



(10) 授权公告号 CN 111094252 B

(45) 授权公告日 2024. 05. 24

(21) 申请号 201880059865.1

(22) 申请日 2018.07.16

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111094252 A

(43) 申请公布日 2020.05.01

(30) 优先权数据
62/533,509 2017.07.17 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.03.16

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2018/000875 2018.07.16

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/038583 EN 2019.02.28

(73) 专利权人 阿达玛克西姆股份有限公司
地址 以色列比尔谢瓦

(72) 发明人 迈克尔·格劳鲍历克

加仑·苏伊士 佐顿·内梅
萨马·阿拉斯比

(74) 专利代理机构 南京天华专利代理有限责任
公司 32218
专利代理师 徐冬涛

(51) Int.Cl.
C07D 239/47 (2006.01)
A01N 43/54 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 106061972 A, 2016.10.26
WO 2016106138 A1, 2016.06.30
WO 2008093325 A2, 2008.08.07
CN 101534644 A, 2009.09.16
CN 106061262 A, 2016.10.26
CN 105308025 A, 2016.02.03

审查员 旭昀

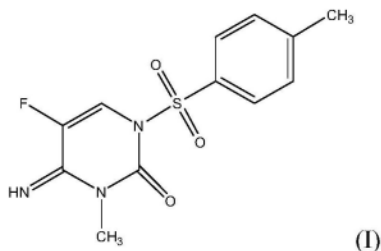
权利要求书7页 说明书27页 附图8页

(54) 发明名称

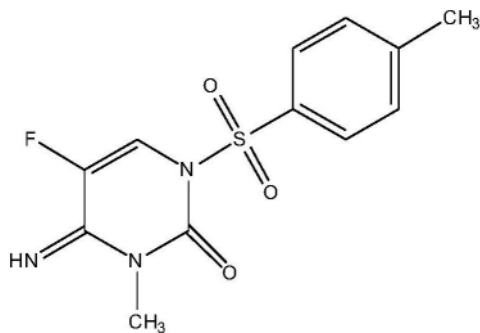
5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2-酮的多晶型物

(57) 摘要

本发明主题提供了一种具有以下结构的化合物的结晶形式: 式(I), 其中该结晶形式是多晶型物、水合物或溶剂化物。



1. 一种具有以下结构的化合物的结晶形式：



其中该结晶形式是具有满足以下条件的X射线粉末

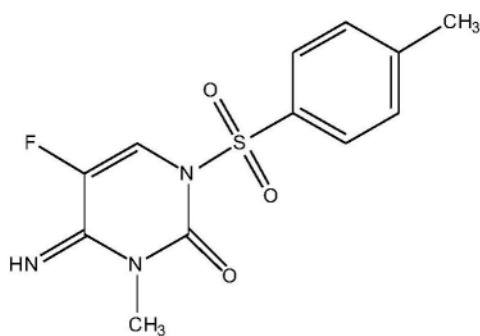
衍射图的形式I：具有14.05、17.51、18.75和21.63的 2θ 角处的特征峰。

2. 如权利要求1所述的结晶形式，其中所述结晶形式是具有满足以下条件的X射线粉末衍射图的形式I：具有14.05、17.51、18.75、21.63和26.51的 2θ 角处的特征峰。

3. 如权利要求1所述的结晶形式，其特征在于：

- a. 差示扫描量热法 (DSC) 曲线示出具有峰温度为约160℃的吸热峰；
 - b. 差示扫描量热法 (DSC) 曲线示出具有起始温度为约159℃的吸热峰；
 - c. 差示扫描量热法 (DSC) 曲线示出具有熔融焓为约110J/g的吸热峰；和/或
 - d. TG-FTIR热分析图示出在大于210℃的温度开始分解，
- 其中，术语“约”表示指示值的 $\pm 10\%$ 。

4. 一种混合物，其包含如权利要求1所述的结晶形式和至少一种另外的具有以下结构的化合物的结晶形式：



其中所述结晶形式是：

a) 具有满足以下条件的X射线粉末衍射图的形式II：具有9.20、11.88、22.33和22.59的 2θ 角处的特征峰，

b) 具有满足以下条件的X射线粉末衍射图的水合物形式：具有5.34、7.48、10.68和16.05处的特征峰，和/或

c) 含有1,4-二噁烷、四氢呋喃或乙酸乙酯的溶剂化物，并且其中：

a. 所述溶剂化物是具有满足以下条件的X射线粉末衍射图的形式S1：具有5.34、7.48、10.68和21.83的 2θ 角处的特征峰，

b. 所述溶剂化物是具有满足以下条件的X射线粉末衍射图的形式S5：具有5.42、7.50、10.82和16.91的 2θ 角处的特征峰，或

c. 所述溶剂化物是具有满足以下条件的X射线粉末衍射图的形式S8：具有4.7、5.00、9.66和23.97的 2θ 角处的特征峰。

5. 如权利要求4所述的混合物，其中所述混合物包含形式II。

6. 如权利要求5所述的混合物,其中形式II具有满足以下条件的X射线粉末衍射图:具有9.20、9.96、11.88、22.33和22.59的 2θ 角处的特征峰。

7. 如权利要求5所述的混合物,其中形式II具有满足以下条件的X射线粉末衍射图:具有7.98、9.20、9.96、11.88、15.99、18.49、21.23、22.33、22.59、26.73的 2θ 角处的特征峰。

8. 如权利要求5所述的混合物,其中形式II的特征在于:

- a. 差示扫描量热法 (DSC) 曲线示出具有峰温度为157°C的吸热峰;
- b. 差示扫描量热法 (DSC) 曲线示出具有起始温度为156°C的吸热峰;
- c. 差示扫描量热法 (DSC) 曲线示出具有熔融焓为112J/g的吸热峰;和/或
- d. TG-FTIR热分析图示出在大于210°C的温度开始分解。

9. 如权利要求4所述的混合物,其中所述混合物包含水合物形式。

10. 如权利要求9所述的混合物,其中所述水合物形式具有满足以下条件的X射线粉末衍射图:具有5.34、7.48、10.68、16.05和21.79的 2θ 角处的特征峰。

11. 如权利要求9所述的混合物,其中所述水合物形式具有满足以下条件的X射线粉末衍射图:具有5.34、7.48、10.68、16.05、21.79、22.99、23.19、24.95、26.95和27.63的 2θ 角处的特征峰。

12. 如权利要求9所述的混合物,其中所述水合物形式的特征在于:

a. 差示扫描量热法 (DSC) 曲线示出具有峰温度为139.5°C的吸热峰,其中所述DSC在密封盘中测量;

b. 差示扫描量热法 (DSC) 曲线示出具有起始温度为139°C的吸热峰,其中所述DSC在密封盘中测量;

c. 差示扫描量热法 (DSC) 曲线示出具有熔融焓为115J/g的吸热峰,其中所述DSC在密封盘中测量;

d. 差示扫描量热法 (DSC) 曲线示出具有峰温度为160°C的吸热峰,其中所述DSC在敞口盘中测量;

e. 差示扫描量热法 (DSC) 曲线示出具有起始温度为159°C的吸热峰,其中所述DSC在敞口盘中测量;

f. 差示扫描量热法 (DSC) 曲线示出具有熔融焓为98J/g的吸热峰,其中所述DSC在敞口盘中测量;和/或

g. TG-FTIR热分析图示出在大于190°C的温度开始分解。

13. 如权利要求4所述的混合物,其中所述混合物包含含有1,4-二噁烷、四氢呋喃或乙酸乙酯的溶剂化物,并且其中所述溶剂化物是:

a. 具有满足以下条件的X射线粉末衍射图的形式S5:具有5.42、7.50、10.82和16.91的 2θ 角处的特征峰,

b. 具有满足以下条件的X射线粉末衍射图的形式S8:具有4.7、5.00、9.66和23.97的 2θ 角处的特征峰;或

c. 具有满足以下条件的X射线粉末衍射图的形式S1:具有5.34、7.48、10.68、16.07和21.83的 2θ 角处的特征峰。

14. 如权利要求13所述的混合物,其中所述含有1,4-二噁烷、四氢呋喃或乙酸乙酯的溶剂化物是:

a. 具有满足以下条件的X射线粉末衍射图的形式S5: 具有5.42、7.50、10.06、10.82和16.91的 2θ 角处的特征峰;

b. 具有满足以下条件的X射线粉末衍射图的形式S8: 具有4.7、5.00、5.38、6.26、9.66和23.97的 2θ 角处的特征峰, 或

c. 具有满足以下条件的X射线粉末衍射图的形式S1: 具有5.34、7.48、10.68、16.07和21.83的 2θ 角处的特征峰。

15. 如权利要求13所述的混合物, 其中所述含有1,4-二噁烷、四氢呋喃或乙酸乙酯的溶剂化物是:

a. 具有满足以下条件的X射线粉末衍射图的形式S5: 具有5.42、7.50、10.06、10.82、12.80、16.91、21.55、23.13、24.83、26.81和27.77的 2θ 角处的特征峰,

b. 具有满足以下条件的X射线粉末衍射图的形式S8: 具有4.7、5.00、5.38、6.26、9.66、15.93、21.05、23.97和24.69的 2θ 角处的特征峰, 或

c. 具有满足以下条件的X射线粉末衍射图的形式S1: 具有5.34、7.48、10.10、10.68、12.90、16.07、21.83、23.09、24.91和26.93的 2θ 角处的特征峰。

16. 如权利要求13所述的结晶形式, 其特征在于:

a. TG-FTIR热分析图示出在大于180°C的温度开始分解; 或者

b. TG-FTIR热分析图示出在大于200°C的温度开始分解。

17. 如权利要求4所述的混合物, 其中所述混合物是至少25重量%的结晶形式I。

18. 如权利要求4所述的混合物, 其中所述混合物是至少50重量%的结晶形式I。

19. 如权利要求4所述的混合物, 其中所述混合物是至少75重量%的结晶形式I。

20. 一种组合物, 其包含如权利要求1所述的结晶形式或如权利要求4所述的混合物。

21. 如权利要求20所述的组合物, 其包含一种或多种杀真菌载体。

22. 如权利要求20所述的组合物, 其包含至少一种另外的杀真菌剂。

23. 如权利要求22所述的组合物, 其中所述另外的杀真菌剂是甾醇生物合成抑制剂、琥珀酸脱氢酶抑制剂、嗜球果伞素杀真菌剂和/或杀真菌多位点抑制剂。

24. 如权利要求23所述的组合物, 其中:

a. 该甾醇生物合成抑制剂选自下组, 该组由以下组成: 丙硫菌唑、氟环唑、环唑醇、腈菌唑、咪唑啉、叶菌唑、苯醚甲环唑、戊唑醇、氟醚唑、腈苯唑、丙环唑、氟唑啉、氟硅唑、粉唑醇、和丁苯吗啉;

b. 该琥珀酸脱氢酶抑制剂选自下组, 该组由以下组成: 氟唑菌酰胺、苯并烯氟菌唑、吡唑啉胺、吡唑啉胺、联苯吡啉胺、啉酰胺、氟唑菌苯胺、和氟吡啉酰胺;

c. 该嗜球果伞素杀真菌剂选自下组, 该组由以下组成: 唑菌胺酯、氟唑菌酯、唑菌酯、肟菌酯、啉菌酯、啉氧菌酯、和醚菌酯; 和/或

d. 该杀真菌多位点抑制剂选自下组, 该组由以下组成: 百菌清、代森锰锌、灭菌丹、和克菌丹。

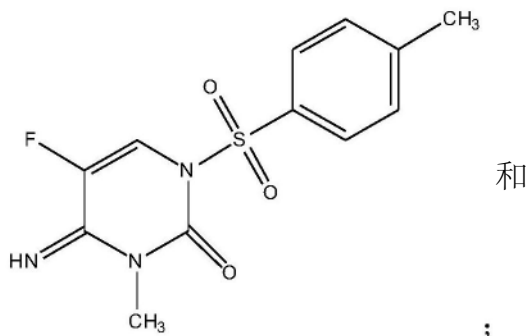
25. 如权利要求20所述的组合物, 其中:

该组合物是固体组合物。

26. 如权利要求20所述的组合物, 其中该组合物进一步包含至少一种赋形剂。

27. 一种用于控制真菌对植物侵袭的方法, 该方法包括:

a. i) 获得如权利要求1至3中任一项所述的具有以下结构的化合物的结晶形式



ii) 将该结晶形式施加于真菌的场所、施加于其中要预防侵染的场所和/或施加于该植物上,以便由此控制真菌对该植物的侵袭;或者

b. 将如权利要求1至3中任一项所述的结晶形式、如权利要求4至19中任一项所述的混合物或如权利要求20至26中任一项所述的组合物施加于真菌的场所、施加于其中要预防侵染的场所和/或施加于该植物上,以便由此控制真菌对该植物的侵袭。

28. 一种用于控制真菌对植物侵袭的方法,该方法包括:将协同杀真菌混合物施加于真菌的场所、施加于其中要预防侵染的场所和/或施加于该植物上,该混合物包含:

i) 杀真菌有效量的如权利要求1至3中任一项所述的结晶形式、如权利要求4至19中任一项所述的混合物或如权利要求20至26中任一项所述的组合物;和

ii) 至少一种另外的杀真菌剂,
以便由此控制真菌对该植物的侵袭。

29. 一种用于控制真菌对根和/或种子和/或植物侵袭的方法,该方法包括:

i) 获得如权利要求1至3中任一项所述的结晶形式或如权利要求4至19中任一项所述的混合物,

ii) 制备该结晶形式或该混合物的溶液,和

iii) 将该溶液施加于该植物的根、种子或叶上,施加于其中要预防侵染的场所和/或施加于该植物上,以便由此控制真菌对这些根和/或种子和/或植物的侵袭。

30. 一种用于控制真菌对植物侵袭的方法,该方法包括:

i) 获得如权利要求20至26中任一项所述的组合物;和

ii) 将该组合物施加于真菌的场所、或施加于其中要预防侵染的场所和/或施加于该植物上,以便由此控制真菌对该植物的侵袭。

31. 一种用于控制真菌对根和/或种子和/或植物侵袭的方法,该方法包括:

i) 获得如权利要求20至26中任一项所述的组合物;和

ii) 将该组合物施加于植物的根、种子或叶上,施加于其中要预防侵染的场所和/或施加于该植物上,以便由此控制真菌对这些根和/或种子和/或植物的侵袭。

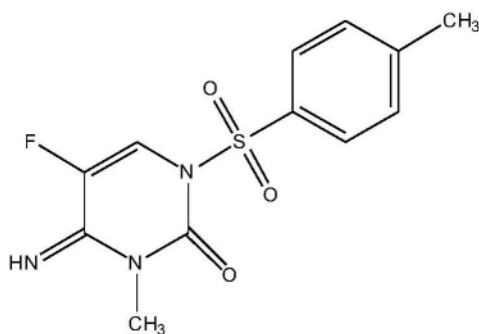
32. 一种用于控制真菌对植物和/或根和/或种子侵袭的方法,该方法包括:

i) 获得如权利要求20至26中任一项所述的组合物;和

ii) 将该组合物施加于植物的根、种子或叶上,用于控制各种真菌,而不损害这些植物的商业价值。

33. 一种用于制备如权利要求1所述的结晶无水多晶型物形式的方法,该方法包括:

i) 提供具有以下结构的化合物:



在有机溶剂中以制备溶液；和

ii) 从步骤i) 的溶液中过滤沉淀的固体。

34. 如权利要求33所述的方法, 其中该有机溶剂是甲苯、异丙醇、四氢呋喃、甲基叔丁基醚、环戊基甲基醚、甲基四氢呋喃和/或碳酸二乙酯。

35. 如权利要求33所述的方法, 其中该有机溶剂是甲苯、异丙醇、四氢呋喃或甲基叔丁基醚。

36. 如权利要求33所述的方法, 该方法进一步包括将水与有机溶剂混合。

37. 如权利要求33所述的方法, 该方法包括:

a. (i) 提供在甲苯或叔丁基醚中的该化合物; 和 (ii) 从步骤i) 的溶液中过滤沉淀的固体, 其中通过悬浮结晶形成结晶多晶型物;

b. (i) 提供在甲苯中的该化合物; 和 (ii) 从步骤i) 的溶液中过滤沉淀的固体, 其中通过冷却结晶形成结晶多晶型物;

c. (i) 提供在甲基四氢呋喃和碳酸二乙酯中的该化合物; 和 (ii) 从步骤i) 的溶液中过滤沉淀的固体, 其中通过冷却结晶形成结晶多晶型物;

d. (i) 提供在四氢呋喃中的该化合物; 和 (ii) 从步骤i) 的溶液中过滤沉淀的固体, 其中通过蒸发结晶形成结晶多晶型物; 或者

e. (i) 提供在环戊基甲基醚中的该化合物; 和 (ii) 从步骤i) 的溶液中过滤沉淀的固体, 其中通过蒸发结晶形成结晶多晶型物。

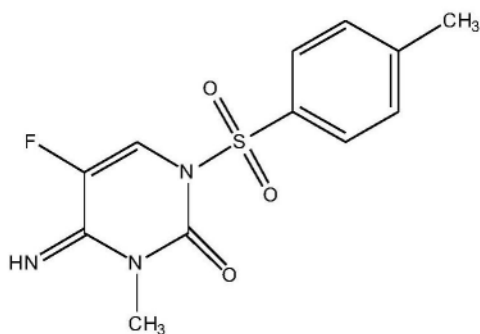
38. 如权利要求33至37中任一项所述的方法, 其中该溶液在室温或在温度50℃至60℃的范围内制备和/或其中:

a. 将步骤i) 中的溶液在室温下搅拌0.5-24小时, 然后进行步骤ii); b. 将步骤i) 中的溶液在室温下搅拌1-15天, 然后进行步骤ii); 或者

c. 将步骤i) 中的溶液在室温下搅拌11天, 然后进行步骤ii)。

39. 一种用于制备如权利要求5至8中任一项所述的混合物的方法, 该方法包括:

a) 提供具有以下结构的化合物的溶液:



在有机溶剂中;和

b) 从步骤a) 的溶液中过滤沉淀的固体。

40. 如权利要求39所述的方法,该方法包括:

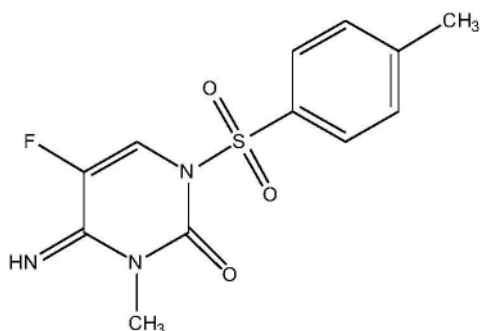
a) 提供在甲基四氢呋喃和异丙醇中的该化合物;和

b) 从步骤a) 的溶液中过滤沉淀的固体,

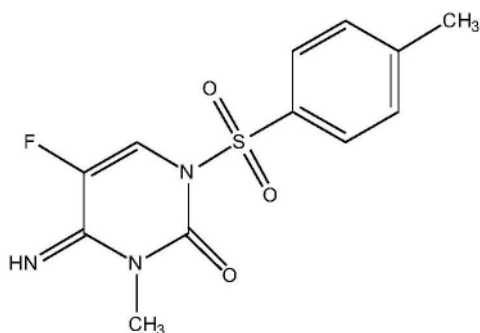
其中该结晶多晶型物通过蒸发结晶形成。

41. 如权利要求39所述的方法,其中该溶液在50℃制备。

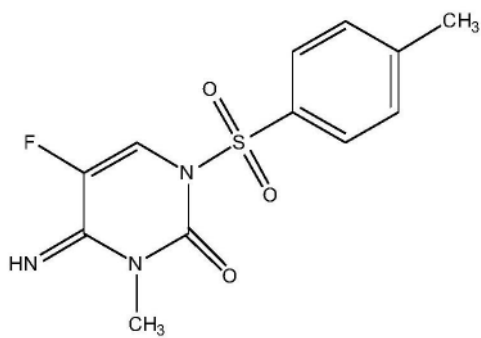
42. 如权利要求1至3中任一项所述的结晶形式,其中该结晶形式通过在适当的溶剂中冷却结晶具有以下结构的化合物制备:



43. 如权利要求1至3中任一项所述的结晶形式,其中该结晶形式通过在适当的溶剂中蒸发结晶具有以下结构的化合物制备:



44. 如权利要求1至3中任一项所述的结晶形式,其中该结晶形式通过在适当的溶剂中悬浮结晶具有以下结构的化合物制备:



45. 一种制造杀真菌组合物的方法,该方法包括:

- a. 获得如权利要求1至3中任一项所述的结晶形式或如权利要求4至19中任一项所述的混合物,并将该结晶与赋形剂结合,以便由此制造该杀真菌组合物;或者
- b. 获得如权利要求1至3中任一项所述的结晶形式或如权利要求4至19中任一项所述的混合物,并将该结晶形式与辅助剂结合,以便由此制造该杀真菌组合物。

5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2-酮 的多晶型物

[0001] 本申请要求于2017年7月17日提交的美国临时申请号62/533,509的优先权,将其内容通过引用而特此明确并入。

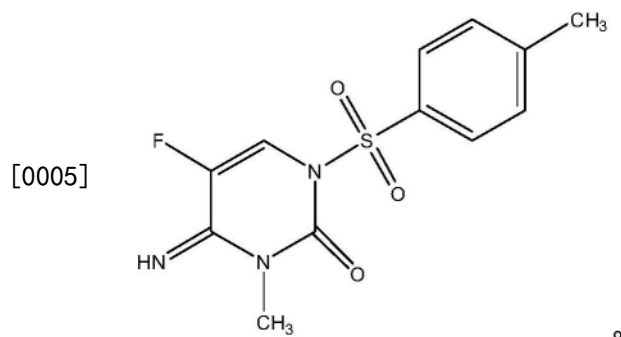
[0002] 贯穿本申请,引用了不同的出版物。这些文件的披露内容通过引用以其全文特此并入本申请中,以便更全面地描述本发明所属领域的现状。

背景技术

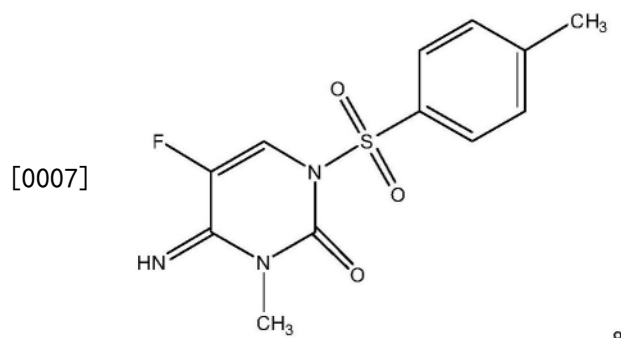
[0003] 杀真菌剂是天然或合成来源的化合物,它们起到保护植物免受由真菌引起的损害的作用。目前的农业方法很大程度上依赖于杀真菌剂的使用。实际上,一些作物在不使用杀真菌剂的情况不能有效地生长。使用杀真菌剂允许栽培者增加作物的产量和质量并且因此增加该作物的价值。在大部分情况下,作物价值的增加至少相当于使用杀真菌剂成本的三倍。5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮是杀真菌剂,其提供了经济上重要的作物中的多种病原体的控制,这些病原体包括但不限于小麦中叶斑病的病原菌(小麦壳针孢(*Septoria tritici*) (SEPTTR))以及由子囊菌纲和担子菌纲的真菌引起的疾病。

发明内容

[0004] 本发明提供了具有以下结构的化合物的结晶形式:



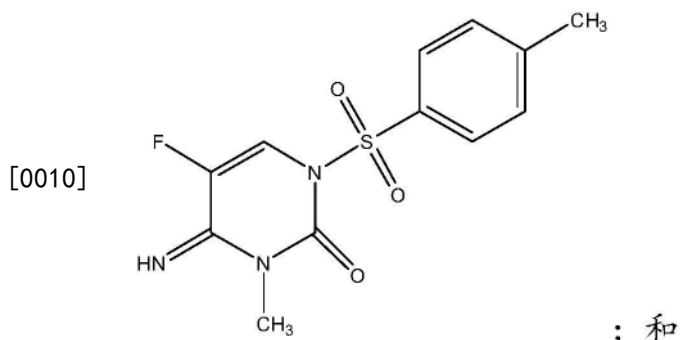
[0006] 本发明还提供一种杀真菌组合物,该杀真菌组合物包含具有以下结构的化合物的溶液:



[0008] 本发明进一步提供了一种用于控制真菌对根和/或种子和/或植物侵袭的方法,该

方法包括：

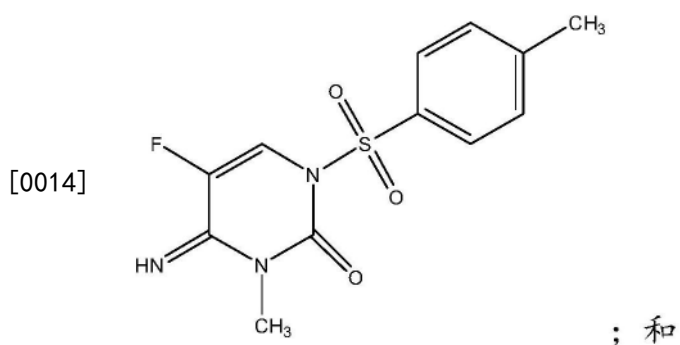
[0009] i) 获得具有以下结构的化合物的溶液：



[0011] ii) 将该溶液施加于该植物的根、种子或叶上，施加于其中要预防侵染的场所和/或施加于该植物上，以便由此控制真菌对这些根和/或种子和/或植物的侵袭。

[0012] 本发明又进一步提供了一种用于控制真菌对植物侵袭的方法，该方法包括：

[0013] i) 获得具有以下结构的化合物的结晶形式：



[0015] ii) 将该结晶形式施加于真菌的场所、施加于其中要预防侵染的场所和/或施加于该植物上，以便由此控制真菌对该植物的侵袭。

附图说明

[0016] 图1:形式I的X射线粉末衍射光谱。

[0017] 图2:形式I的TG-FTIR。

[0018] 图3:形式I的差示扫描量热法 (DSC) 热分析图。

[0019] 图4:形式II的X射线粉末衍射光谱。

[0020] 图5:形式II的TG-FTIR。

[0021] 图6:形式II的差示扫描量热法 (DSC) 热分析图。

[0022] 图7:水合物的X射线粉末衍射光谱。

[0023] 图8:水合物的TG-FTIR。

[0024] 图9:水合物的差示扫描量热法 (DSC) 热分析图 (密闭盘)。

[0025] 图10:水合物的差示扫描量热法 (DSC) 热分析图 (敞口盘)。

[0026] 图11:溶剂化物S5的X射线粉末衍射光谱。

[0027] 图12:溶剂化物S5的TG-FTIR热分析图。

[0028] 图13:溶剂化物S8的X射线粉末衍射光谱。

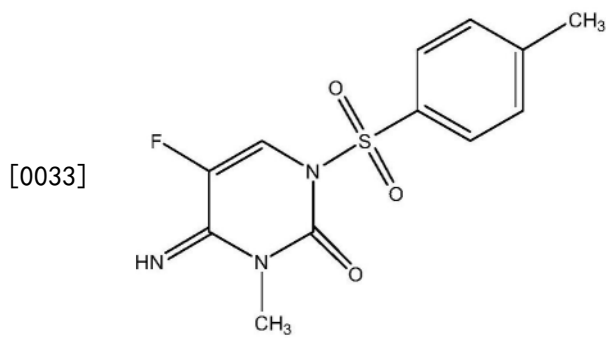
[0029] 图14:溶剂化物S8的TG-FTIR热分析图。

[0030] 图15:溶剂化物S1的X射线粉末衍射光谱。

[0031] 图16:溶剂化物S1的TG-FTIR热分析图。

具体实施方式

[0032] 本发明涉及5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮的结晶形式,该结晶形式具有以下结构:



[0034] 在一个实施例中,5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮的无水结晶形式。

[0035] 在一个实施例中,5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮的多晶型物。

[0036] 在一个实施例中,5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮的水合物。

[0037] 在一个实施例中,5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮的溶剂化物。

[0038] 在一个实施例中,其中该溶剂化物含有1,4-二噁烷。

[0039] 在一个实施例中,其中该溶剂化物含有四氢呋喃。

[0040] 在一个实施例中,其中该溶剂化物含有乙酸乙酯。

[0041] 在一个实施例中,5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮的假多晶型物。

[0042] 这些多晶型物、溶剂化物和水合物形式展现了如通过其X射线衍射图、差示扫描量热法(DSC)热分析图和FTIR热分析图所描绘的独特的光谱特征。

[0043] 在一个实施例中,本发明提供了命名为“形式I”的结晶多晶形式。形式I展现了如图1所示的X射线粉末衍射图,该X射线粉末衍射图具有在9.08、10.98、14.05、17.51、18.75、21.63、23.33、24.70、24.83、25.37、26.51和29.23的 2θ 角处的特征峰。在一个实施例中,该形式I的粉末X射线衍射图包含在14.05、17.51、18.75、21.63和26.51的 2θ 角处的特征峰。在一个实施例中,该形式I的粉末X射线衍射图包含在14.05、17.51、18.75和21.63的 2θ 角处的特征峰。

[0044] 形式I还展现了如图2所示的TG-FTIR热分析图,该TG-FTIR热分析图的特征在于在大于210°C的温度开始分解。

[0045] 形式I还展现了如图3所示的差示扫描量热法(DSC)热分析图,该差示扫描量热法(DSC)热分析图特征在于具有峰温度为约160°C的主要吸热峰、具有起始温度为约159°C的主要吸热峰、和具有熔融焓为约110J/g的主要吸热峰。

[0046] 在一个实施例中,本发明提供了命名为“形式II”的结晶多晶形式。形式II展现了如图4所示的X射线粉末衍射图,该X射线粉末衍射图具有在7.98、9.20、9.96、11.88、15.99、18.49、21.23、22.33、22.59、26.73的 2θ 角处的特征峰。在一个实施例中,该形式II的粉末X射线衍射图包含在9.20、9.96、11.88、22.33和22.59的 2θ 角处的特征峰。在一个实施例中,该形式II的粉末X射线衍射图包含在9.20、11.88、22.33和22.59的 2θ 角处的特征峰。

[0047] 形式II还展现了如图5所示的TG-FTIR热分析图,该TG-FTIR热分析图的特征在于在大于210°C的温度开始分解。

[0048] 形式II还展现了如图6所示的差示扫描量热法(DSC)热分析图,该差示扫描量热法(DSC)热分析图特征在于具有峰温度为约157°C的主要吸热峰、具有起始温度为约156°C的主要吸热峰、和具有熔融焓为约112J/g的主要吸热峰。

[0049] 在一个实施例中,本发明提供了命名为“水合物”的结晶水合物形式。水合物展现了如图7所示的X射线粉末衍射图,该X射线粉末衍射图具有在 2θ 为5.34、7.48、10.68、16.05、21.79、22.99、23.19、24.95、26.95、27.63处的特征峰。在一个实施例中,该水合物的粉末X射线衍射图包含在5.34、7.48、10.68、16.05和21.79的 2θ 角处的特征峰。在一个实施例中,该水合物的粉末X射线衍射图包含在5.34、7.48、10.68和16.05的 2θ 角处的特征峰。

[0050] 水合物还展现了如图8所示的TG-FTIR热分析图,该TG-FTIR热分析图的特征在于在大于190°C的温度开始分解。

[0051] 水合物还展现了如图9所示的差示扫描量热法(DSC)热分析图,该差示扫描量热法(DSC)热分析图特征在于具有峰温度为约139.5°C的主要吸热峰、具有起始温度为约139°C的主要吸热峰、和具有熔融焓为约115J/g的主要吸热峰,其中该DSC在密封盘中测量。

[0052] 水合物还展现了如图10所示的差示扫描量热法(DSC)热分析图,该差示扫描量热法(DSC)热分析图特征在于具有峰温度为约160°C的主要吸热峰、具有起始温度为约159°C的主要吸热峰、和具有熔融焓为约98J/g的主要吸热峰,其中该DSC在敞口盘中测量。

[0053] 在一个实施例中,本发明提供了命名为“形式S5”的结晶溶剂化物形式。形式S5展现了如图11所示的X射线粉末衍射图,该X射线粉末衍射图具有在 2θ 为5.42、7.50、10.06、10.82、12.80、16.91、21.55、23.13、24.83、26.81、27.77处的特征峰。在一个实施例中,该形式S5的粉末X射线衍射图包含在5.42、7.50、10.06、10.82和16.91的 2θ 角处的特征峰。在一个实施例中,该形式S5的粉末X射线衍射图包含在5.42、7.50、10.82和16.91的 2θ 角处的特征峰。

[0054] 形式S5还展现了如图12所示的TG-FTIR热分析图,该TG-FTIR热分析图的特征在于在大于180°C的温度开始分解。

[0055] 在一个实施例中,本发明提供了命名为“形式S8”的结晶溶剂化物形式。形式S8展现了如图13所示的X射线粉末衍射图,该X射线粉末衍射图具有在 2θ 为4.7、5.00、5.38、6.26、9.66、15.93、21.05、23.97、24.69处的特征峰。在一个实施例中,该形式S8的粉末X射线衍射图包含在4.7、5.00、5.38、6.26、9.66和23.97的 2θ 角处的特征峰。在一个实施例中,该形式S8的粉末X射线衍射图包含在4.7、5.00、9.66和23.97的 2θ 角处的特征峰。

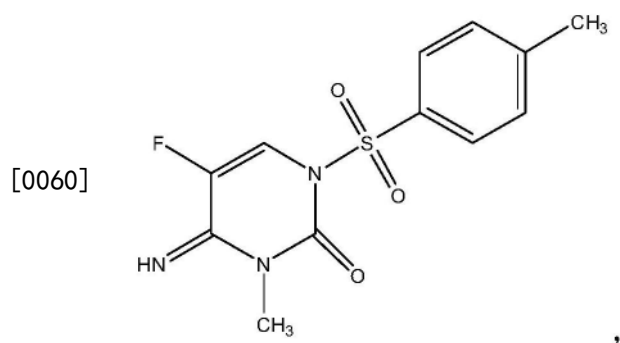
[0056] 形式S8还展现了如图14所示的TG-FTIR热分析图,该TG-FTIR热分析图的特征在于在大于180°C的温度开始分解。

[0057] 在一个实施例中,本发明提供了命名为“形式S1”的结晶溶剂化物形式。形式S1展

现了如图15所示的X射线粉末衍射图,该X射线粉末衍射图具有在 2θ 为5.34、7.48、10.10、10.68、12.90、16.07、21.83、23.09、24.91、26.93处的特征峰。在一个实施例中,该形式S1的粉末X射线衍射图包含在5.34、7.48和10.68的 2θ 角处的特征峰。在一个实施例中,该形式S1的粉末X射线衍射图包含在5.34、7.48、10.68和21.83的 2θ 角处的特征峰。在一个实施例中,该形式S1的粉末X射线衍射图包含在5.34、7.48、10.68、16.07和21.83的 2θ 角处的特征峰。

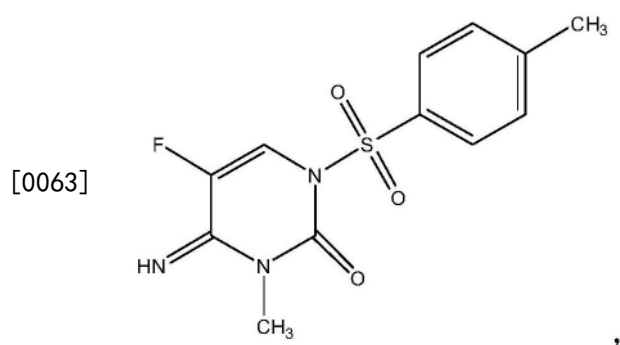
[0058] 形式S1还展现了如图16所示的TG-FTIR热分析图,该TG-FTIR热分析图的特征在于在大于 200°C 的温度开始分解。

[0059] 在一些实施例中,具有以下结构的化合物的结晶形式的混合物:



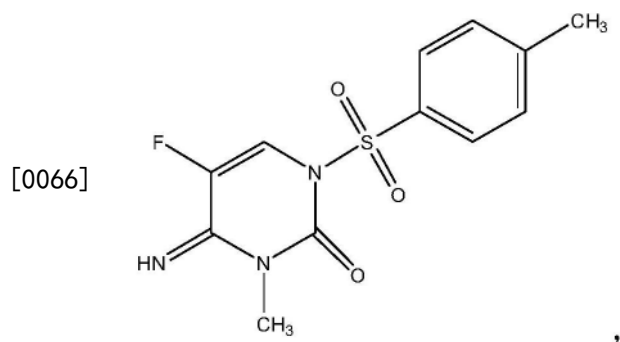
[0061] 该混合物是本发明的一种或多种结晶形式的混合物。

[0062] 在一些实施例中,具有以下结构的化合物的结晶形式的混合物:



[0064] 该混合物是本发明的一种或多种无水结晶形式的混合物。

[0065] 在一些实施例中,具有以下结构的化合物的结晶形式的混合物:



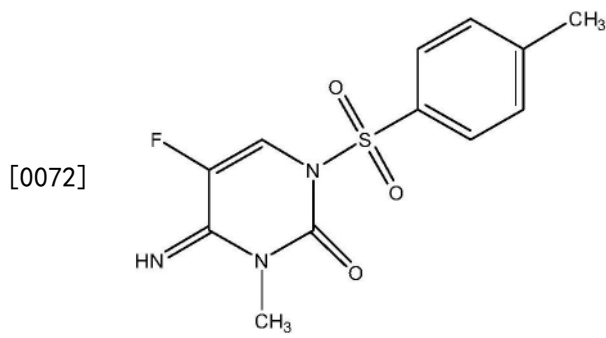
[0067] 该混合物是结晶形式I和结晶形式II的混合物。

[0068] 在一些实施例中,该混合物是至少25%的结晶形式I。

[0069] 在一些实施例中,该混合物是至少50%的结晶形式I。

[0070] 在一些实施例中,该混合物是至少75%的结晶形式I。

[0071] 在一些实施例中,具有以下结构的化合物的结晶形式的混合物:



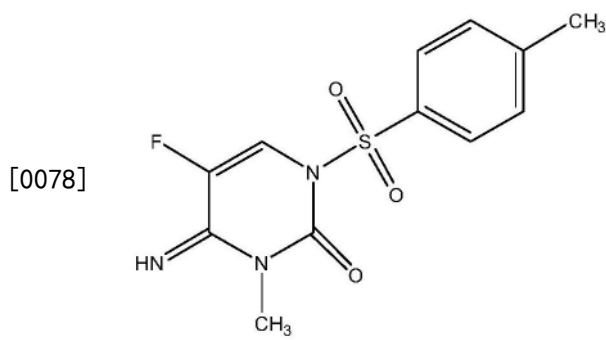
[0073] 该混合物是结晶形式I和结晶水合物形式的混合物。

[0074] 在一些实施例中,该混合物是至少25%的结晶形式I。

[0075] 在一些实施例中,该混合物是至少50%的结晶形式I。

[0076] 在一些实施例中,该混合物是至少75%的结晶形式I。

[0077] 在一些实施例中,具有以下结构的化合物的结晶形式的混合物:



[0079] 该混合物是结晶形式II和结晶水合物形式的混合物。

[0080] 在一些实施例中,该混合物是至少25%的结晶形式II。

[0081] 在一些实施例中,该混合物是至少50%的结晶形式II。

[0082] 在一些实施例中,该混合物是至少75%的结晶形式II。

[0083] 在一些实施例中,杀真菌混合物包含本发明的一种或多种结晶形式。

[0084] 在一些实施例中,杀真菌混合物包含本发明的结晶多晶型物、溶剂化物或水合物。

[0085] 在一些实施例中,提供一种杀真菌混合物,该杀真菌混合物包括杀真菌有效量的本发明的多晶型物、溶剂化物、或水合物。

[0086] 在一些实施例中,杀真菌混合物包含本发明的结晶多晶型物、溶剂化物或水合物和一种或多种杀真菌载体。

[0087] 在一些实施例中,本发明的结晶多晶型物、溶剂化物或水合物与至少一种另外的杀真菌剂混合。

[0088] 在一些实施例中,本发明的结晶多晶型物、溶剂化物或水合物与至少一种赋形剂混合。

[0089] 在一些实施例中,本发明的杀真菌混合物进一步包含至少一种另外的杀真菌剂。

[0090] 在一些实施例中,本发明的混合物或杀真菌混合物是罐混合物。

[0091] 在一些实施例中,本发明的混合物或杀真菌混合物的组分分别施加。

[0092] 在一些实施例中,本发明的混合物或杀真菌混合物的组分同时施加。

- [0093] 在一些实施例中,本发明的混合物或杀真菌混合物的组分作为单一组合物一起施加。
- [0094] 在一些实施例中,本发明的混合物或杀真菌混合物的组分以分开的组合物施加。
- [0095] 在一些实施例中,该罐混合物包含本发明的一种或多种结晶形式和至少一种其他杀有害生物化合物。
- [0096] 在一些实施例中,该罐混合物进一步包含至少一种赋形剂。
- [0097] 在一些实施例中,本发明的混合物或杀真菌混合物是固体混合物。
- [0098] 在一些实施例中,本发明的混合物或杀真菌混合物是液体混合物。
- [0099] 在一些实施例中,本发明的杀真菌混合物进一步包含至少一种另外的杀真菌剂。
- [0100] 在一些实施例中,组合物包含本发明的结晶多晶型物、溶剂化物或水合物。
- [0101] 在一些实施例中,杀真菌组合物包含本发明的结晶多晶型物、溶剂化物或水合物。
- [0102] 在一些实施例中,组合物包含本发明的混合物。
- [0103] 在一些实施例中,杀真菌组合物包含本发明的混合物。
- [0104] 在一些实施例中,提供一种杀真菌组合物,该杀真菌组合物包括杀真菌有效量的本发明的多晶型物、溶剂化物、水合物、或混合物。
- [0105] 在一些实施例中,杀真菌混合物包含本发明的结晶多晶型物、溶剂化物、水合物或混合物和一种或多种的杀真菌载体。
- [0106] 在一些实施例中,该组合物或杀真菌组合物进一步包含至少一种赋形剂。
- [0107] 在一些实施例中,该组合物或杀真菌组合物进一步包含至少一种用于制备罐混合物的赋形剂。
- [0108] 在一些实施例中,本发明的组合物或杀真菌组合物是固体组合物。
- [0109] 在一些实施例中,本发明的组合物或杀真菌组合物是液体组合物。
- [0110] 在一些实施例中,本发明的杀真菌组合物进一步包含至少一种另外的杀真菌剂。
- [0111] 在一些实施例中,其中该至少一种另外的杀真菌剂是杀真菌甾醇生物合成抑制剂。
- [0112] 在一些实施例中,其中该甾醇生物合成抑制剂选自下组,该组由以下组成:丙硫菌唑、氟环唑、环唑醇、腈菌唑、咪唑啉、叶菌唑、苯醚甲环唑、戊唑醇、氟醚唑、腈苯唑、丙环唑、氟唑啉、氟硅唑、粉唑醇、和丁苯吗啉。
- [0113] 在一些实施例中,其中该甾醇生物合成抑制剂选自下组,该组由以下组成:氟环唑、环唑醇、腈菌唑、叶菌唑、丙环唑、丙硫菌唑、氟唑啉、粉唑醇、和苯醚甲环唑。
- [0114] 在一些实施例中,其中该至少一种另外的杀真菌剂是琥珀酸脱氢酶抑制剂。
- [0115] 在一些实施例中,其中该琥珀酸脱氢酶抑制剂选自下组,该组由以下组成:氟唑菌酰胺、苯并烯氟菌唑、吡唑菌胺 (penthiopyrad)、吡唑萘菌胺 (isopyrazam)、联苯吡菌胺、啉酰菌胺 (boscalid)、氟唑菌苯胺、和氟吡菌酰胺。
- [0116] 在一些实施例中,其中该琥珀酸脱氢酶抑制剂选自下组,该组由以下组成:氟唑菌酰胺、苯并烯氟菌唑、吡唑菌胺、吡唑萘菌胺、啉酰菌胺、和氟吡菌酰胺。
- [0117] 在一些实施例中,其中该至少一种另外的杀真菌剂是嗜球果伞素杀真菌剂。
- [0118] 在一些实施例中,其中该嗜球果伞素杀真菌剂选自下组,该组由以下组成:唑菌胺酯、氟唑菌酯、唑菌酯、肟菌酯、啉氧菌酯、和醚菌酯。

[0119] 在一些实施例中,其中该至少一种另外的杀真菌剂是杀真菌多位点抑制剂。

[0120] 在一些实施例中,其中该杀真菌多位点抑制剂选自下组,该组由以下组成:百菌清、代森锰锌、灭菌丹、和克菌丹。

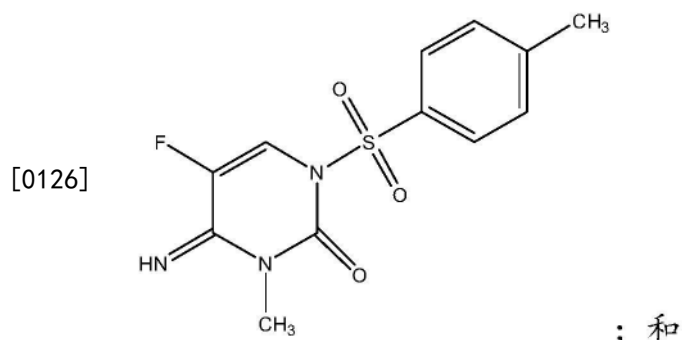
[0121] 在一些实施例中,其中该杀真菌多位点抑制剂是灭菌丹或克菌丹。

[0122] 在一些实施例中,仅本发明的结晶多晶型物、溶剂化物或水合物,或本发明的结晶多晶型物、溶剂化物或水合物与至少一种另外的杀菌剂组合提供了对真菌病原体的控制并且该真菌病原体是以下之一:小麦的叶斑病(禾生球腔菌(*Mycosphaerella graminicola*);无性型:小麦壳针孢(*Septoria tritici*))、麦叶锈病(小麦叶锈菌(*Puccinia triticina*))、条锈(小麦条锈菌(*Puccinia striiformis* f.sp.*tritici*))、苹果黑星病(苹果黑星菌(*Venturia inaequalis*))、玉蜀黍黑粉病(玉蜀黍黑粉菌(*Ustilago maydis*))、葡萄白粉病(葡萄钩丝壳菌(*Uncinula necator*))、大麦云纹病(大麦云纹病菌(*Rhynchosporium secalis*))、稻瘟病(稻瘟病菌(*Magnaporthe grisea*))、大豆锈病(豆薯层锈菌(*Phakopsora pachyrhizi*))、小麦的颖斑枯病(颖枯壳小球腔菌(*Leptosphaeria nodorum*))、小麦白粉病(小麦白粉病菌(*Blumeria graminis* f.sp.*tritici*))、大麦白粉病(大麦白粉病菌(*Blumeria graminis* f.sp.*hordei*))、瓜类白粉病(黄瓜白粉菌(*Erysiphe cichoracearum*))、葫芦炭疽病(瓜小丛壳菌(*Glomerella lagenarium*))、甜菜褐斑病(甜菜褐斑病菌(*Cercospora beticola*))、番茄早疫病(茄链格孢菌(*Alternaria solani*))、和大麦的网斑病(圆核腔菌(*Pyrenophora teres*))。

[0123] 在一些实施例中,该真菌是以下之一:小麦的叶斑病(禾生球腔菌;无性型:小麦壳针孢、麦叶锈病(小麦叶锈菌)、条锈(小麦条锈菌)、苹果黑星病(苹果黑星菌))、玉蜀黍黑粉病(玉蜀黍黑粉菌)、葡萄白粉病(葡萄钩丝壳菌)、大麦云纹病(大麦云纹病菌)、稻瘟病(稻瘟病菌)、大豆锈病(豆薯层锈菌)、小麦的颖斑枯病(颖枯壳小球腔菌)、小麦白粉病(小麦白粉病菌)、大麦白粉病(大麦白粉病菌)、瓜类白粉病(黄瓜白粉菌)、葫芦炭疽病(瓜小丛壳菌)、甜菜褐斑病(甜菜褐斑病菌)、番茄早疫病(茄链格孢菌)、和大麦的网斑病(圆核腔菌)。

[0124] 在一些实施例中,一种用于控制真菌对植物侵袭的方法,该方法包括:

[0125] i) 获得具有以下结构的化合物的结晶形式:



[0127] ii) 将该结晶形式施加于真菌的场所、施加于其中要预防侵染的场所和/或施加于该植物上,以便由此控制真菌对该植物的侵袭。

[0128] 在一些实施例中,一种用于控制真菌对植物侵袭的方法,该方法包括:将本发明的结晶形式、混合物或组合物施加于真菌的场所、施加于其中要预防侵染的场所和/或植物

上,以便由此控制真菌对植物的侵袭。

[0129] 在一些实施例中,一种用于控制真菌对植物侵袭的方法,该方法包括:将协同杀真菌混合物施加于真菌的场所、施加于其中要预防侵染的场所和/或施加于该植物上,该混合物包含:i) 杀真菌有效量的本发明的结晶形式、混合物或组合物;和ii) 至少一种另外的杀真菌剂,以便由此控制真菌对植物的侵袭。

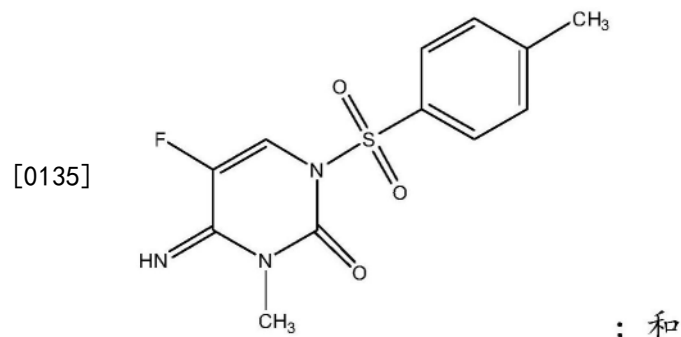
[0130] 在一些实施例中,一种用于控制真菌对根和/或种子和/或植物侵袭的方法,该方法包括将本发明的结晶形式、混合物或组合物施加于植物的根、种子或叶上,施加于其中要预防侵染的场所和/或植物上,以便由此控制真菌对根和/或种子和/或植物的侵袭。

[0131] 在一些实施例中,该方法,其中该混合物是罐混合物。

[0132] 在一些实施例中,该方法,其中该罐混合物进一步包含至少一种赋形剂。

[0133] 本发明还提供了一种用于控制真菌对根和/或种子和/或植物侵袭的方法,该方法包括:

[0134] i) 获得具有以下结构的化合物的溶液:



[0136] ii) 将该溶液施加于该植物的根、种子或叶上,施加于其中要预防侵染的场所和/或施加于该植物上,以便由此控制真菌对这些根和/或种子和/或植物的侵袭。

[0137] 本发明还提供了一种用于控制真菌对根和/或种子和/或植物侵袭的方法,该方法包括:

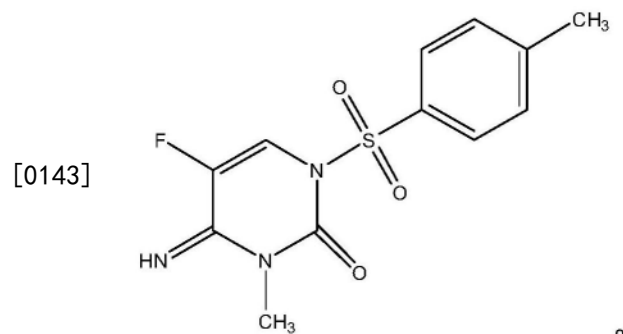
[0138] i) 获得本发明的结晶形式或混合物的溶液;和

[0139] ii) 将该溶液施加于植物的根、种子或叶上,施加于其中要预防侵染的场所和/或施加于植物上,以便由此控制真菌对植物的侵袭。

[0140] 在一些实施例中,该方法,其中该混合物是罐混合物。

[0141] 在一些实施例中,该方法,其中该罐混合物进一步包含至少一种赋形剂。

[0142] 本发明还提供了杀真菌组合物,该杀真菌组合物包含具有以下结构的化合物:

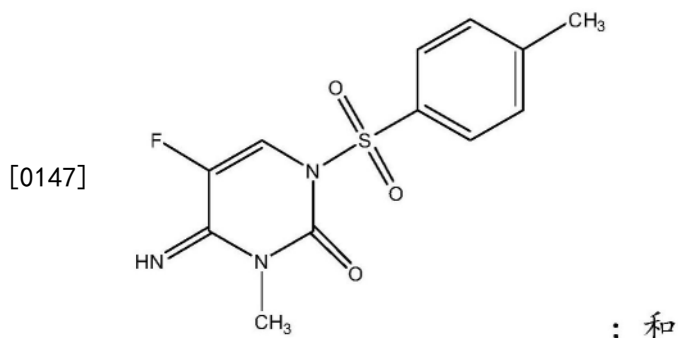


[0144] 本发明还提供了杀真菌组合物,该杀真菌组合物包含本发明的结晶形式或本发明

的混合物。

[0145] 本发明还提供了一种用于控制真菌对植物侵袭的方法,该方法包括:

[0146] i) 获得具有以下结构的化合物的组合物:



[0148] ii) 将该组合物施加于真菌的场所、或施加于其中要预防侵染的场所和/或施加于该植物上,以便由此控制真菌对该植物的侵袭。

[0149] 本发明还提供了一种用于控制真菌对植物侵袭的方法,该方法包括:

[0150] i) 获得本发明的结晶形式或混合物的组合物;和

[0151] ii) 将该组合物施加于真菌的场所、或施加于其中要预防侵染的场所和/或施加于该植物上,以便由此控制真菌对该植物的侵袭。

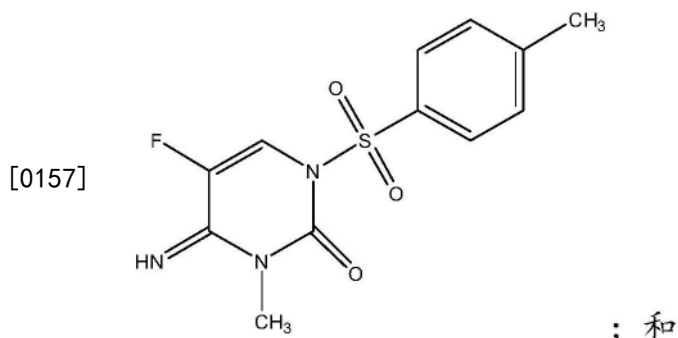
[0152] 本发明还提供了一种用于控制真菌对植物和/或根和/或种子侵袭的方法,该方法包括:

[0153] i) 获得本发明的结晶形式或混合物的组合物;和

[0154] ii) 将该组合物施加于植物的根、种子或叶上,用于控制各种真菌,而不损害这些植物的商业价值。

[0155] 本发明还提供了一种用于控制真菌对根和/或种子和/或植物侵袭的方法,该方法包括:

[0156] i) 获得具有以下结构的化合物的组合物:



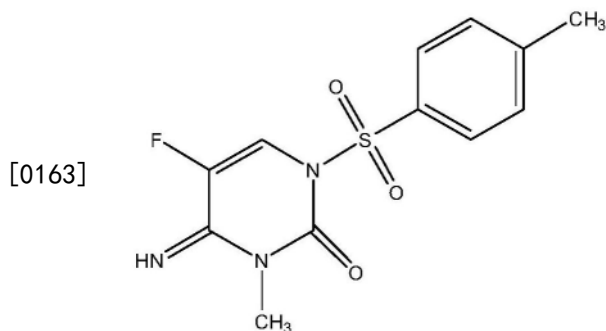
[0158] ii) 将该组合物施加于植物的根、种子或叶上,施加于其中要预防侵染的场所和/或施加于植物上,以便由此控制真菌对植物的侵袭。

[0159] 在另一个方面,本发明提供了用于制备多晶型物形式I和形式II,水合物,和溶剂化物形式S5、S8和S1的方法。

[0160] 在一些实施例中,该方法,其中通过冷却结晶、蒸发结晶或悬浮结晶形成结晶多晶型物、溶剂化物或水合物。

[0161] 在一些实施例中,一种用于制备形式I的结晶多晶型物形式的方法,该方法包括:

[0162] a) 提供具有以下结构的化合物:



[0164] 在有机溶剂中;和

[0165] b) 从步骤a) 的溶液中过滤沉淀的固体。

[0166] 在一些实施例中,该方法,其中该有机溶剂是甲苯、异丙醇、四氢呋喃、甲基叔丁基醚、环戊基甲基醚、甲基四氢呋喃和/或碳酸二乙酯。

[0167] 在一些实施例中,该方法,其中该有机溶剂是甲苯、异丙醇、四氢呋喃、或甲基叔丁基醚。

[0168] 在一些实施例中,该方法进一步包括将水与有机溶剂混合。

[0169] 在一些实施例中,该方法,其中该有机溶剂是异丙醇。

[0170] 在一些实施例中,该方法,其中该异丙醇-水混合物具有0.1或0.3的水活度。

[0171] 在一些实施例中,该方法包括

[0172] a) 提供在甲苯或叔丁基醚中的该化合物;和

[0173] b) 从步骤a) 的溶液中过滤沉淀的固体,

[0174] 其中该结晶多晶型物通过悬浮结晶形成。

[0175] 在一些实施例中,该方法包括

[0176] a) 提供在甲苯中的该化合物;和

[0177] b) 从步骤a) 的溶液中过滤沉淀的固体,

[0178] 其中该结晶多晶型物通过冷却结晶形成。

[0179] 在一些实施例中,该方法包括

[0180] a) 提供在甲基四氢呋喃和碳酸二乙酯中的该化合物;和

[0181] b) 从步骤a) 的溶液中过滤沉淀的固体,

[0182] 其中该结晶多晶型物通过冷却结晶形成。

[0183] 在一些实施例中,该方法包括

[0184] a) 提供在四氢呋喃中的该化合物;和

[0185] b) 从步骤a) 的溶液中过滤沉淀的固体,

[0186] 其中该结晶多晶型物通过蒸发结晶形成。

[0187] 在一些实施例中,该方法包括

[0188] a) 提供在环戊基甲基醚中的该化合物;和

[0189] b) 从步骤a) 的溶液中过滤沉淀的固体,

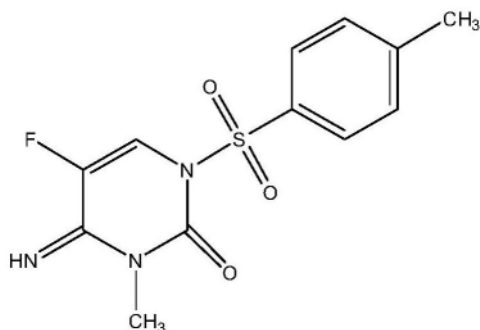
[0190] 其中该结晶多晶型物通过蒸发结晶形成。

[0191] 在一些实施例中,该方法,其中该溶液在室温下制备。

[0192] 在一些实施例中,该方法,其中该溶液在温度约50℃至约60℃的范围内制备。

- [0193] 在一些实施例中,该方法,其中将溶液冷却至在约0℃至约10℃的范围内的温度。
- [0194] 在一些实施例中,该方法,其中将步骤a)中的溶液在室温下搅拌1-15天,然后进行步骤b)。
- [0195] 在一些实施例中,该方法,其中将步骤a)中的溶液在室温下搅拌约11天,然后进行步骤b)。
- [0196] 在一些实施例中,该方法,其中将步骤a)中的溶液在室温下搅拌约2天,然后进行步骤b)。
- [0197] 在一些实施例中,该方法,其中将步骤a)中的溶液在室温下搅拌0.5-24小时,然后进行步骤b)。
- [0198] 在一些实施例中,该方法,其中将步骤a)中的溶液在室温下搅拌2小时,然后进行步骤b)。
- [0199] 在一些实施例中,一种用于制备形式II的结晶多晶型物形式的方法,该方法包括:
- [0200] a) 提供具有以下结构的化合物的溶液:

[0201]



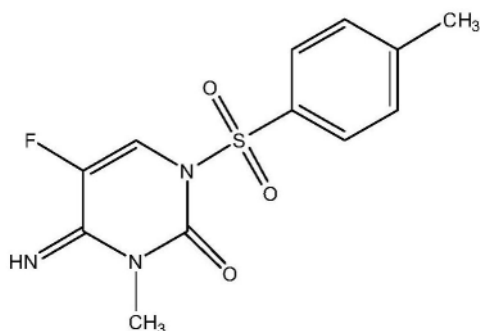
- [0202] 在有机溶剂中;和
- [0203] b) 从步骤a)的溶液中过滤沉淀的固体。
- [0204] 在一些实施例中,该方法,其中该有机溶剂是甲基乙基酮或四氢呋喃。
- [0205] 在一些实施例中,该方法进一步包括将水与有机溶剂混合。
- [0206] 在一些实施例中,该方法,其中该有机溶剂是四氢呋喃。
- [0207] 在一些实施例中,该方法,其中该四氢呋喃-水混合物具有0.1或0.3的水活度。
- [0208] 在一些实施例中,该方法包括
- [0209] a) 提供在甲基乙基酮中的该化合物;和
- [0210] b) 从步骤a)的溶液中过滤沉淀的固体,
- [0211] 其中该结晶多晶型物通过悬浮结晶形成。
- [0212] 在一些实施例中,该方法,其中该溶液在室温下制备。
- [0213] 在一些实施例中,该方法,其中将步骤a)中的溶液在室温下搅拌1-15天,然后进行步骤b)。
- [0214] 在一些实施例中,该方法,其中将步骤a)中的溶液在室温下搅拌约11天,然后进行步骤b)。
- [0215] 在一些实施例中,该方法,其中将步骤a)中的溶液在室温下搅拌约2天,然后进行步骤b)。
- [0216] 在一些实施例中,该方法,其中将步骤a)中的溶液在室温下搅拌0.5-24小时,然后进行步骤b)。

[0217] 在一些实施例中,该方法,其中将步骤a)中的溶液在室温下搅拌2小时,然后进行步骤b)。

[0218] 在一些实施例中,一种用于制备结晶水合物形式的方法,该方法包括:

[0219] a) 提供具有以下结构的化合物的溶液:

[0220]



[0221] 在有机溶剂中;和

[0222] b) 从步骤a)的溶液中过滤沉淀的固体。

[0223] 在一些实施例中,该方法,其中该有机溶剂是乙腈、甲醇、乙酸乙酯、乙醇、丙酮、四氢呋喃、二氯甲烷、甲基四氢呋喃和/或1-丙醇。

[0224] 在一些实施例中,该方法,其中该有机溶剂是乙腈、甲醇、乙酸乙酯、乙醇、丙酮、四氢呋喃或二氯甲烷。

[0225] 在一些实施例中,该方法进一步包括将水与有机溶剂混合。

[0226] 在一些实施例中,该方法,其中将水与甲基四氢呋喃混合。

[0227] 在一些实施例中,该方法,其中该有机溶剂-水混合物是乙腈:水的4:1混合物。

[0228] 在一些实施例中,该方法包括

[0229] a) 提供在乙腈中至少3小时的该化合物;和

[0230] b) 从步骤a)的溶液中过滤沉淀的固体,

[0231] 其中该结晶多晶型物通过冷却结晶形成。

[0232] 在一些实施例中,该方法包括

[0233] a) 提供在甲醇中的该化合物;和

[0234] b) 从步骤a)的溶液中过滤沉淀的固体,

[0235] 其中该结晶多晶型物通过冷却结晶形成。

[0236] 在一些实施例中,该方法包括

[0237] a) 提供在乙醇中至少3天的该化合物;和

[0238] b) 从步骤a)的溶液中过滤沉淀的固体,

[0239] 其中该结晶多晶型物通过冷却结晶形成。

[0240] 在一些实施例中,该方法包括

[0241] a) 提供在乙酸乙酯中至少3周的该化合物;和

[0242] b) 从步骤a)的溶液中过滤沉淀的固体,

[0243] 其中该结晶多晶型物通过冷却结晶形成。

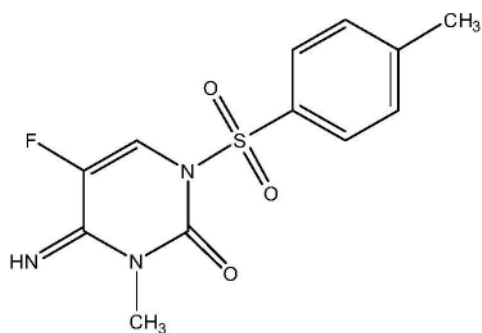
[0244] 在一些实施例中,该方法包括

[0245] a) 提供在甲基四氢呋喃和甲醇中的该化合物;和

[0246] b) 从步骤a)的溶液中过滤沉淀的固体,

- [0247] 其中该结晶多晶型物通过冷却结晶形成。
- [0248] 在一些实施例中,该方法包括
- [0249] a) 提供在甲基四氢呋喃和1-丙醇中的该化合物;和
- [0250] b) 从步骤a)的溶液中过滤沉淀的固体,
- [0251] 其中该结晶多晶型物通过冷却结晶形成。
- [0252] 在一些实施例中,该方法包括
- [0253] a) 提供在与甲基四氢呋喃混合的水中的该化合物;和
- [0254] b) 从步骤a)的溶液中过滤沉淀的固体,
- [0255] 其中该结晶多晶型物通过冷却结晶形成。
- [0256] 在一些实施例中,该方法包括
- [0257] a) 提供在丙酮中的该化合物;和
- [0258] b) 从步骤a)的溶液中过滤沉淀的固体,
- [0259] 其中该结晶多晶型物通过蒸发结晶形成。
- [0260] 在一些实施例中,该方法,其中将步骤a)中的溶液在约25℃搅拌1-15天,然后进行步骤b)。
- [0261] 在一些实施例中,该方法,其中将步骤a)中的溶液在约25℃搅拌11天,然后进行步骤b)。
- [0262] 在一些实施例中,该方法,其中将步骤a)中的溶液在约25℃搅拌2天,然后进行步骤b)。
- [0263] 在一些实施例中,该方法,其中将步骤a)中的溶液在约25℃搅拌0.5-24小时,然后进行步骤b)。
- [0264] 在一些实施例中,该方法,其中将步骤a)中的溶液在约25℃搅拌2小时,然后进行步骤b)。
- [0265] 在一些实施例中,该方法包括
- [0266] a) 提供在二氯甲烷中的该化合物;和
- [0267] b) 从步骤a)的溶液中过滤沉淀的固体,
- [0268] 其中该结晶多晶型物通过蒸发结晶形成。
- [0269] 在一些实施例中,该方法,其中该溶液在约60℃制备。
- [0270] 在一些实施例中,该方法,其中该溶液在约47℃制备。
- [0271] 在一些实施例中,该方法,其中该溶液在约52℃制备。
- [0272] 在一些实施例中,其中将该溶液冷却至约5℃。
- [0273] 在一些实施例中,该方法,其中将步骤a)中的溶液在约25℃搅拌16-20小时,然后进行步骤b)。
- [0274] 在一些实施例中,一种用于制备由形式I的结晶多晶型物形式和结晶水合物形式组成的混合物的方法,该方法包括:
- [0275] a) 提供具有以下结构的化合物的溶液:

[0276]



[0277] 在有机溶剂中;和

[0278] b) 从步骤a) 的溶液中过滤沉淀的固体。

[0279] 在一些实施例中,该方法,其中该有机溶剂是甲基四氢呋喃和/或异丙醇。

[0280] 在一些实施例中,该方法包括

[0281] a) 提供在甲基四氢呋喃和异丙醇中的该化合物;和

[0282] b) 从步骤a) 的溶液中过滤沉淀的固体,

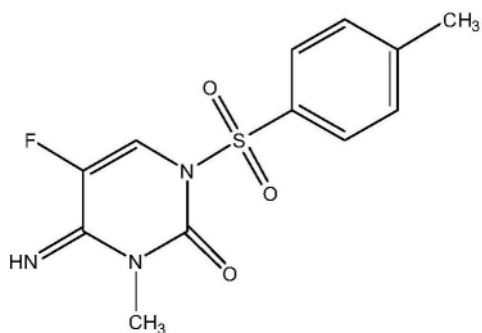
[0283] 其中该结晶多晶型物通过蒸发结晶形成。

[0284] 在一些实施例中,该方法,其中该溶液在约50℃制备。

[0285] 在一些实施例中,一种用于制备结晶溶剂化物形式S5的方法,该方法包括:

[0286] a) 提供具有以下结构的化合物的溶液:

[0287]



[0288] 在1,4二噁烷中;和

[0289] b) 从步骤a) 的溶液中过滤沉淀的固体。

[0290] 在一些实施例中,该方法,其中该溶液在室温下制备。

[0291] 在一些实施例中,该方法,其中将步骤a) 中的溶液在室温下搅拌1-15天,然后进行步骤b)。

[0292] 在一些实施例中,该方法,其中将步骤a) 中的溶液在室温下搅拌约11天,然后进行步骤b)。

[0293] 在一些实施例中,该方法,其中将步骤a) 中的溶液在约25℃搅拌2天,然后进行步骤b)。

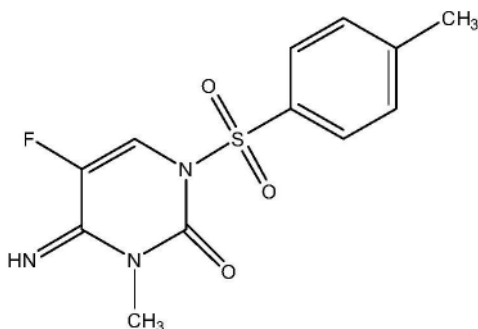
[0294] 在一些实施例中,该方法,其中将步骤a) 中的溶液在约25℃搅拌0.5-24小时,然后进行步骤b)。

[0295] 在一些实施例中,该方法,其中将步骤a) 中的溶液在约25℃搅拌2小时,然后进行步骤b)。

[0296] 在一些实施例中,一种用于制备结晶溶剂化物形式S8的方法,该方法包括:

[0297] a) 提供具有以下结构的化合物的溶液:

[0298]



[0299] 在四氢呋喃中;和

[0300] b) 从步骤a) 的溶液中过滤沉淀的固体;和

[0301] c) 通过蒸发浓缩来自步骤b) 的过滤的母液。

[0302] 在一些实施例中,该方法,其中该溶液在约30℃制备。

[0303] 在一些实施例中,该方法,其中将步骤a) 中的溶液在室温下搅拌1-15天,然后进行步骤b)。

[0304] 在一些实施例中,该方法,其中将步骤a) 中的溶液在室温下搅拌约11天,然后进行步骤b)。

[0305] 在一些实施例中,该方法,其中将步骤a) 中的溶液在约25℃搅拌2天,然后进行步骤b)。

[0306] 在一些实施例中,该方法,其中将步骤a) 中的溶液在约25℃搅拌0.5-24小时,然后进行步骤b)。

[0307] 在一些实施例中,该方法,其中将步骤a) 中的溶液在约25℃搅拌2小时,然后进行步骤b)。

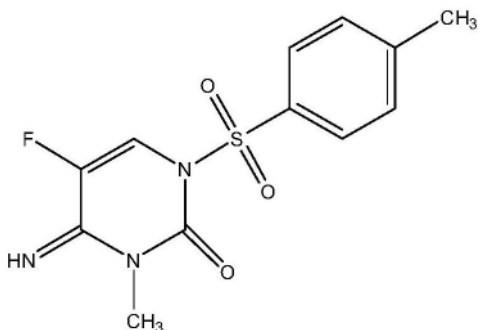
[0308] 在一些实施例中,该方法,其中将步骤a) 中的溶液在室温下搅拌16-36小时,然后进行步骤b)。

[0309] 在一些实施例中,该方法,其中将步骤a) 中的溶液在室温下搅拌约24小时,然后进行步骤b)。

[0310] 在一些实施例中,一种用于制备结晶溶剂化物形式S1的方法,该方法包括:

[0311] a) 提供具有以下结构的化合物的溶液:

[0312]



[0313] 在乙酸乙酯中;和

[0314] b) 从步骤a) 的溶液中过滤沉淀的固体。

[0315] 在一些实施例中,该方法,其中该溶液在约60℃制备。

[0316] 在一些实施例中,该方法,其中将步骤a)中的溶液在室温下搅拌1-15天,然后进行步骤b)。

[0317] 在一些实施例中,该方法,其中将步骤a)中的溶液在室温下搅拌约11天,然后进行步骤b)。

[0318] 在一些实施例中,该方法,其中将步骤a)中的溶液在约25℃搅拌2天,然后进行步骤b)。

[0319] 在一些实施例中,该方法,其中将步骤a)中的溶液在约25℃搅拌0.5-24小时,然后进行步骤b)。

[0320] 在一些实施例中,该方法,其中将步骤a)中的溶液在约25℃搅拌2小时,然后进行步骤b)。

[0321] 在一些实施例中,该方法,其中将步骤a)中的溶液在约25℃搅拌16-20小时,然后进行步骤b)。

[0322] 在一些实施例中,该方法包括

[0323] a) 提供在乙酸乙酯中的该化合物;和

[0324] b) 从步骤a)的溶液中过滤沉淀的固体,

[0325] 其中该结晶多晶型物通过冷却结晶形成。

[0326] 在一个实施例中,一种制造杀真菌组合物的方法,该方法包括获得本发明的结晶形式,并将结晶与赋形剂组合,以便由此制造杀真菌组合物。

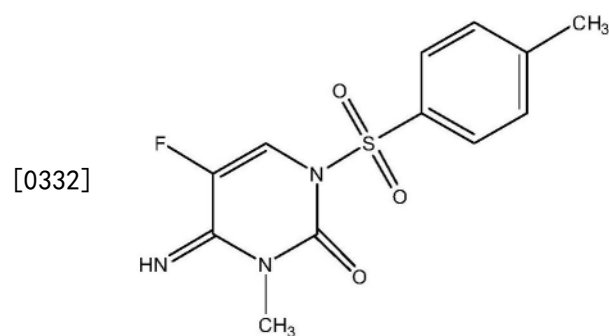
[0327] 在一个实施例中,一种制造杀真菌组合物的方法,该方法包括获得本发明的结晶形式,并将结晶形式与辅助剂组合,以便由此制造杀真菌组合物。

[0328] 在一个实施例中,一种制造杀真菌组合物的方法,该方法包括获得本发明的混合物,并将混合物与赋形剂组合,以便由此制造杀真菌组合物。

[0329] 在一个实施例中,一种制造杀真菌组合物的方法,该方法包括获得本发明的混合物,并将混合物与辅助剂组合,以便由此制造杀真菌组合物。

[0330] 在上述方法的一些实施例中,该方法包括将杀真菌剂与结晶形式或混合物以及赋形剂或辅助剂进一步组合。

[0331] 本发明还提供一种杀真菌组合物,该杀真菌组合物包含具有以下结构的化合物的溶液:



