоночными вредителями, перечисленных в Таблице 8 выше.

Общие ссылки сельскохозяйственных проправителей (т.е. инсектициды, фунгициды, нематоциды, акарициды, гербициды и биологические средства) включают The Pesticide Manual, 13th Edition, C. D. S. Tomlin, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K., 2003 и The BioPesticide Manual, 2nd Edition, L. G. Copping, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K., 2001.

Следующие испытания демонстрируют эффективность контроля составов твердых форм Соединения 1 на специфических патогенах. Однако контролируемая защита от

патогенов, достигаемая составами твердых форм Соединения 1, не ограничена данными видами.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ ДАННОГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Общий протокол получения тестовых суспензий для Тестов А-Е: Составленные

5 испытуемые композиции, содержащие полиморф Формы В Соединения 1, диспергировали в воде для обеспечения водной суспензии, содержащей 54 части на миллион Соединения 1. Разбавленные водные суспензии затем распылили на молодые испытуемые растения точно до полного смачивания для обеспечения нормы внесения эквивалента до 50 г д.в./га.

10 **ТЕСТ А**

Саженцы винограда инокулировали суспензией спор *Plasmopara viticola* (агент, вызывающий мучнистую росу винограда) и инкубировали в насыщенной атмосфере при 20°C в течение 24 ч. После дополнительного периода сушки в течение 24 часов

15 тестовую суспензию распылили на саженцы винограда и затем перенесли в вегетационную камеру при 20°C в течение 4 дней, после чего тестовые единицы поместили обратно в насыщенную атмосферу при 20°C в течение 24 ч. При удалении визуально оценили степень заболеваемости.

ТЕСТ В

Тестовую суспензию распылили на саженцы винограда, которые затем сушили в сушильной комнате в течение ночи. На следующий день саженцы инокулировали суспензией спор *Plasmopara viticola* (агент, вызывающий мучнистую росу винограда) и инкубировали в насыщенной атмосфере при 20°C в течение 24 ч. Саженцы затем перенесли в вегетационную камеру при 20°C на 5 дней, после чего тестовые единицы поместили обратно в насыщенную атмосферу при 20°C на 24 ч. При удалении визуально оценили степень заболеваемости.

ТЕСТ С

Растения картофеля в возрасте четыре недели инокулировали суспензией спор *Phytophthora infestans* (агент, вызывающий фитофтороз картофеля) и инкубировали в насыщенной атмосфере при 20°C в течение 24 ч. После непродолжительного периода сушки тестовую суспензию распылили на растения картофеля и затем перенесли в вегетационную камеру при 20°C на 5 дней, после чего оценили степень заболеваемости.

ТЕСТ Д

Тестовую суспензию распылили на растения картофеля в возрасте 4 недель, которые затем сушили в сушильной комнате в течение ночи. На следующий день растения инокулировали суспензией спор *Phytophthora infestans* (агент, вызывающий фитофтороз картофеля) и инкубировали в насыщенной атмосфере при 20°C в течение 24 ч, и затем перенесли в вегетационную камеру при 20°C на 4 дня, после чего визуально оценили степень заболеваемости.

ТЕСТ Е

40 Растения картофеля в возрасте четырех недель инокулировали одной 5 мкл каплей, содержащей суспензию спор *Phytophthora infestans* (агент, вызывающий фитофтороз картофеля) на каждый из 2 листков. Их инкубировали в насыщенной атмосфере при 20°C в течение 24 ч. После дополнительного периода сушки в течение 24 часов тестовую суспензию распылили на растения картофеля и затем их перенесли в вегетационную 45 камеру при 20°C на 3 дня, после чего тестовые единицы поместили обратно в насыщенную атмосферу при 20°C на 24 ч и измерили % ингибирования спорообразования. Процент ингибирования спорообразования измерили путем иссечения пораженных участков листьев, помещая их в стерильную воду и подсчитывая количество

спор на 1 мл, применяя гемацитометр.