[0333] 本发明还提供了杀真菌组合物,该杀真菌组合物包含本发明的结晶形式或本发明的混合物的溶液。

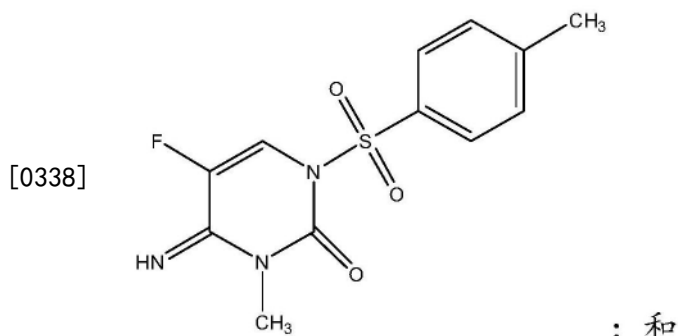
[0334] 在一些实施例中,杀真菌组合物进一步包含至少一种赋形剂。

[0335] 在一些实施例中,杀真菌组合物进一步包含至少一种用于制备罐混合物的赋形

剂。

[0336] 本发明还提供了一种用于控制真菌对植物侵袭的方法,该方法包括:

[0337] i) 获得具有以下结构的化合物的溶液:



[0339] ii) 将该溶液施加于真菌的场所、或施加于其中要预防侵染的场所和/或施加于该植物上,以便由此控制真菌对该植物的侵袭。

[0340] 本发明还提供了一种用于控制真菌对植物侵袭的方法,该方法包括:

[0341] i) 获得本发明的结晶形式或混合物的溶液;和

[0342] ii) 将该溶液施加于真菌的场所、或施加于其中要预防侵染的场所和/或施加于该植物上,以便由此控制真菌对该植物的侵袭。

[0343] 在一些实施例中,该方法,其中该混合物是罐混合物。

[0344] 在一些实施例中,该方法,其中该罐混合物进一步包含至少一种赋形剂。

[0345] 在一些实施例中,将该披露的结晶形式和/或披露的结晶形式与至少一种其他的杀有害生物化合物的混合物和/或包含本发明的结晶形式的组合物(包括与至少一种其他的杀有害生物化合物的混合物)施加于植物的根、种子或叶上,用于控制各种真菌,而不损害植物的商业价值。

[0346] 在一些实施例中,将该披露的结晶形式和/或披露的结晶形式与至少一种其他的杀有害生物化合物的混合物施加于植物的根、种子或叶上,用于控制各种真菌,而不损害植物的商业价值。

[0347] 在一些实施例中,提供了化合物的结晶形式(多晶型物形式I或II、水合物或溶剂化物形式S1、S5或S8),该结晶形式作为材料存在,该材料包含基于化合物总量的按重量计的至少约50%或更多的多晶型物、水合物、溶剂化物或其混合物。在一些方面,该结晶形式作为材料存在,该材料包含基于化合物总量的按重量计的至少约60%的多晶型物、水合物或溶剂化物。在一些方面,该结晶形式作为材料存在,该材料包含基于化合物总量的按重量计的至少约70%的多晶型物、水合物或溶剂化物。在一些方面,该结晶形式作为材料存在,该材料包含基于化合物总量的按重量计的至少约80%的多晶型物、水合物或溶剂化物。在一些方面,该结晶形式作为材料存在,该材料包含基于化合物总量的按重量计的至少约90%的多晶型物、水合物或溶剂化物。在一些方面,该结晶形式作为材料存在,该材料包含基于化合物总量的按重量计的至少约95%的多晶型物、水合物或溶剂化物。在一些方面,该结晶形式作为材料存在,该材料包含基于化合物总量的按重量计的至少约98%的多晶型物、水合物或溶剂化物。在一些方面,该结晶形式作为材料存在,该材料包含基于化合物总量的按重量计的至少约99%的多晶型物、水合物或溶剂化物。

[0348] 在一些实施例中,提供了一种结晶多晶型物形式I或II,该形式I或II作为基本上不含非晶化合物且基本上不含化合物的水合物或溶剂化物的材料存在。

[0349] 包含或基本上由披露的结晶形式组成的配制品或组合物是根据农业化学领域中的常规程序制备的。参见,例如,Foy,C.L.和Pritchard,D.W. (1996) *Pesticide Formulation and Adjuvant Technology*. [杀有害生物剂配制品和辅助剂技术]CRC出版公司(CRC Press)。

[0350] 所披露的结晶形式的浓缩配制品可以分散于水中或另一种液体中以供施加,或配制品可以是粉尘状或颗粒状,然后无需进一步处理即可施加。这些配制品是根据农业化学领域中的常规程序制备的,但由于其中结晶形式的存在,这些程序新颖且重要。

[0351] 所披露的结晶形式的浓缩配制品可以分散于水中或另一种液体中以供施加,或配制品可以是粉尘状或颗粒状,可在施加前稀释。

[0352] 所披露的结晶形式和/或披露的结晶形式与配制品中至少一种其他的杀有害生物化合物的混合物的浓度通常是基于配制品的总重量的按重量计的约0.5%至约90%,更优选的是按重量计的约25%至约75%。

[0353] 最常施加的配制品是水性悬浮液或乳液。此类水可溶性的、水可悬浮性的或可乳化性的配制品都是固体,通常称为可湿性粉剂,或液体,通常称为可乳化浓缩物、水性悬浮液或悬浮浓缩物。本披露考虑了所有的载体,通过这些载体,可以将协同组合物配制用于递送并用作杀真菌剂。

[0354] 如应理解的,可以使用任何可以向所披露的组合物添加的材料,条件是该材料产生所希望的效用而不显著干扰作为抗真菌剂的这些协同组合物的活性。

[0355] 可被压实以形成水分散性颗粒的可湿性粉剂包含协同组合物、载体和农业上可接受的表面活性剂的紧密混合物。可湿性粉剂中的所披露组合物的浓度通常是,基于配制品的总重量,按重量计的从约10%至约90%,更优选的是按重量计的从约25%至约75%。在制备可湿性粉剂配制品时,该协同组合物可以与任何精细分割的固体化合。

[0356] 所披露的组合物可以任选地包括组合,这些组合可以包含按重量计的至少1%一种或多种的组合物与另一种杀有害生物化合物。此类另外的杀有害生物化合物可以是杀真菌剂、杀昆虫剂、杀线虫剂、杀螨剂、杀节肢动物剂、杀细菌剂或其组合,其在选择用于施加的介质中与本披露的协同组合物相容,且与本化合物的活性不拮抗。因此,在此类实施例中,其他的杀有害生物化合物被用作补充性毒物用于相同或不同的杀有害生物用途。杀有害生物化合物和协同组合物通常可以以1:100至100:1的重量比混合在一起。

[0357] 固体以无定形或结晶形式存在。在结晶形式的情况下,分子位于三维晶格位点。

[0358] 当化合物从溶液或浆料中重结晶时,它可以以不同的空间网格排列结晶,这种特性称为“多态性”,其具有不同的晶型,单独地被称为“多晶型物”。相对于一种或多种物理特性(例如溶解性和解离性、真密度、晶体形状、压实行为、流动特性和/或固态稳定性),给定物质的不同的多晶形式可能彼此不同。溶剂化物是结晶固体加合物,该结晶固体加合物含有化学计量或非化学计量的在晶体结构内掺入的溶剂。如果掺入的溶剂是水,该溶剂化物通常也被称为水合物。

[0359] 溶剂化物或水合物通常也被称为“假多晶型物”。

[0360] 新的多晶形式、水合物或溶剂化物形式可以提供不同的优势,包括改进的物理特

性,如稳定性或溶解性。本文所披露的多晶型物更纯且更有效。

[0361] 如本文所用,术语“混合物”或“组合”是指但不限于呈任何物理形式的组合,例如共混物、溶液、合金或类似物。

[0362] 如本文所用,术语“组合物”包括本发明化合物的结晶形式与另一组分的一种或多种混合物,所述另一组分包括至少一种另外的杀真菌剂。

[0363] 如本文所用,术语“罐混合物”意指本发明的混合物或组合物的一种或多种组分和/或一种或多种所添加的赋形剂,该罐混合物在喷洒施加时或喷洒施加前在喷洒罐中混合。

[0364] 如本文所用,术语“赋形剂”是指任何没有杀有害生物活性的化学品,如一种或多种的表面活性剂、一种或多种的溶剂或一种或多种的辅助剂。可将一种或多种赋形剂添加至本文披露的任何混合物或组合物中。

[0365] 除非另外特别说明,否则如本文所用的术语“一个/种(a/an)”包括单数和复数。因此,术语“一个/种(a/an)”或“至少一个(at least one)”在本申请中可互换使用。

[0366] 在整个申请中,不同实施例的描述使用术语“包含”;然而,本领域技术人员将理解,在一些特定情况下,可替代地使用“基本上由……组成”或“由……组成”的语言来描述实施例。

[0367] 术语“约”具体包括该范围内指定值的 $\pm 10\%$ 。另外,本文中涉及相同组分或特性的所有范围的端点包括端点,是可独立组合的,并包括所有中间点和范围。

[0368] 在又一个实施例中,任何所披露的方法的产物可以通过本领域中熟知的任何常规技术从反应混合物中分离。此类分离技术可以包括但不限于,以下的一种或多种:浓缩、提取、沉淀、冷却、过滤、结晶和离心,然后干燥。

[0369] 在又一个实施例中,任何所披露的方法的产物可以通过本领域中熟知的任何常规技术任选地进行纯化。此类纯化技术可以包括但不限于,以下的一种或多种:沉淀、结晶、浆化、在适当的溶剂中洗涤、通过填充床柱过滤、在适当溶剂中溶解、以及通过添加化合物不溶于其中的第二溶剂或其任何组合而再次沉淀。

[0370] 虽然已经参考其优选实施例来示出和描述了本发明的主题,但是本领域技术人员将理解,在不背离其精神和范围的情况下,可以对其进行许多替代、修改和变化。因此,它旨在涵盖落入所附权利要求书的精神和宽广范围的所有此类替代、修改和变化。

[0371] 本说明书中提到的所有出版物、专利和专利申请都通过引用以其全文并入本说明书中,如同每一单独的出版物、专利或专利申请具体且单独地指明通过引用并入本文。

[0372] 以下实例说明本发明主题在其一些实施例中的实践,但不应被理解为限制本发明主题的范围。通过考虑说明书和实践,其他实施例对于本领域技术人员也是明显的。预期说明书(包括实例)被认为仅是示例性的,而不限本本发明主题的范围和精神。

[0373] 实验详情

[0374] XRPD:具有Mythen1K探测器的Stoe Stadi P;Cu-K α 1辐射;40kV和40mA管功率;弯曲Ge单色器;0.02°2 θ 阶跃大小、12s阶跃时间、1.5-50.5°2 θ 扫描范围;探测器模式:阶跃扫描;1°2 θ 探测器阶跃。将样品(20-40mg)放置在两个醋酸乙烯酯箔(干样品)或两个kapton箔(湿样品)之间,并夹在一个Stoe透射样品架中;在测量过程中旋转样品架。

[0375] XRPD:Bruker D8 Advance;Cu-K α 辐射;标准测量条件:Bragg-Brentano反射几何

仪;40kV和40mA管功率;LynxEye探测器;0.02°2 θ 阶跃大小、37s阶跃时间、2.5-50.5°2 θ 扫描范围(大约10min测量时间);在测量过程中旋转样品架。将样品涂抹在硅单晶基板上而不留空腔,并将其压平以适合样品架的0.5mm深度。

[0376] 所有样品的制备和测量均在环境空气气氛中进行;制备后立即分析湿样品。

[0377] 傅立叶变换拉曼 (FT-Raman) 光谱:具有OPUS 6.5软件的Bruker Multi-RAM;Nd:YAG 1064-nm激发、Ge探测器、3500-50cm⁻¹范围;典型测量条件:300mW额定激光功率、64次扫描、2cm⁻¹分辨率;将样品压入铝样品支架的空腔中

[0378] TG-FTIR:具有Bruker FT-IR光谱仪Vector 22的Netzsch热微量天平TG 209;铝坩埚(具有微孔);N₂气氛;10°C/min的加热速率,从25°C至300°C。

[0379] DSC:TA仪器DSC Q2000;密封的金坩埚;N₂气氛;10°C/min的加热速率,从20°C至190°C。熔点被理解为峰的起始。

[0380] 溶剂:所有实验均使用Fluka、Merck或ABCR分析级溶剂。对于在干燥条件下的实验和具有精确水活度的水-有机溶剂混合物的制备,这些有机溶剂预先经分子筛(4Å)干燥几天。

[0381] 在给定温度下,具有一定水活度的与水 and 有机溶剂的溶剂混合物的组合物取自J.Gmehling,U.Onken,Vapor-Liquid-Equilibrium Data Collection[汽液平衡数据采集],该书在:D.Behrens,R.Eckermann,Chemistry Data Series[化学数据系列],德国化学工程和生物技术协会(Dechema),法兰克福市(Frankfurt),1977中。除非另外说明,溶剂混合物的组合物按体积比理解。

[0382] 实例1.形式I

[0383] 下面的所有实例都生成了形式I。

[0384] 形式I是通过悬浮结晶制备的。

[0385] 1) 将约100mg的5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮悬浮于1.0ml的2-PrOH(预先在4 Å 分子筛上干燥)中,并将悬浮液在RT下搅拌11天,并通过0.2- μ m的PTFE离心式过滤器过滤,并且在不经干燥的情况下进行分析,或在干燥的N₂流中在RT下干燥1h。

[0386] 2) 将约100mg的5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮悬浮于1.0ml叔丁基甲基醚(TBME)(预先在4 Å 分子筛上干燥)中,并将悬浮液在RT下搅拌11天,通过0.2- μ m的PTFE离心式过滤器过滤并在不经干燥的情况下进行分析。

[0387] 3) 将约100mg的5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮悬浮于1.0ml甲苯(预先在4 Å 分子筛上干燥)中,并将悬浮液在RT下搅拌11天,通过0.2- μ m的PTFE离心式过滤器过滤并在不经干燥的情况下进行分析。

[0388] 4) 将约1800gr的5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮悬浮于16000gr甲苯中,并在30°C下搅拌2小时。将固体在离心式过滤器中过滤,用1升的甲苯洗涤并在65°C下干燥。

[0389] 5) 将约100mg的5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮,在RT(*a_w*=0.1)下悬浮于2.0ml的2-PrOH/水=99.7/0.3(v/v)中或在RT(*a_w*=0.1)下悬浮于2.0ml的2-PrOH/水=97.5/2.5(v/v)中,并在RT下将悬浮液搅拌3天;经过周末,它变成了明

显更加稀释的悬浮液；用不稳定的溶剂化物形式、形式I和形式II进行接种，并进一步搅拌2天；然后将它通过0.2- μm 的PTFE离心式过滤器过滤，并且在不经干燥的情况下分析固体，或使该固体在环境条件下干燥5天。

[0390] 形式I还通过冷却结晶制备。

[0391] 1) 将约100mg的5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮在60℃溶解于4.0ml的甲苯(预先在4 Å分子筛上干燥)中；将溶液通过0.45- μm 的PTFE过滤器进行热过滤；在4h内将澄清溶液以恒定速率冷却至25℃，并进一步磁力搅拌16h；将乳白色溶液在5℃保存1天，并且然后在-25℃保存3天，无需搅拌；将固体通过0.22- μm 的PTFE离心式过滤器过滤，在不经任何干燥的情况下进行湿态分析，或将固体在干燥的 N_2 流中在RT下干燥1h。

[0392] 2) 将约7gr的5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮溶解于95gr的甲苯中；用水洗涤溶液，在50℃下混合1小时，并且然后冷却至10℃；将固体在离心式过滤器中过滤，在真空烘箱中干燥，并进行分析。

[0393] 3) 将约6gr的5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮溶解于14gr的MeTHF和19gr的碳酸二乙酯中；将溶液加热至55℃，并且然后冷却至0℃；将固体在离心式过滤器中过滤，在不经干燥的情况下进行分析。

[0394] 形式I还通过蒸发结晶制备。

[0395] 1) 将约150mg的5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮在30℃溶解于2.0ml的THF中；将溶液通过0.45- μm 的PTFE过滤器过滤；在RT下，通过温和的 N_2 流蒸发澄清溶液；当大约3/4的溶剂蒸发时，它变成悬浮液；再将它搅拌1天，并且当小瓶通过针头向环境空气开放时该悬浮液变得更浓；将固体通过0.22- μm 的PTFE离心式过滤器过滤，并且在不经干燥的情况下分析固体，或使该固体在环境条件下干燥2天。

[0396] 2) 将约6.7gr的5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮溶解于30gr的环戊基甲基醚(CPME)中；将溶液混合，在60℃(185mbar)部分蒸发，并且然后冷却；将固体在离心式过滤器中过滤，在不经干燥的情况下进行分析。

[0397] 3) 将约6gr的5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮溶解于54gr的CPME中；在50℃用水洗涤溶液；将CPME从该溶液中蒸发至干燥；将固体进行分析。

[0398] 形式I还通过水合物的脱水制备。

[0399] 1) 在敞口盘中通过DSC进行测量，结晶水在20℃-100℃的温度范围内蒸发。然后，在159℃，由熔化引起的急剧吸热事件出现在热分析图(图10)。该熔点与形式I的熔点相一致；因此，半水合物的脱水生成了无水形式I。

[0400] 实例2.形式II

[0401] 下面的实例生成了形式II。

[0402] 形式II是通过悬浮结晶制备的。将约120mg的5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮悬浮于0.8ml甲基乙基酮(MEK)(预先在4 Å分子筛上干燥)中，并将悬浮液在室温下搅拌11天，并且通过0.2- μm 的PTFE离心式过滤器过滤。使该固体在环境条件下干燥1天。

[0403] 实例3.水合物

[0404] 下面的所有实例都生成了水合物。

[0405] 水合物是通过悬浮结晶制备的。

[0406] 1) 将约100mg的5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮在RT($a_w=0.9$)下悬浮于2.0ml的THF/水=78.7/21.3(v/v)中;它变成澄清的溶液,并添加另外的85mg固体;在RT下,将该悬浮液搅拌3天;经过周末,它变成了明显更加稀释的悬浮液;用不稳定的溶剂化物形式、形式I和形式II进行接种,并进一步搅拌2天;然后将它通过0.2- μm 的PTFE离心式过滤器过滤,并且在不经干燥的情况下分析固体,或使该固体在环境条件下干燥5天。

[0407] 2) 将约90mg的5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮在RT($a_w=0.7$)下悬浮于0.5ml的THF/水=96.4/3.6(v/v)中;它几乎溶解了,但在几分钟内变得更浓了;搅拌1天后,用水合物、形式I和形式II接种,并进一步搅拌2天;然后将它通过0.2- μm 的PTFE离心式过滤器过滤,并且在不经干燥的情况下分析固体。

[0408] 3) 将约100mg的5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮在RT($a_w=0.5$)下悬浮于2.0ml的2-PrOH/水=94.7/5.3(v/v)中;它变成了澄清的溶液,并且另外的100mg的固体也溶解在溶液中;添加另外的130mg固体;悬浮液变得相当稠,但仍然可以被搅动;在RT下,将它搅拌3天;经过周末,它变成了明显远远更加稀释的悬浮液;用水合物、形式I和形式II进行接种,并进一步搅拌2天;然后将它通过0.2- μm 的PTFE离心式过滤器过滤,并且使该固体在环境条件下干燥5天。