Результаты для тестов А-Е представлены в Таблице А. В Таблице оценка 100 означает 100% контроля заболевания (Тесты А-Д) или 100% ингибирования спорообразования (Тест Е), а оценка 0 означает отсутствие борьбы с заболеванием (относительно

5 контролей). Дефис (-) означает отсутствие результатов теста. Звездочка (*) означает, что соединения тестировали при 5,4 ч./млн.

Таблица А

	<u>Состав примера №</u>	<u>Тест А</u>	<u>Тест В*</u>	<u>Тест С</u>	<u>Тест D*</u>	<u>Тест Е</u>
10	14d	99	100	100	100	-
	14c	99	100	99	100	-
	13a	74	99	99	100	-
	14a	99	100	99	100	-
	13b	98	100	99	100	-
	13c	99	100	99	100	-
15	14e	99	100	99	99	-
	13d	99	-	99	-	-
	13e	96	-	99	100	-
	12b	-	-	-	-	87
	12c	-	-	39	-	-

Общий протокол получения тестовых суспензий для Тестов F-Н: Составленные 20 композиции, содержащие исследуемый полиморф Формы В Соединения 1, диспергировали в воде для обеспечения водной суспензии Соединения 1. Разбавленные водные суспензии затем распылили на молодые тестовые растения точно до полного смачивания для обеспечения нормы внесения, равной 90 или 100 г д.в./га для испытания с виноградом (Тест F) и нормы внесения 25 г д.в./га для испытания с картофелем (Тест 25 G и H).

ТЕСТ F

Саженцы винограда инокулировали суспензией спор *Plasmoparaviticola* (агент, вызывающий мучнистую росу винограда) и инкубировали в насыщенной атмосфере при 20°C в течение 24 ч. После дополнительной сушки в течение 48 часов в вегетационной 30 камере при 20°C тестовую суспензию распылили на саженцы винограда. Саженцы затем перенесли в вегетационную камеру при 20°C на 4 дня, после чего тестовые единицы поместили обратно в насыщенную атмосферу при 20°C на 24 ч. При удалении визуально оценили степень заболеваемости.

ТЕСТ G

Растения картофеля в возрасте десяти недель, полученные способом клонового размножения, инокулировали суспензией спор *Phytophthora infestans* (агент, вызывающий фитофтороз картофеля) и инкубировали в насыщенной атмосфере при 15°C в течение 24 ч. После непродолжительного периода сушки тестовую суспензию распылили на 40 растения картофеля и затем перенесли в вегетационную камеру при 24°C на 5 дней, после чего визуально оценили степень заболеваемости.

ТЕСТ H

Растения картофеля в возрасте одиннадцати недель, полученные способом клонового размножения, инокулировали суспензией спор *Phytophthora infestans* (агент, вызывающий фитофтороз картофеля) и инкубировали в насыщенной атмосфере при 15°C в течение 45 24 ч. После непродолжительного периода сушки тестовую суспензию распылили на растения картофеля и затем перенесли в теплицу при постоянной температуре 27°C на 5 дней, после чего визуально оценили степень заболеваемости.

Результаты для тестов F-Н представлены в Таблице В. В Таблице оценка 100 означает

100% контроля заболевания, а оценка 0 означает отсутствие борьбы с заболеванием (относительно контролей). Дефис (-) означает отсутствие результатов теста для конкретного состава.

5 Таблица В

	Состав примера №	Test F	Test G	Test H
10	16a	90	-	66
	16b	88	-	91
	16c	92	90	83
	16d	-	100	-
	16e	94	100	89
	16f	-	100	-
	16h	-	99	-
	16i	-	90	-
	16g	91	99	-
	16j	95	100	93
15	16m	93	99	97
	16k	86	100	-
	16l	96	100	91
	15a	-	82	69
	15b	-	93	-
20	15c	-	92	-
	15d	-	98	-
	15e	-	96	87

Общий протокол получения тестовой композиции для тестов I-K: Амисулбром составили и аметоктрадин получили как несоставленные материалы технического сорта. Соединение 1 составили в виде масляной дисперсии, содержащей смесь POE (полиоксиэтилен) 40 сорбитгексаолеат, POE 20 сорбитантриолеат и ПАВ на основе алкил-пэг смолы в жидком носителе, состоящем из дистиллированного сложного метилового эфира жирной кислоты C18. Аметоктрадин сначала растворили в ацетоне, а затем суспендировали при желаемой концентрации (в частях на миллион) в ацетоне и очищенной воде (50/50 смесь по объему), с содержанием 250 частей на миллион ПАВ Trem® 014 (сложные эфиры многоатомного спирта). Амисулбром диспергировали в достаточном количестве воды, чтобы получить желаемую концентрацию, и не добавляли ни органический растворитель, ни ПАВ к суспензии. Полученные тестовые смеси затем применяли в тестах I-K. Распыление 200 частей на миллион тестовой смеси до полного смачивания в тесте на растениях было эквивалентно степени 800 г/га. Тесты повторяли три раза, и результаты представили как среднее трех повторов.

Наличие синергического эффекта между двумя активными ингредиентами оценили с помощью уравнения Colby (см. Colby, S.R. "Calculating Synergistic and Antagonistic Responses of Herbicide Combinations", Weeds, (1967), 15, 20-22):

$$40 p = A + B - \left[\frac{A \times B}{100} \right].$$

Применяя способ Colby, наличие синергического взаимодействия между двумя активными ингредиентами оценили первым расчетом прогнозируемой активности, p , смеси на основе активностей двух компонентов, наносимых отдельно. Если p ниже, чем экспериментально установленный эффект, синергизм присутствовал. В уравнении выше A представляет собой фунгицидную активность в процентном соотношении контроля одного компонента, наносимого отдельно в норме x . Выражение B представляет собой фунгицидную активность в процентном соотношении контроля второго компонента, наносимого в норме y . Уравнение оценивает p , ожидаемую

фунгицидную активность смеси А в норме х с В в норме у, если их эффекты четко аддитивные и не возникает никакого взаимодействия.

ТЕСТ I

5 Тестовую смесь распылили до полного смачивания на саженцы томата. На следующий день саженцы инокулировали суспензией спор *Phytophthora infestans* (агент, вызывающий фитофтороз томатов) и инкубировали в насыщенной атмосфере при 20°C в течение 24 ч, затем перенесли в вегетационную камеру при 20°C на 4 дня, после чего оценили степень заболеваемости.

ТЕСТ J

10 Смесь теста распылили до полного смачивания на саженцы огурца. Следующий день саженцы инокулировали суспензией спор *Pseudoperonospora cubensis* (агент, вызывающий ложную мучнистую росу огурцов) и инкубировали в насыщенной атмосфере при 20°C в течение 24 ч, перенесли в вегетационную камеру при 20°C на 6 дней, после чего оценили степень заболеваемости.

ТЕСТ K

15 Саженцы томата инокулировали суспензией спор *Phytophthora infestans* (агент, вызывающий фитофтороз томатов) и инкубировали в насыщенной атмосфере при 20°C в течение 17 ч. После непродолжительного периода сушки тестовую суспензию распылили до полного смачивания на саженцы томата, которые затем перенесли в 20 вегетационную камеру при 20°C на 3 дня, после чего визуально оценили степень заболеваемости.

20 Результаты тестов I-K представлены в Таблицах С-Е. Каждая таблица соответствует ряду определений, выполненных вместе в одно и то же время. В каждой таблице оценка 100 означает 100% контроль заболевания, а оценка 0 означает отсутствие борьбы с 25 заболеванием (относительно контролей). Колонки, отмеченные "Набл.", показывают среднее результатов, наблюдаемых при трех повторах. Колонки, отмеченные "Ожид.", показывают ожидаемое значение для каждой смеси обработки с использованием уравнения Колби.