[0409] 水合物还通过冷却结晶制备。

[0410] 1) 将约100mg的5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮在60°C溶解于2.0ml的MeOH(预先在4 Å分子筛上干燥)中;将溶液通过0.45- μm 的PTFE过滤器进行热过滤;在4h内将澄清溶液以恒定速率冷却至25°C,并进一步磁力搅拌16h;将固体通过0.22- μm 的PTFE离心式过滤器过滤,并且在不经干燥的情况下分析固体,或使该固体在环境条件下干燥3天并进行分析。

[0411] 2) 将约100mg的5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮在60°C溶解于4.0ml的EtOH(预先在4 Å分子筛上干燥)中;将溶液通过0.45- μm 的PTFE过滤器进行热过滤;在4h内将澄清溶液以恒定速率冷却至25°C,并进一步磁力搅拌16h;将固体通过0.22- μm 的PTFE离心过滤器过滤,以形成不稳定的溶剂化物,使该溶剂化物在环境条件下干燥3天。

[0412] 3) 将约120mg的5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮在60°C溶解于1.0ml的MeCN(预先在4 Å分子筛上干燥)中;将溶液通过0.45- μm 的PTFE过滤器进行热过滤;在4h内将澄清溶液以恒定速率冷却至25°C,并进一步磁力搅拌16h以形成不稳定的溶剂化物,使该溶剂化物在环境条件下干燥3天。

[0413] 4) 将约120mg的5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮在60°C溶解于1.0ml的EtOAc(预先在4 Å分子筛上干燥)中;将溶液通过0.45- μm 的PTFE过滤器进行热过滤;在4h内将澄清溶液以恒定速率冷却至25°C,并进一步磁力搅拌16h;使该固体在环境条件下干燥3天;大约四周后,该固体在40°C在干燥的 N_2 流中干燥20h。

[0414] 5) 将约7.6gr的5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮

在60℃溶解于170gr的MeTHF和65gr的水中30分钟;将溶液缓慢冷却;将固体通过离心式过滤器中过滤,并在不经干燥的情况下进行分析。

[0415] 6) 将约4gr的5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮溶解于20gr的MeTHF和32gr的MeOH中;将溶液加热至47℃,并且缓慢冷却至5℃;将固体通过离心式过滤器中过滤,在55℃的真空烘箱中干燥,并进行分析。

[0416] 7) 将约2gr的5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮溶解于10gr的MeTHF和15gr的n-PrOH中;将溶液加热至52℃,并且缓慢冷却至5℃;将固体通过离心式过滤器中过滤,在55℃的真空烘箱中干燥,并进行分析。

[0417] 水合物还通过蒸发结晶制备。

[0418] 1) 将约150mg的5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮在30℃溶解于2.0ml的DCM中;将溶液通过0.45- μ m的PTFE过滤器过滤;在RT下,通过温和的N₂流蒸发澄清溶液;当剩余约0.2ml的溶剂时停止蒸发;第二天,溶液似乎蒸发至干燥;再过一天后,从小瓶中取出样品。

[0419] 2) 将约150mg的5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮在30℃溶解于2.0ml的丙酮中;将溶液通过0.45- μ m的PTFE过滤器过滤;使澄清的溶液在RT下通过隔膜中的针头蒸发;第二天,通过温和的N₂流加速蒸发;当约一半的溶剂蒸发后,结晶出现在小瓶壁上,将其悬浮在溶液中,并将获得的悬浮液在RT下再搅拌1天;将固体通过0.22- μ m的PTFE离心过滤器过滤,以形成不稳定的溶剂化物,使该溶剂化物在环境条件下干燥2天。

[0420] 将粗水合物产物通过结晶/沉淀从固体在以2:1的比添加水的乙腈溶液中的加热溶液(40℃)中纯化。将3500gr乙腈添加到1100gr的粗化合物中。将混合物加热至60℃并添加1000gr的乙腈,然而该混合物并不澄清。将混合物冷却至40℃并添加7530gr的水。将混合物冷却至15℃,过滤并在55℃、10mbar的真空烘箱中干燥。

[0421] 实例4.形式I和水合物

[0422] 下面的实例生成了形式I和水合物的混合物。

[0423] 通过蒸发结晶制备了形式I和水合物的混合物。将约6.7gr的5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮溶解于75gr的MeTHF中;用水洗涤溶液;将25gr的MeTHF从该溶液中蒸发;添加75gr的2-PrOH并将该溶液加热至50℃;将溶液冷却;将固体在离心式过滤器中过滤并进行分析。

[0424] 实例5.溶剂化物S5

[0425] 下面的所有实例都生成了溶剂化物S5。

[0426] 溶剂化物S5是通过悬浮结晶制备的。将约120mg的5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮悬浮于0.8ml的1,4-二噁烷(预先在4 Å分子筛上干燥)中,并将悬浮液在RT下搅拌11天,通过0.2- μ m的PTFE离心式过滤器过滤,并在不经干燥的情况下进行分析,或使其在环境条件干燥1天。

[0427] 溶剂化物S5是通过蒸发结晶制备的。使上述悬浮结晶程序的母液在RT下蒸发至干燥;将固体在RT在干燥的N₂流中干燥1天或在40℃在干燥的N₂流中干燥20h并进行分析。

[0428] 实例6.溶剂化物S8

[0429] 下面的实例生成了溶剂化物S8。

[0430] 溶剂化物S8是通过蒸发结晶制备的。将约150mg的5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮在30℃溶解于2.0ml的THF中；将溶液通过0.45- μm 的PTFE过滤器过滤；在RT下，通过温和的 N_2 流蒸发澄清溶液；当大约3/4的溶剂蒸发时，它变成悬浮液；再将它搅拌1天，并且当小瓶通过针头向环境空气开放时该悬浮液变得更浓；将固体通过0.22- μm 的PTFE离心式过滤器过滤，并且在不经干燥的情况下分析固体，或使该固体在环境条件下干燥2天。使上述蒸发结晶程序的母液在RT蒸发至干燥，或在40℃在干燥 N_2 流中干燥20h以提供溶剂化物S8。

[0431] 实例7.溶剂化物S1

[0432] 下面的所有实例都生成了溶剂化物S1。

[0433] 溶剂化物S1是通过悬浮结晶制备的。将约100mg的5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮悬浮于1.0ml的EtOAc(预先在4 Å分子筛上干燥)中，并将悬浮液在RT下搅拌11天，通过0.2- μm 的PTFE离心式过滤器过滤并在不经干燥的情况下进行分析。

[0434] 溶剂化物S1还通过冷却结晶制备。将约120mg的5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮在60℃溶解于1.0ml的EtOAc(预先在4 Å分子筛上干燥)中；将溶液通过0.45- μm 的PTFE过滤器进行热过滤；在4h内将澄清溶液以恒定速率冷却至25℃，并进一步磁力搅拌16h；将固体在不经任何干燥的情况下，或在环境条件下干燥3天，或在40℃在干燥 N_2 流中干燥20h进行湿态分析。

[0435] 实例8.临界水活度

[0436] 试图在室温下，在2-PrOH/水和THF/水的混合物中确定水合物和无水形式I和II之间的临界水活度。首先用溶剂混合物悬浮起始材料，并在几天的浆化后，用半水合物和无水形式I和形式II接种悬浮液。在RT下再搅拌两天后，通过离心过滤将固体从液体中分离出来。实验条件和获得的结果示于表1中。

[0437] 表1.

溶剂	a_w^a	用下列接种 ^b	结果 (XRPD) ^c
2PrOH/水 =99.3/0.7	0.1	HH + 形式 I + 形式 II	形式 I
2PrOH/水 =97.5/2.5	0.3	HH + 形式 I + 形式 II	形式 I
2PrOH/水 =94.7/5.3	0.5	HH + 形式 I + 形式 II	HH'
THF/水 =96.4/3.6	0.7	HH + 形式 I + 形式 II	形式 II
THF/水 =79.7/21.3	0.9	HH + 形式 I + 形式 II	HH''

[0439] a水活度取自J.Gmehling,U.Onken,Vapor-Liquid-Equilibrium Data Collection[汽液平衡数据采集]

[0440] b浆化3天后，用样品PP539-P17A、-P9A、和-P3A接种起始材料(PP539-P1)

[0441] c离心过滤后立即湿态分析浆液的固体部分

[0442] 结果表明，在0.3及以下的水活度，无水形式I是三种悬浮形式中热力学上最稳定的。在水活度为0.5和0.9时，半水合物形式似乎更稳定。然而，在水活度为0.7的悬浮液中，

发现形式II更稳定。后一种发现,即在相同的温度下,在一定的水活度以下和之后,水合物形式比无水形式更稳定,这与热力学定律相矛盾;因此,假定是不正确的。

[0443] 为了阐明有关临界水活度惊人结果的根本原因,进行了三个进一步的实验。水活度为0.5和0.7的浆料使用新鲜制备的溶剂混合物进行重复,并且在2-PrOH/水混合物中进行水活度为0.7的悬浮液的平衡。再次在2-PrOH/水混合物中经历了稠悬浮液的形成;最初获得的稠悬浮液在一天搅拌下,变成充分搅拌的浆料。然后用这三种形式进行接种,并将固体再搅拌两天后进行分离。实验条件和获得的结果示于表2中。

[0444] 表2.

溶剂	a_w^a	用下列接种 ^b	结果 (XRPD) ^c
[0445] 2PrOH/水 =94.7/5.3	0.5	HH + 形式I + 形式II	HH ⁺ + 一些形式II
THF/水 =96.4/3.6	0.7	HH + 形式I + 形式II	HH ⁺
2PrOH/水 =89.6/10.4	0.7	HH + 形式I + 形式II	HH ⁺ + 痕量形式II

[0446] a水活度取自J.Gmehling,U.Onken,Vapor-Liquid-Equilibrium Data Collection[汽液平衡数据采集]

[0447] b浆化1天后,用样品PP539-P28A、-P25A、和-P27A接种起始材料(PP539-P1)

[0448] c离心过滤后立即湿态分析浆液的固体部分

[0449] 在所有的悬浮液中,半水合物证明比两种无水形式更稳定;然而,在2-PrOH/水的混合物中,转化未完成,并且检测到小部分的形式II。这很可能是由于在溶剂混合物中的差的溶解性。半水合物再次展现了略微不同的图,如从不同的实验中获得的。样品之间的衍射图略微不同;它的实际形状似乎与平衡样品的水活性没有直接关系。最终发现,在RT下,在0.5和更高的水活度下,半水合物比两种无水形式(形式I和形式II)更稳定。

[0450] 实例9.形式I和形式II的相对稳定性

[0451] 基于DSC结果,形式II比形式I具有较低的熔点和较高的熔融焓(156℃和112J/g与159℃和110J/g)。这意味着这两种形式是互变地相关的:在较低的温度下,形式II是热力学上更稳定的形式,且在较高的温度下,形式I是更稳定的形式。然而,熔融焓的差异相当地小,并且不一定可靠(仅一次测量是用两个样品进行的)。因此,这两种形式也有可能是单向相关的,并且在低于熔融的所有温度下,形式I是更稳定的形式。

[0452] 在RT和5℃,通过浆料实验确定了多晶型物的相对热力学稳定性。在水活度为0.1和0.3时,证明形式I更稳定,并且此类结果已经证明在RT下形式I比形式II在热力学上更稳定。在5℃进一步研究了稳定性,并且此外,在RT在MEK进行了另一项实验。选择MEK作为悬浮介质,因为当浆化起始材料时,MEK是形式II形成时的唯一溶剂。在MEK中,溶解度相当地高;因此,在两种温度下,转化成更稳定的形式应该相当地快。在TBME中,在5℃的实验实际上仅作为对照进行。施加的实验条件和获得的结果示于表3中。

[0453] 表3.

	溶剂 ^a	温度	用下列接种 ^b	结果 (XRPD) ^c
[0454]	MEK (干)	22°C	形式 I + 形式 II	形式 I + 形式 II
	MEK (干)	5°C	形式 I + 形式 II	形式 S9 + 形式 I
	TBME (干)	5°C	形式 I + 形式 II	形式 I

[0455] a使用前经分子筛干燥溶剂

[0456] b浆化4小时后,用样品PP539-P25A和-P27A接种起始材料(PP539-P1)

[0457] c离心过滤后立即湿态分析浆液的固体部分

[0458] 结果表明,在5°C,仅在TBME中,发现形式I比形式II毫无疑问地更稳定。这些竞争性浆料实验的最终发现是,形式I和形式II每个都是单向相关的,形式I是热力学上更稳定的形式;或者它们是互变地相关的,形式I作为高温形式,在5°C及以上更稳定。

[0459] 讨论

[0460] 本申请的结晶形式提供了更容易配制用于农业用途的稳定形式。本发明的结晶溶剂化物形式提供了有机反应程序中的优势。不同的溶剂化物在有机溶剂中提供了灵活性,这些有机溶剂特别是在分离阶段可被使用。获得的溶剂化物形式是沉淀的,并且可以容易地过滤和洗涤。

[0461] 另外,本发明的结晶水合物形式在反应中提供了优势,在该反应中,分离阶段可以在水相中进行。该水合物的形式在水的存在下容易沉淀、过滤和洗涤。

[0462] 本申请的结晶形式I提供了在颗粒化程序中的优势。它可以容易地进行研磨并用于制备悬浮液液体和固体配制品。

[0463] 悬浮结晶、冷却结晶和/或蒸发结晶表明,5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮与EtOAc(形式S1)、1,4-二噁烷(形式S5)和THF(形式S8)的任一形成溶剂化物。

[0464] 还发现5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮在RT不与甲苯、2-PrOH和TBME形成热力学上稳定的溶剂化物。在这些悬浮液中,化合物形成无水多晶型物形式I。

[0465] 发现5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮在RT不与MEK形成热力学上稳定的溶剂化物。在这些悬浮液中,化合物形成无水多晶型物形式II。

[0466] 5-氟-4-亚氨基-3-甲基-1-甲苯磺酰基-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮与水形成水合物。

[0467] 形式I比该水合物形式更纯。在5°C及以上,形式I比多晶型物形式II在热力学上更稳定,它比在室温的水活度为0.3或更低时的水合物形式在热力学上更稳定,并且它不吸湿,并且由此还在固态的较高相对湿度下表现出高的抗水合动力学稳定性(其中水合物在热力学上更稳定)。