30 Таблица С

Наблюдаемые и ожидаемые эффекты отдельно взятого Соединения 1 и смесей с амисулбромом и аметоктрадином в контроле фитофтороза пасленовых и ложной мучнистой росы огурцов

Норма внесения (частей на миллион) Соединения 1	Компонент (b)	Норма внесения (частей на миллион) компонента (b)	Тест I		Тест J	
			Набл.	Ожид.	Набл.	Ожид.
0	-	0	0	-	0	-
0,00001	-	0	39	-	17	-
0,0001	-	0	63	-	47	-
0,001	-	0	72	-	40	-
0,01	-	0	100	-	94	-
0,1	-	0	100	-	100	-
0	амисулбром	0,08	57	-	0	-

40	0	амисулбром	0,4	52	-	0	-
	0	амисулбром	2	82	-	95	-
	0	амисулбром	10	100	-	100	-
	0	амисулбром	40	100	-	100	-
	0,001	амисулбром	0,08	46	88	0	40
	0,001	амисулбром	0,4	67	86	0	40
	0,001	амисулбром	2	80	95	85	97
	0,001	амисулбром	10	100	100	100	100
	0,001	амисулбром	40	100	100	100	100
	0,01	амисулбром	0,08	91	100	40	94
	0,01	амисулбром	0,4	99	100	82	94

5	0,01	амисулбром	2	100	100	100	100
	0,01	амисулбром	10	100	100	100	100
	0,01	амисулбром	40	100	100	100	100
	0	аметоктрадин	0,08	8	-	0	-
	0	аметоктрадин	0,4	23	-	0	-
	0	аметоктрадин	2	63	-	0	-
	0	аметоктрадин	10	83	-	26	-
	0	аметоктрадин	40	83	-	95	-
	0,001	аметоктрадин	0,08	8	74	0	40
	0,001	аметоктрадин	0,4	39	78	0	40
	0,001	аметоктрадин	2	63	90	0	40
10	0,001	аметоктрадин	10	67	95	63	56
	0,001	аметоктрадин	40	97	95	96	97
	0,01	аметоктрадин	0,08	100	100	53	94
	0,01	аметоктрадин	0,4	90	100	77	94
	0,01	аметоктрадин	2	100	100	93	94
	0,01	аметоктрадин	10	100	100	97	96
15	0,01	аметоктрадин	40	100	100	100	100

Таблица D

Наблюдаемые и ожидаемые эффекты отдельно взятого Соединения 1 и смесей с амисулбромом и аметоктрадином в контроле фитофтороза пасленовых

20	Норма внесения (частей на миллион) Соединения 1	Компонент (b)	Норма внесения (частей на миллион) Компонента (b)	Тест I	
				Набл.	Ожид.
	0	-	0	0	-
	0,00001	-	0	0	-
	0,0001	-	0	0	-
	0,001	-	0	80	-
	0,01	-	0	93	-
	0,1	-	0	100	-
25	0	амисулбром	0,016	0	-
	0	амисулбром	0,08	9	-
	0	амисулбром	0,4	63	-
	0	амисулбром	2	85	-
	0	амисулбром	10	86	-
30	0,0001	амисулбром	0,016	0	0
	0,0001	амисулбром	0,08	50	9
	0,0001	амисулбром	0,4	40	63
	0,0001	амисулбром	2	74	85
	0,0001	амисулбром	10	97	86
	0,001	амисулбром	0,016	53	80
35	0,001	амисулбром	0,08	9	90
	0,001	амисулбром	0,4	0	88
	0,001	амисулбром	2	92	95
	0,001	амисулбром	10	97	99
	0	аметоктрадин	0,08	9	-
	0	аметоктрадин	0,4	0	-
40	0	аметоктрадин	2	0	-
	0	аметоктрадин	10	94	-
	0	аметоктрадин	40	93	-
	0,0001	аметоктрадин	0,08	24	9
	0,0001	аметоктрадин	0,4	47	0
	0,0001	аметоктрадин	2	80	0
45	0,0001	аметоктрадин	10	79	94
	0,0001	аметоктрадин	40	87	93

0,001	аметоктрадин	0,08	0	85
0,001	аметоктрадин	0,4	9	89

0,001	аметоктрадин	2	26	96
0,001	аметоктрадин	10	76	96
0,001	аметоктрадин	40	87	97

Таблица Е Наблюдаемые и ожидаемые эффекты отдельно взятого Соединения 1 и смесей с амисулбромом и аметоктрадином в контроле фитофтороза пасленовых				
Норма внесения (частей на миллион) Соединения 1	Компонент (b)	Норма внесения (частей на миллион) Компонента (b)	Тест К	
			Набл.	Ожид.
0	-	0	0	-
0,001	-	0	0	-
0,01	-	0	17	-
0,1	-	0	80	-
1	-	0	99	-
10	-	0	100	-
0	амисулбром	0,4	0	-
0	амисулбром	2	0	-
0	амисулбром	10	0	-
0	амисулбром	40	0	-
0	амисулбром	200	0	-
0,01	амисулбром	0,4	0	17
0,01	амисулбром	2	0	17
0,01	амисулбром	10	0	17
0,01	амисулбром	40	0	17
0,01	амисулбром	200	0	17
0,1	амисулбром	0,4	64	80
0,1	амисулбром	2	40	80
0,1	амисулбром	10	33	80
0,1	амисулбром	40	63	80
0,1	амисулбром	200	77	80
0	аметоктрадин	0,4	0	-
0	аметоктрадин	2	0	-
0	аметоктрадин	10	0	-

0	аметоктрадин	40	0	-
0	аметоктрадин	200	0	-
0,01	аметоктрадин	0,4	0	17
0,01	аметоктрадин	2	0	17
0,01	аметоктрадин	10	0	17
0,01	аметоктрадин	40	0	17
0,01	аметоктрадин	200	0	17
0,1	аметоктрадин	0,4	72	80
0,1	аметоктрадин	2	72	80
0,1	аметоктрадин	10	80	80
0,1	аметоктрадин	40	86	80
0,1	аметоктрадин	200	88	80

В Таблицах С-Е показаны композиции данного изобретения, содержащие смеси

Соединения 1 с соединениями компонента (b), демонстрирующие синергический контроль фитофтороза пасленовых и ложной мучнистой росы огурцов. Поскольку контроль не может превышать 100%, увеличение вышеожидаемой фунгицидной активности может быть наибольшим, когда отдельные компоненты активного ингредиента вносятся отдельно при нормах внесения, обеспечивающих значительно меньше, чем 100% контроля. Синергизм может не быть очевидным при низких нормах внесения, когда отдельные компоненты активного ингредиента обладают небольшой активностью. Однако в некоторых случаях наблюдалась большая активность для комбинаций, где отдельные активные ингредиенты сами по себе при тех же нормах

внесения, по сути, не имели активности. Как было показано выше, данное изобретение относится к предпочтительному способу борьбы с болезнями фитофтороза пасленовых (*Phytophthora infestans*) и ложной мучнистой росы огурцов (*Pseudoperonospora cubensis*).

Формула изобретения

1. Кристаллический полиморф 1-[4-[4-[5-(2,6-дифторфенил)-4,5-дигидро-3-изоксазолил]-2-тиазолил]-1-пиперидинил]-2-[5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]этанона, обозначенный как Форма В, характеризующийся порошковой дифракционной рентгенограммой, снятой в по меньшей мере отраженных углах 20°

10

<u>2θ</u>
14,902
18,123
18,87
20,204
20,883
21,79
24,186
26,947

16

2. Способ получения кристаллического полиморфа по п.1, включающий образование

реакционной смеси путем контакта 2-бром-1-[4,5-дигидро-5-(2,6-дифторфенил)-3-изоксазолил]этанона и 1-[2-[5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]ацетил]-4-пиперидинкарботиоамида в присутствии спиртового растворителя, выбранного из метанола и этанола, включая их смеси; нейтрализацию реакционной смеси основанием и добавление в реакционную смесь до 50% об. воды и затравок кристаллов кристаллического полиморфа по п.1.