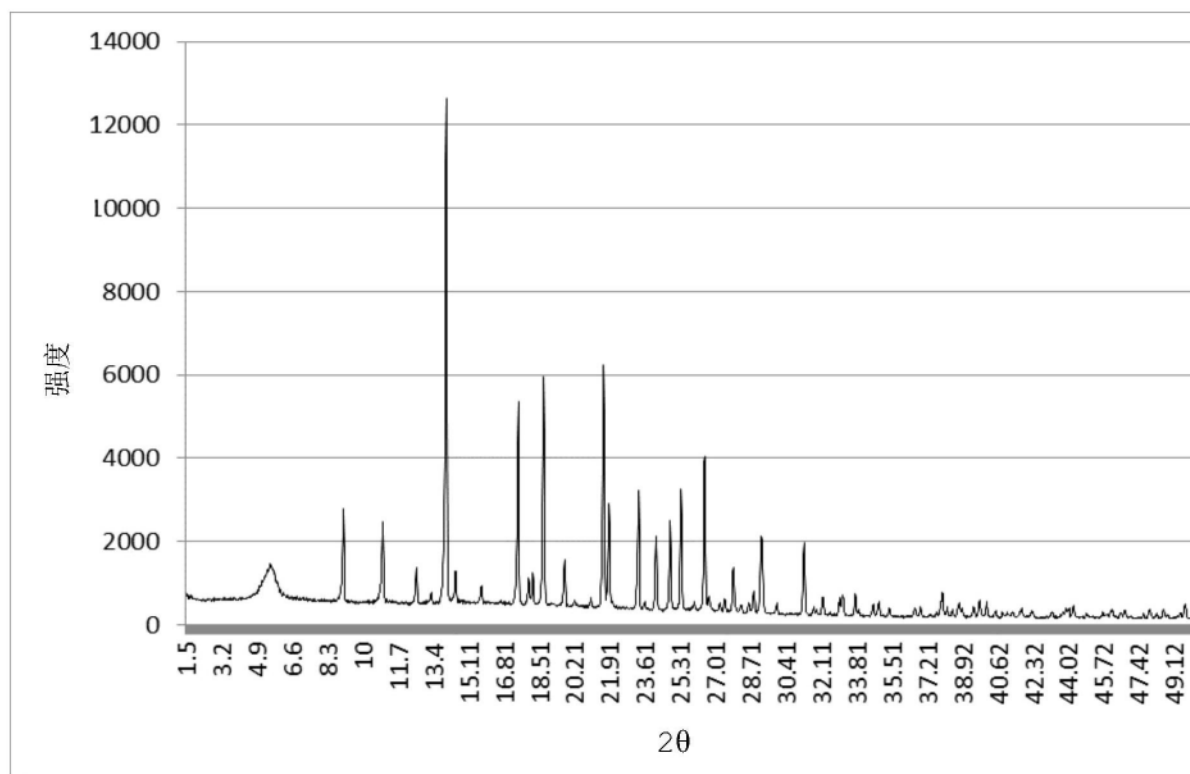


图1

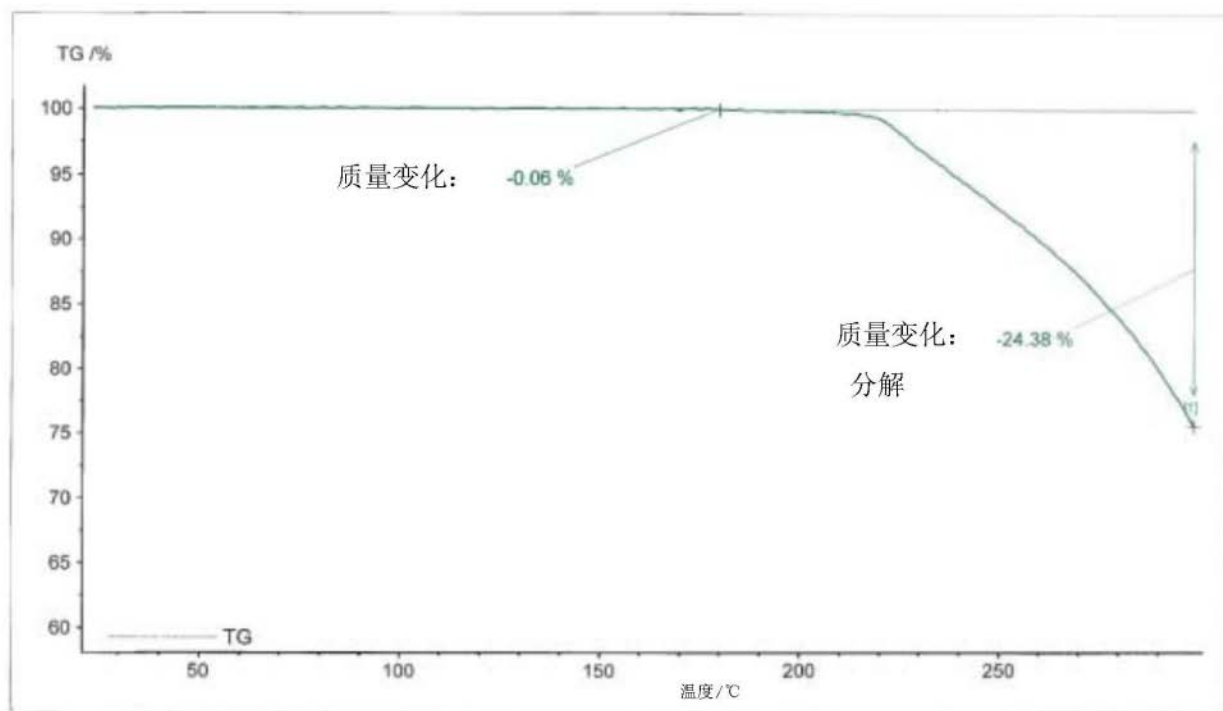


图2

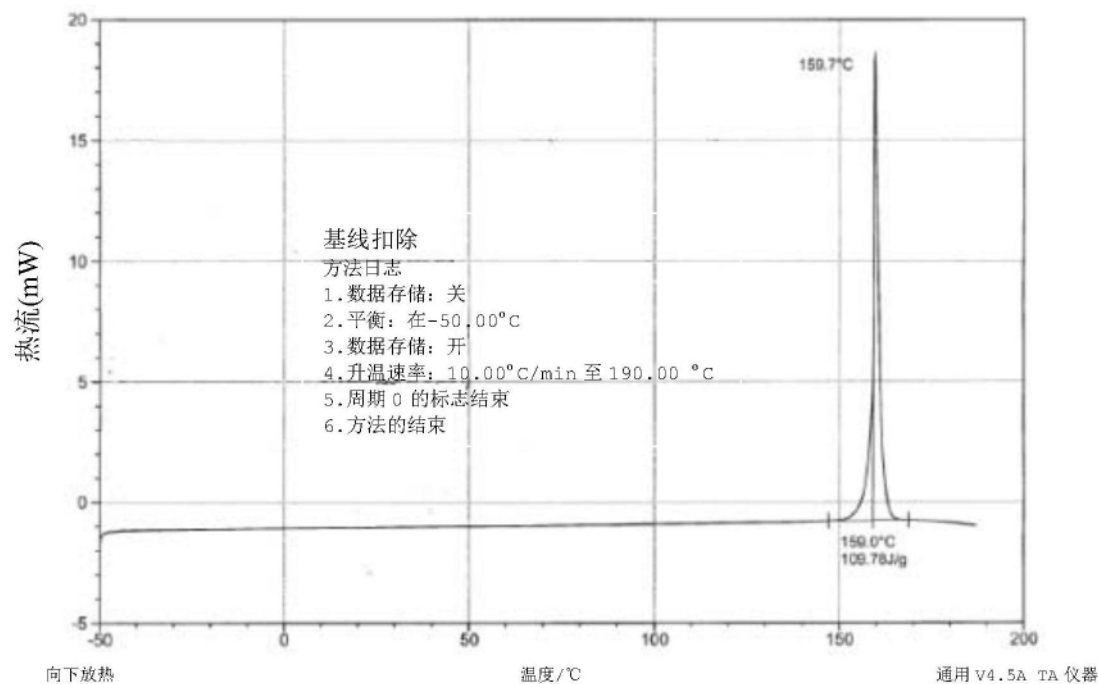


图3

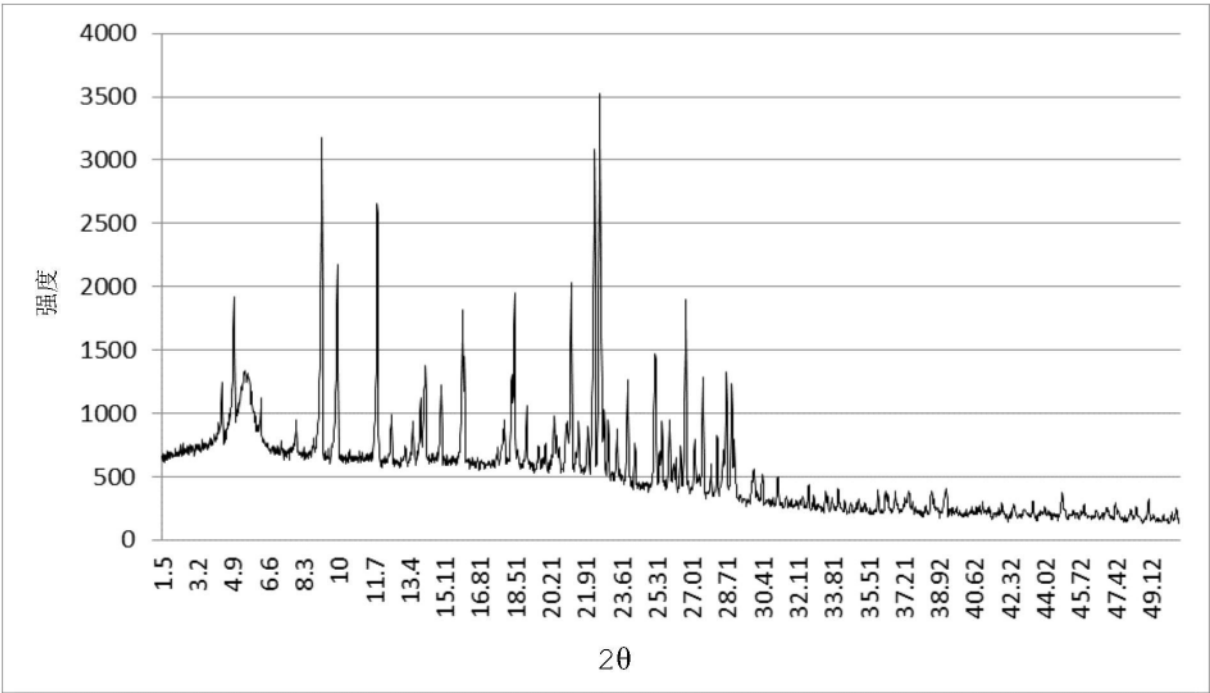


图4

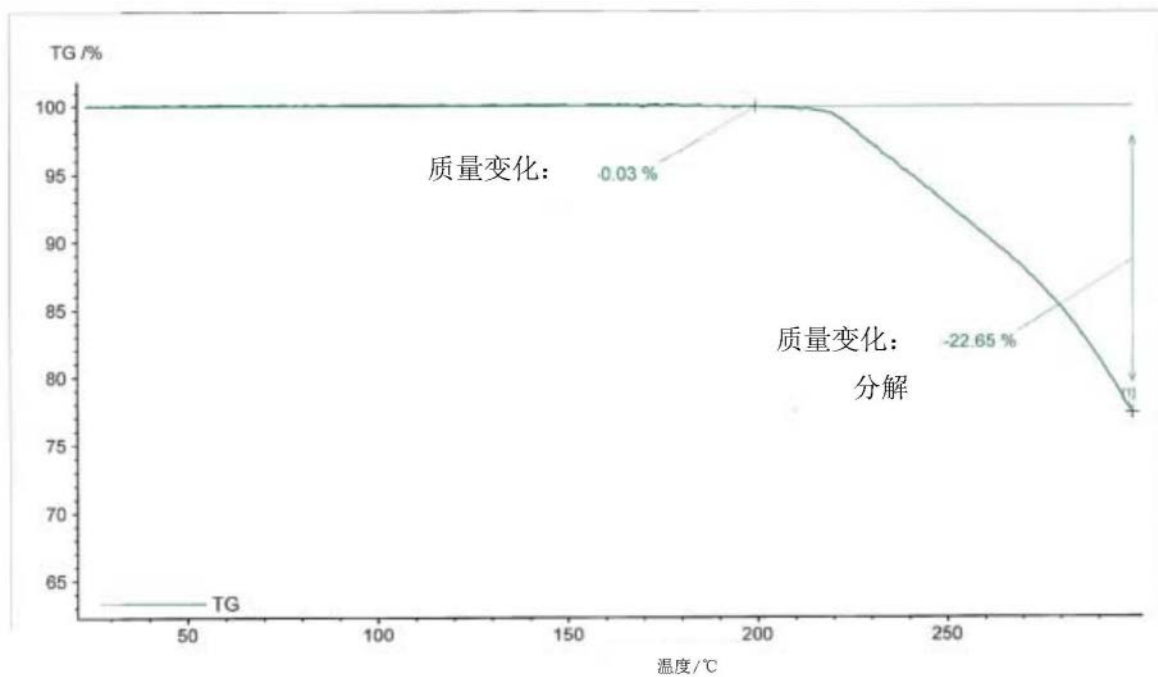


图5

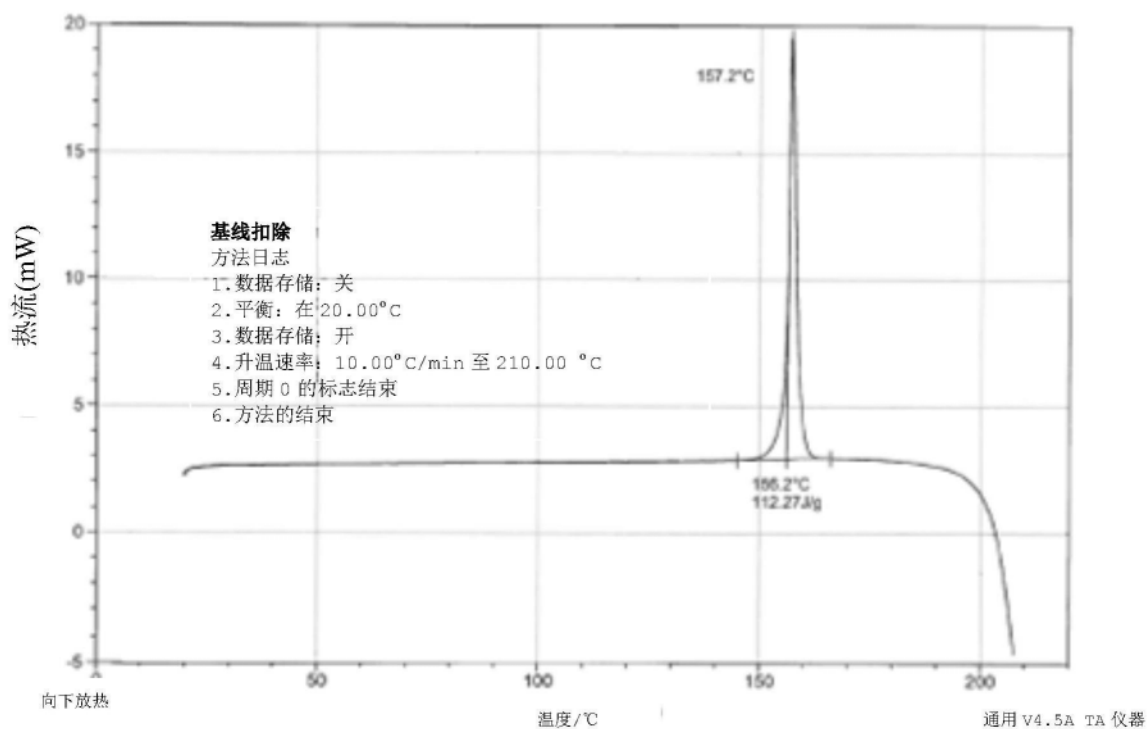


图6

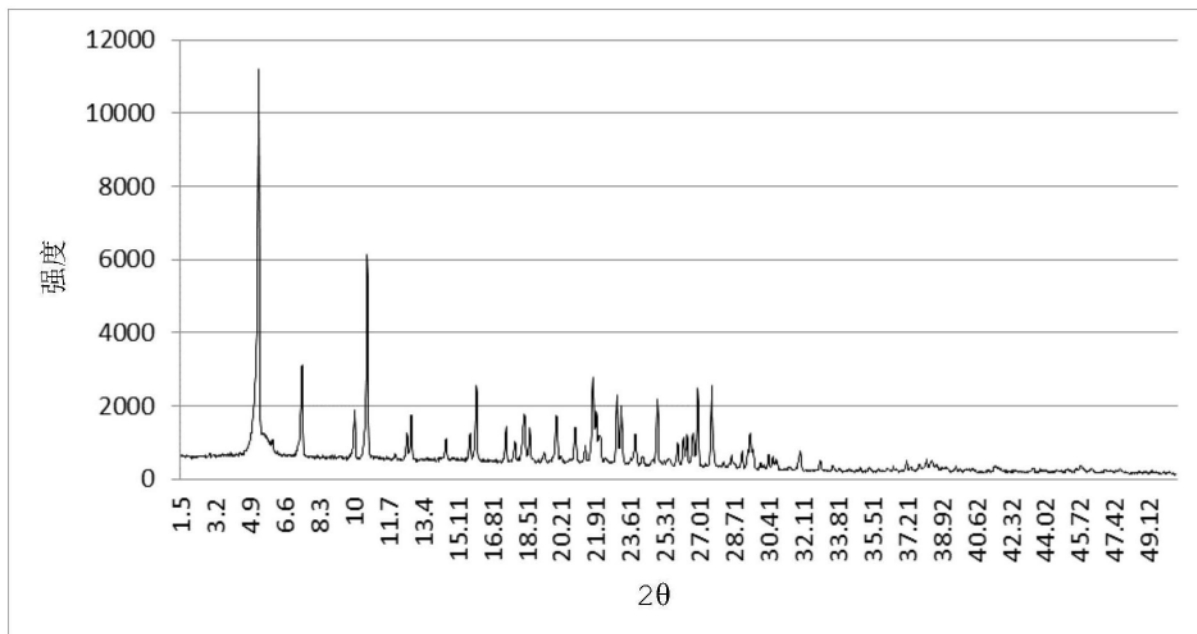


图7

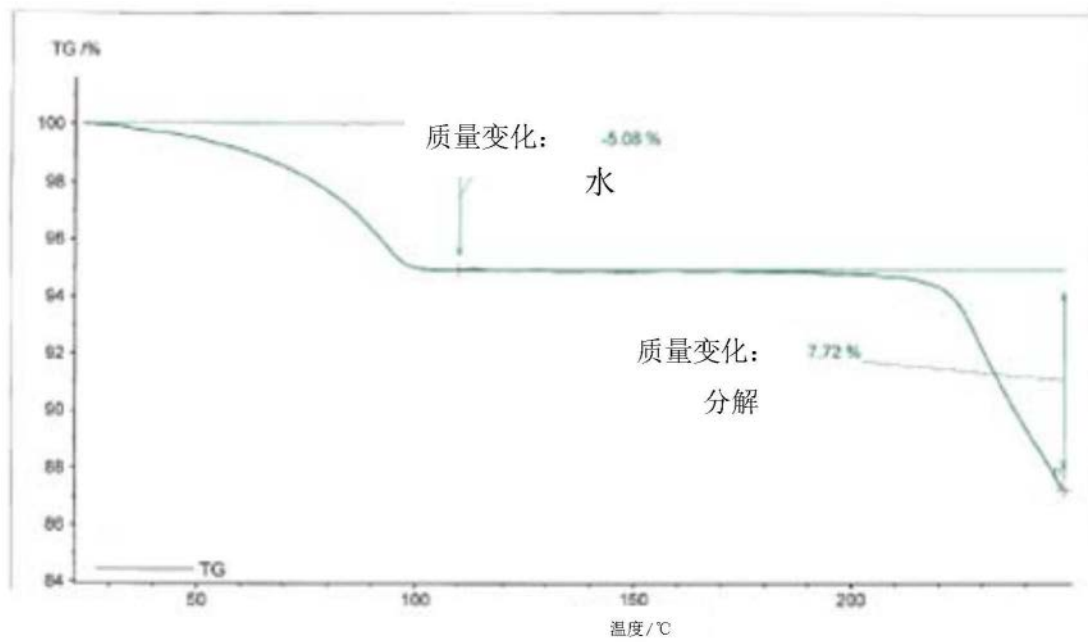


图8