3. Способ получения кристаллического полиморфа 1-[4-[4-[5-(2,6-дифторфенил)-4,5-дигидро-3-изоксазолил]-2-тиазолил]-1-пиперидинил]-2-[5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]этанона, обозначенного как Форма В, характеризующегося порошковой дифракционной рентгенограммой, снятой в по меньшей мере отраженных углах 2θ

30

<u>2θ</u>
14,902
18,123
18,87
20,204
20,883
21,79
24,186
26,947

25

включающий смешивание кристаллического полиморфа 1-[4-[5-(2,6-дифторфенил)-4,5-дигидро-3-изоксазолил]-2-тиазолил]-1-пиперидинил]-2-[5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]этанона, обозначенного как Форма А, характеризующегося порошковой дифракционной рентгенограммой, снятой в по меньшей мере отраженных углах 2θ

45

$$\underline{2\theta}$$

17,563
19,329
22,93
24,326
25,852
26,792

5

с растворителем, содержащим спирт, выбранным из метанола и этанола, включая их смеси, и необязательно до приблизительно 30% об. воды с образованием суспензии; добавление к суспензии затравок кристаллов полиморфа Формы В и поддержания суспензии, пока полиморф Формы А преобразовывается в полиморф Формы В.

10

4. Способ по п.3, где полиморф Формы А, смешанный с растворителем, находится в смеси с полиморфом Формы В.

5. Фунгицидная композиция, включающая (а) кристаллический полиморф по п.1 в эффективном количестве в качестве активного компонента и (б) по меньшей мере один дополнительный компонент, выбранный из группы, состоящей из поверхностно-активного вещества, твердого разбавителя и жидкого носителя.

15

6. Фунгицидная композиция по п.5, включающая жидкый носитель, образующий непрерывную жидкую фазу, в которой диспергирован компонент (а).

20

7. Фунгицидная композиция по п.6, где жидкый носитель, образующий непрерывную жидкую фазу, содержит по меньшей мере приблизительно 50% вес. воды в расчете на жидкый носитель.

8. Фунгицидная композиция по п.7, дополнительно включающая не смешивающийся с водой жидкый компонент, эмульгированный в непрерывной жидкой фазе.

25

9. Фунгицидная композиция по п.6, где жидкый носитель, образующий непрерывную жидкую фазу, является не смешивающимся с водой.

10. Фунгицидная композиция, включающая (а) кристаллический полиморф по п.1 и (б) по меньшей мере один другой фунгицид или инсектицид.

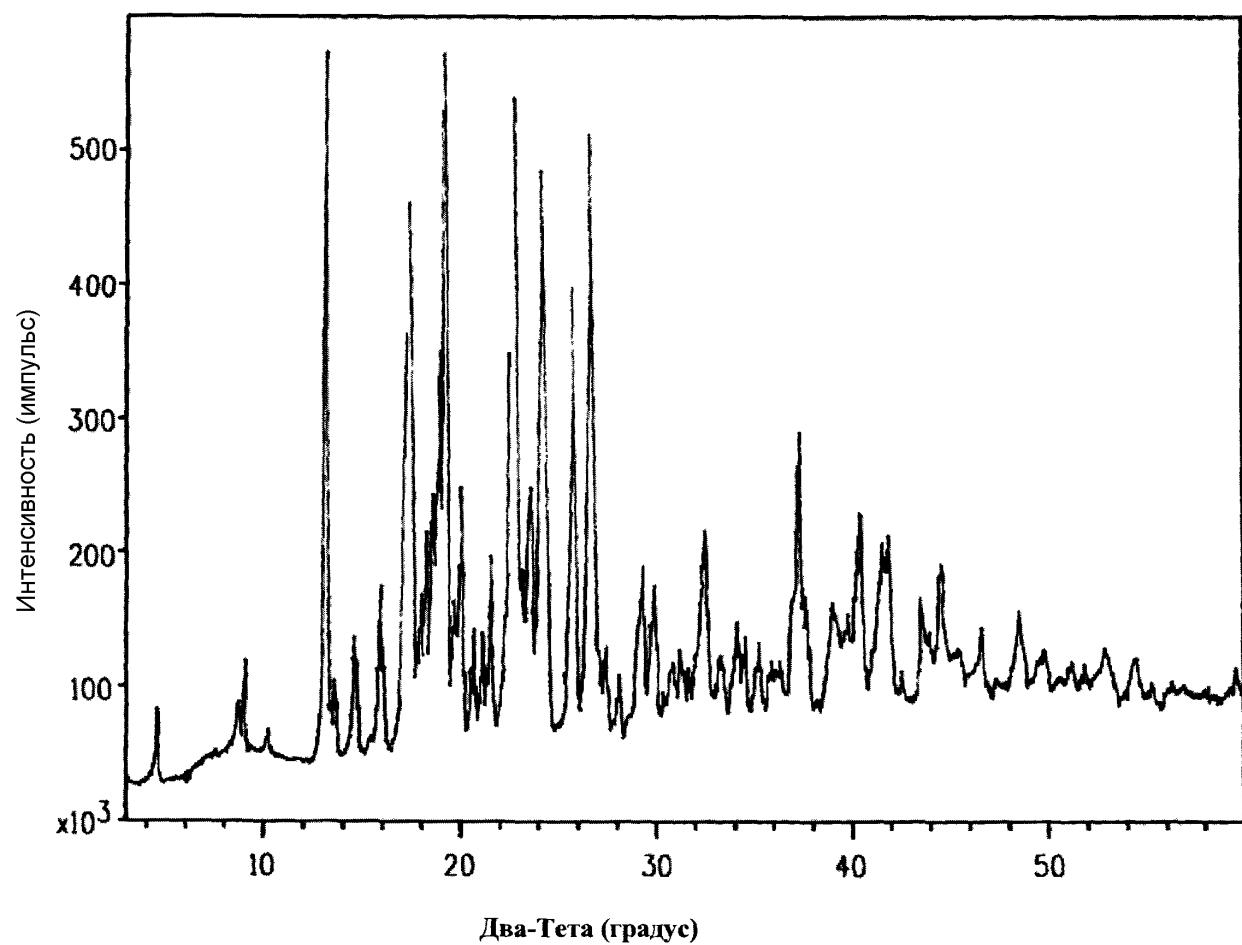
30

11. Фунгицидная композиция по п.10, где компонент (б) выбран из следующих фунгицидов: аметоктрадин, амисулбром, азоксистробин, бентиаваликарб, бентиаваликарб-изопропил, бордосская жидкость, боскалид (никобифен), карбоксин, хлороталонил, гидроксид меди, оксихлорид меди, сульфат меди, циазофамид, цимоксанил, ципроконазол, дифеноконазол, диметоморф, фамоксадон, флуазинам, флудиоксонил, флуопиколид, флузилазол, фолпет, фоссетил-алюминий, ипроваликарб, крезоксим-метил, манкозеб, мандипропамид, металаксил, металаксил М, миклобутанил, орисастробин, пентиопирад, фосфокислота, фосфористые кислоты и соли, пиоксистробин, пропамокарб, пропамокарб-НСl, пропиконазол, проквиназид, пираклостробин, квиноксилен, спироксамин, тебуконазол, тетраконазол, трифлоксистробин и валифенал.