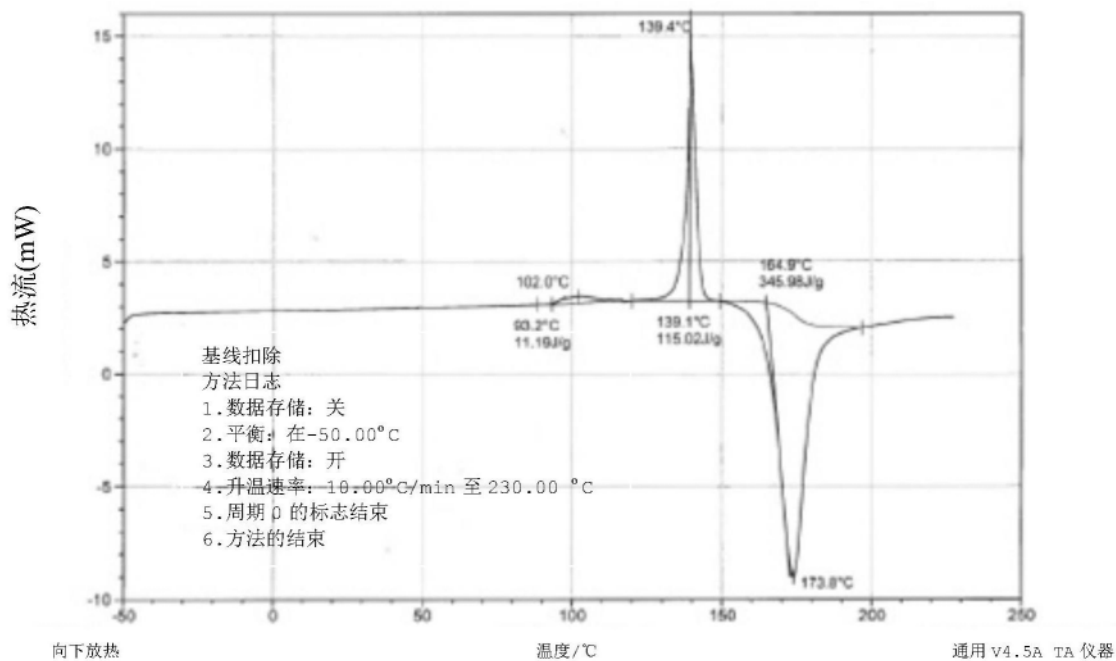


图9

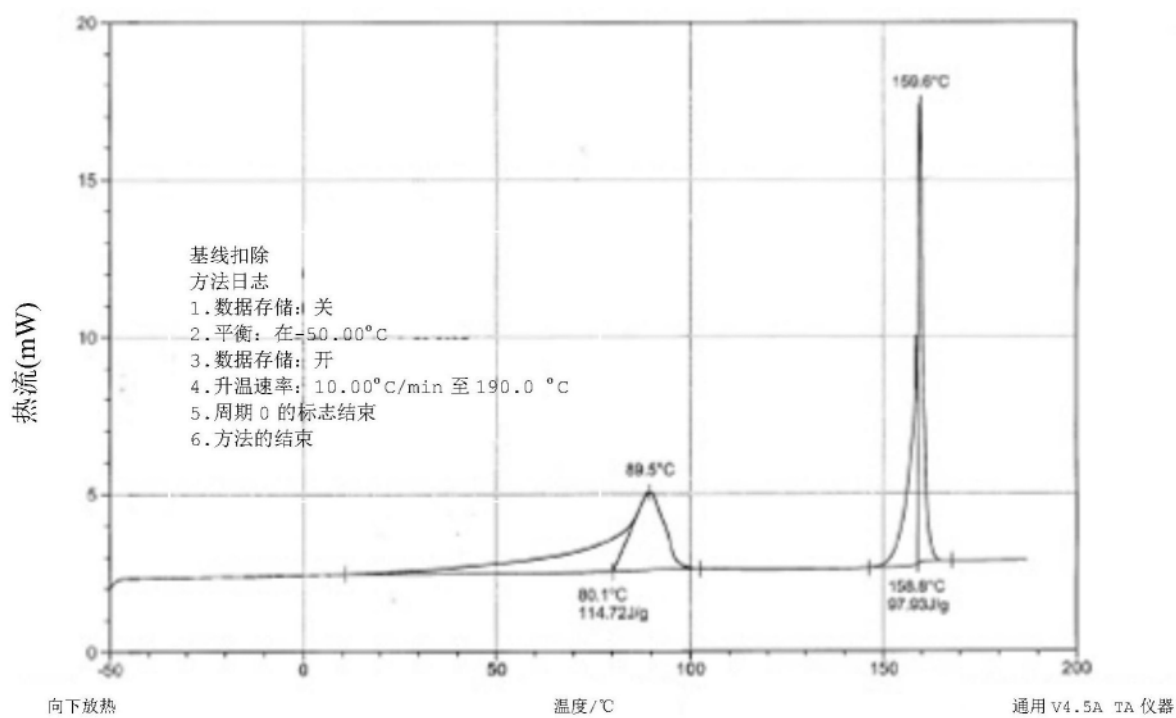


图10

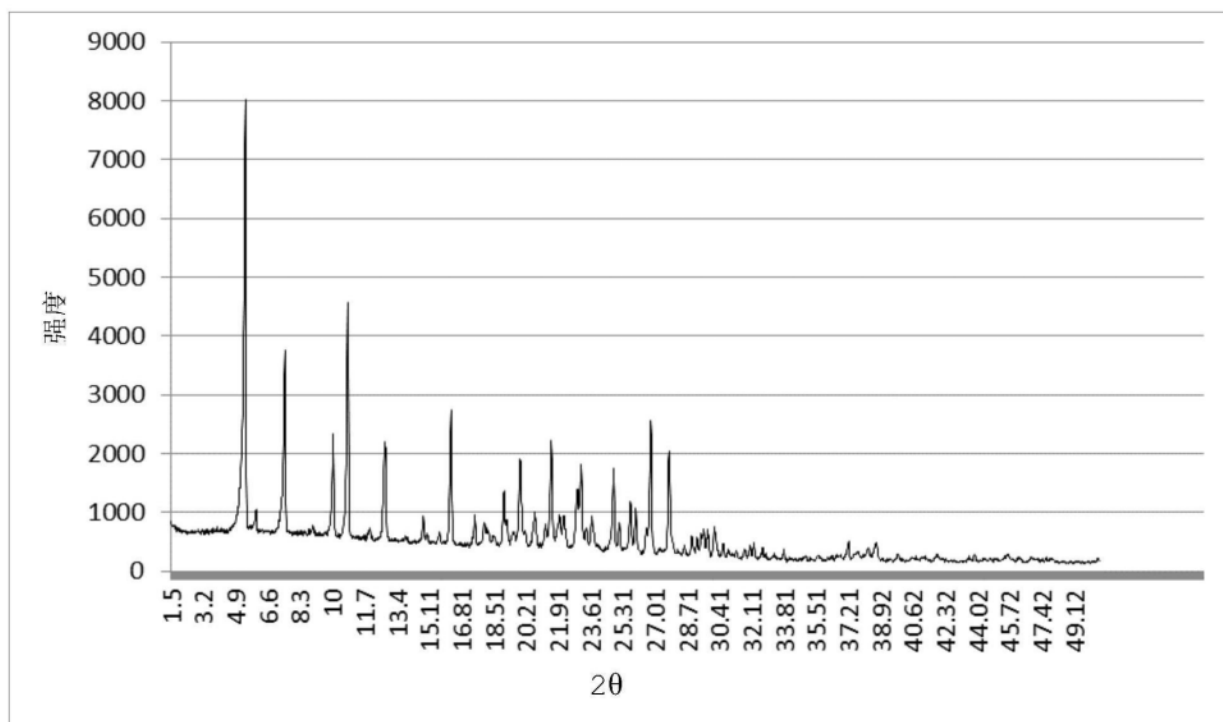


图11

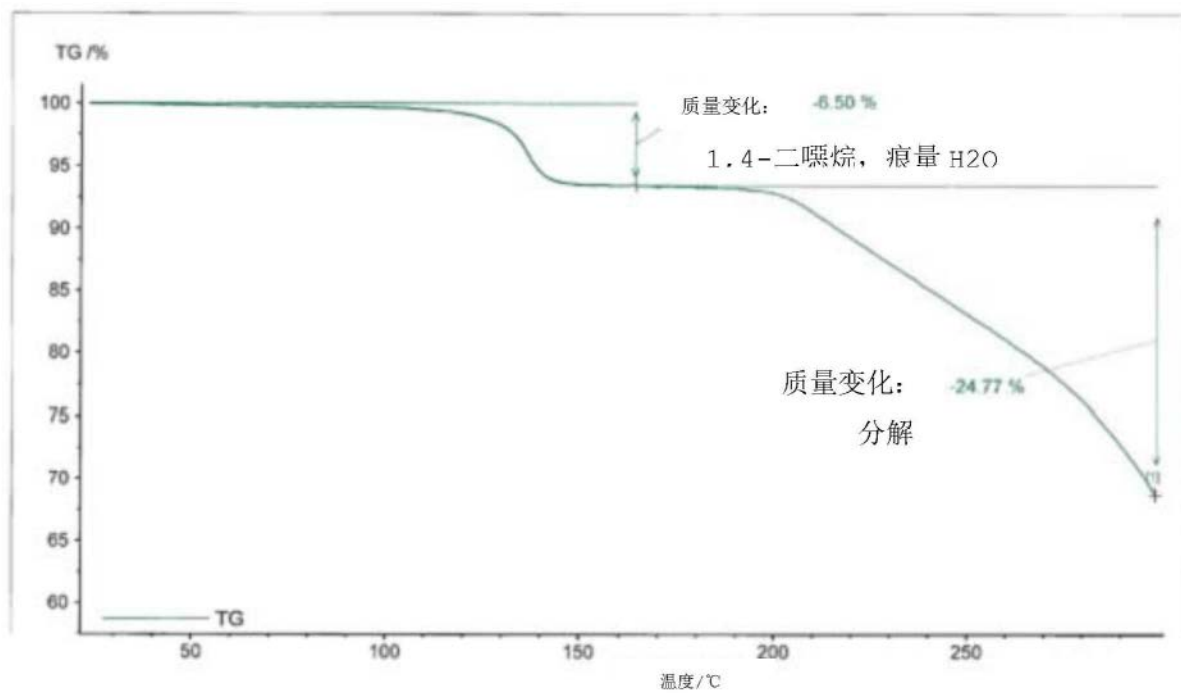


图12

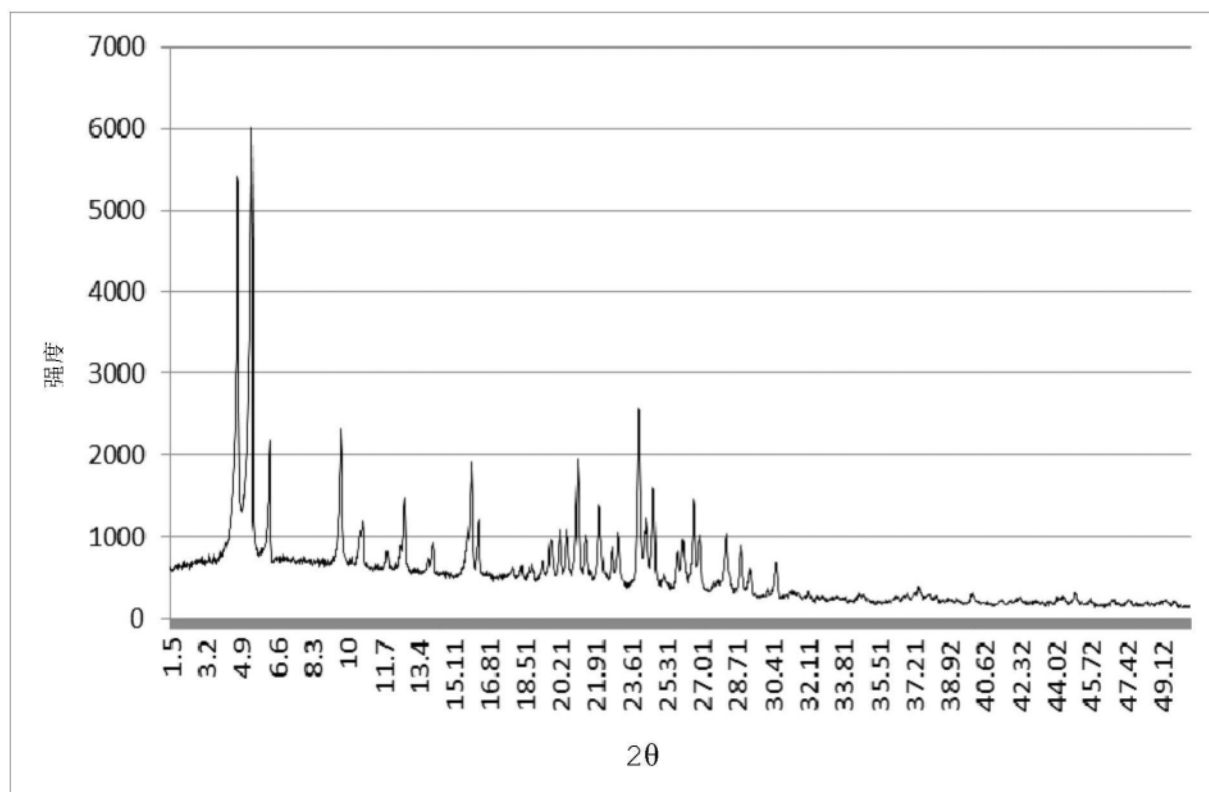


图13

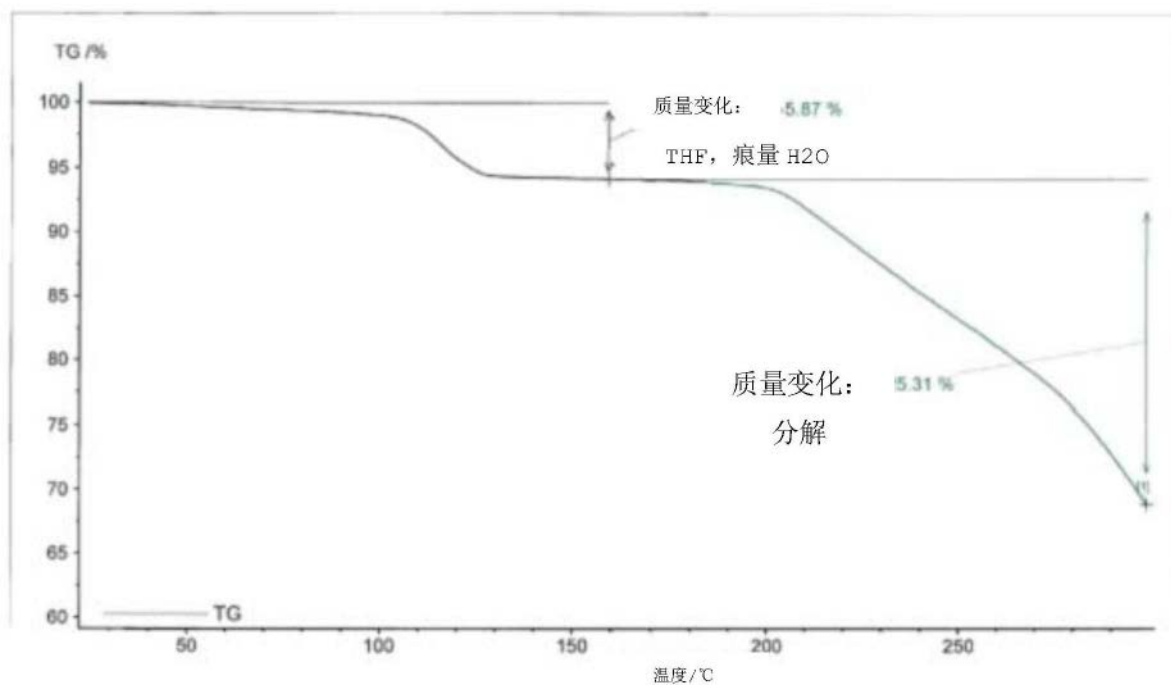


图14

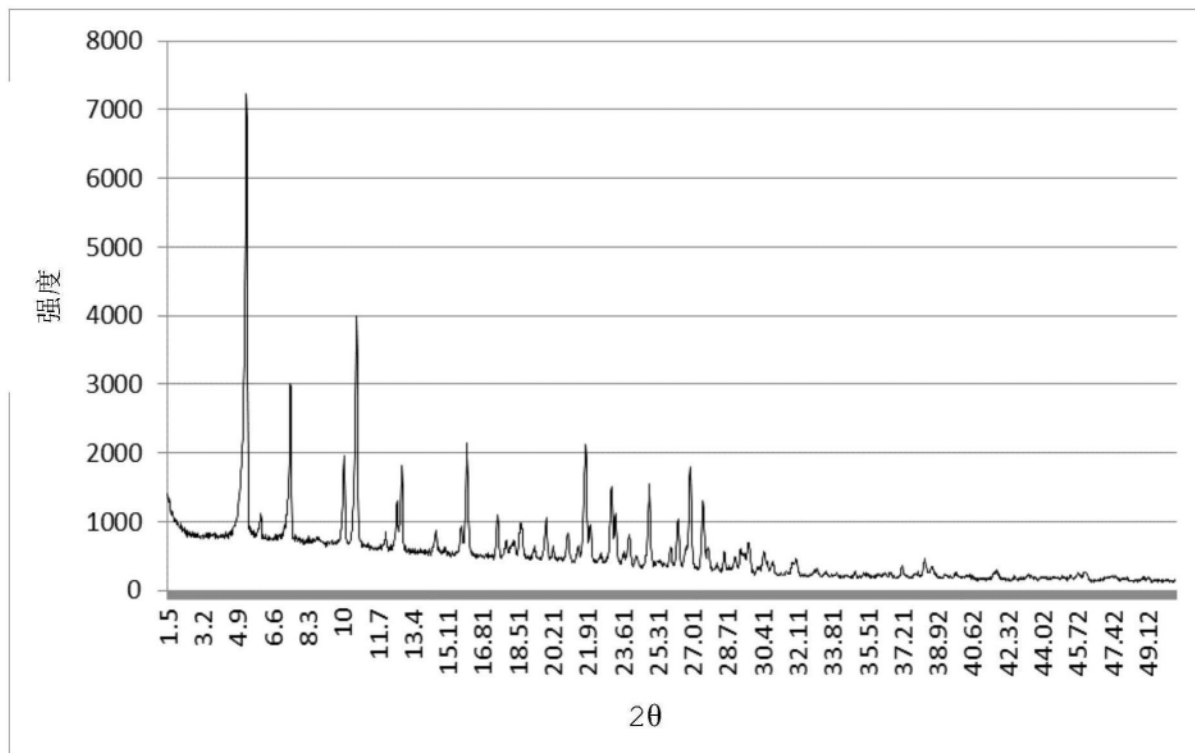


图15

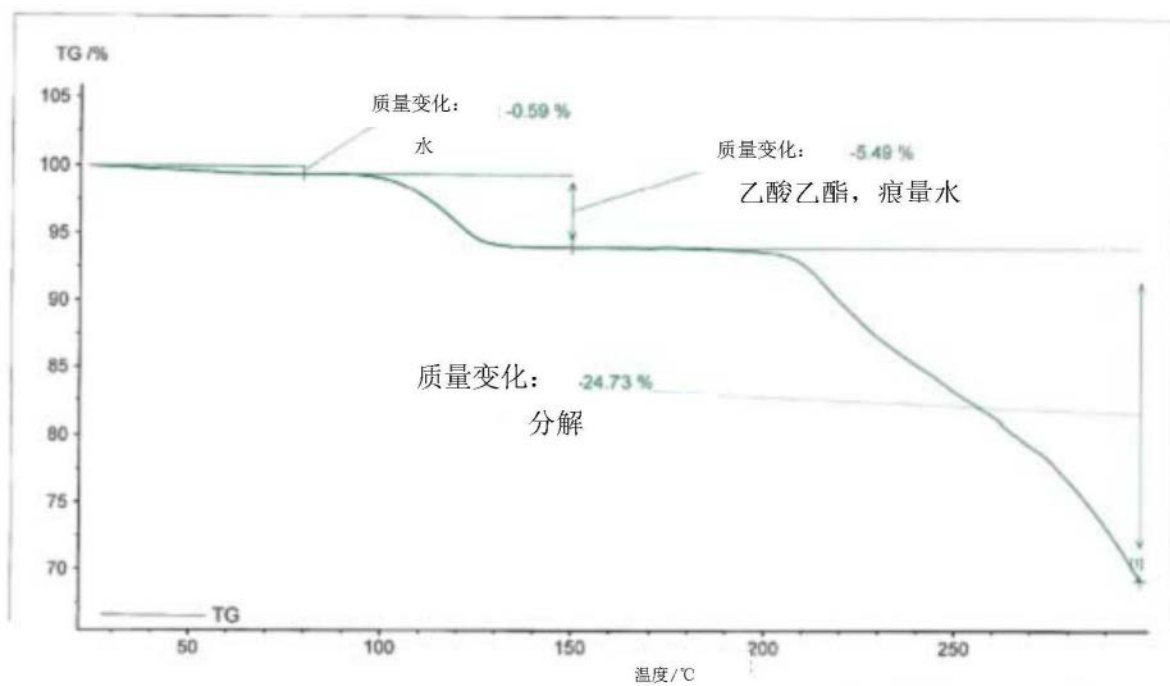


图16