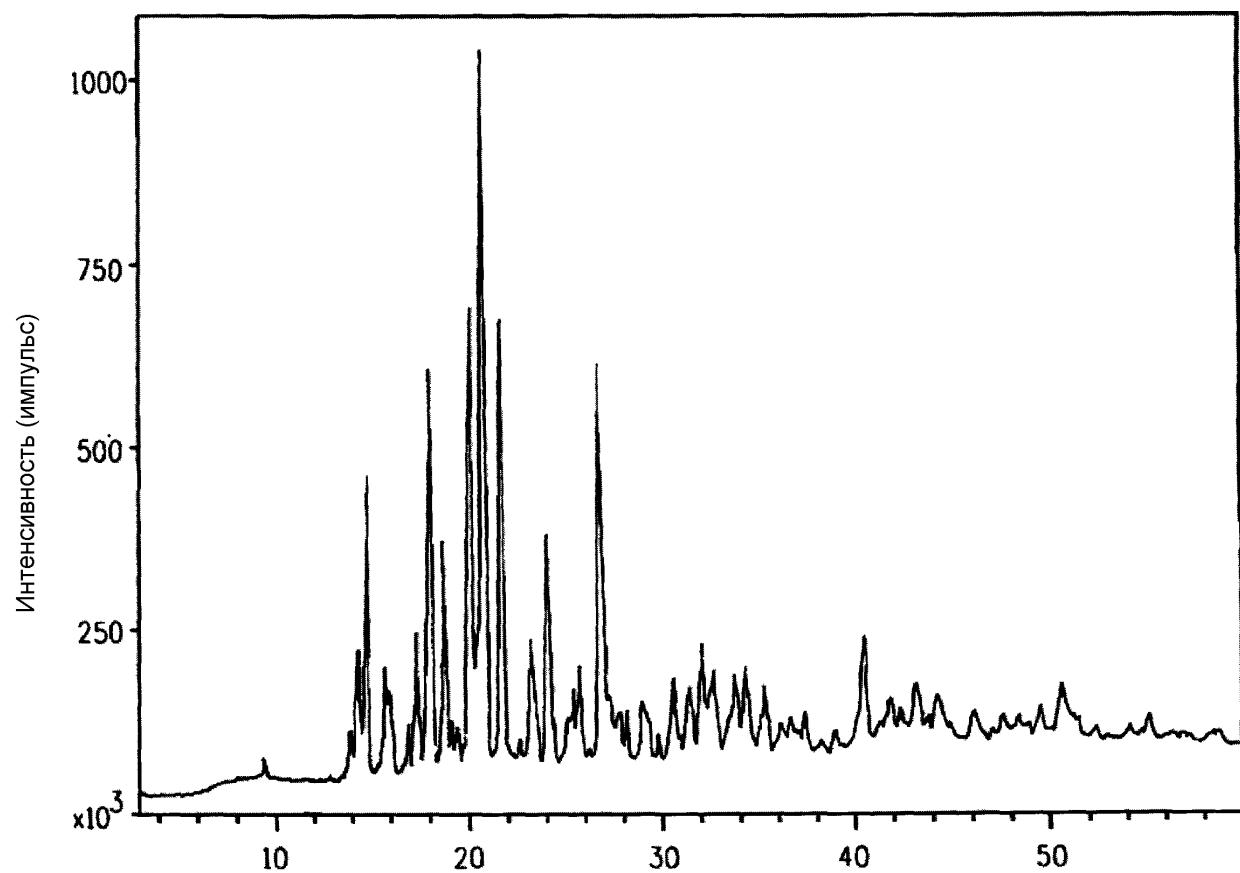
35

12. Способ борьбы с болезнями растений, вызванными грибковыми патогенами растений, включающий нанесение на растение или его часть или на семя растения фунгицидно эффективного количества кристаллического полиморфа по п.1.

45



ФИГ.1



Два-Тета (градус)

ФИГ.2