

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2007.12.04	(73) Titular(es): SYNGENTA LIMITED EUROP.REG.CTR.PRIESTLEY RD.,SURREY RESEARCH PARK GUILDFORD SURREY GU2 7YH GB
(30) Prioridade(s): 2006.12.15 GB 0625095	
(43) Data de publicação do pedido: 2009.09.09	
(45) Data e BPI da concessão: 2015.12.02 044/2016	(72) Inventor(es): JEAN-CHARLES DANIEL NICOLAS BROQUET GB RICHARD CHI SHING CHUNG GB GORDON ALASTAIR BELL GB
	(74) Mandatário: NUNO MIGUEL OLIVEIRA LOURENÇO RUA CASTILHO, Nº 50 - 9º 1269-163 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÃO DE TRIAZOLES**

(57) Resumo:

ESTA INVENÇÃO REFERE-SE A MISTURAS DE COMPOSTOS DE TRIAZOLE E EM PARTICULAR À UTILIZAÇÃO DE TAIS MISTURAS EM COMPOSIÇÕES NÃO CRISTALIZANTES. ELA REFERE-SE A MISTURAS QUE SÃO SOLUÇÕES CONCENTRADAS E TAMBÉM À UTILIZAÇÃO DAS SOLUÇÕES CONCENTRADAS NA FORMA DILUÍDA EM ÁGUA. ALÉM DISSO, ELA REFERE-SE À UTILIZAÇÃO DE TAIS MISTURAS PARA EFEITOS DE PROTEÇÃO AGRÍCOLA OU DE MATERIAIS E À UTILIZAÇÃO DE UM COMPOSTO DE TRIAZOLE PARA PREVENIR OU RETARDAR A CRISTALIZAÇÃO DE UM SEGUNDO COMPOSTO DE TRIAZOLE.

RESUMO

"FORMULAÇÃO DE TRIAZOLES"

Esta invenção refere-se a misturas de compostos de triazole e em particular à utilização de tais misturas em composições não cristalizantes. Ela refere-se a misturas que são soluções concentradas e também à utilização das soluções concentradas na forma diluída em água. Além disso, ela refere-se à utilização de tais misturas para efeitos de proteção agrícola ou de materiais e à utilização de um composto de triazole para prevenir ou retardar a cristalização de um segundo composto de triazole.

DESCRIÇÃO
"FORMULAÇÃO DE TRIAZOLES"

Esta invenção refere-se a uma solução concentrada que compreende dois compostos de triazole e um solvente miscível com água, em que os dois compostos de triazole são selecionados de ciproconazol, propiconazol e difenoconazol; a concentração total dos dois compostos de triazole é desde 0,5 a 600 g/L; e a proporção do peso total dos dois compostos de triazole relativamente ao peso total de qualquer solvente imiscível com água é maior do que 2 para 1 e também, desse modo, à utilização das soluções concentradas na forma diluída em água. Além disso, ela refere-se à utilização de tais soluções concentradas para efeitos de proteção agrícola ou de materiais e à utilização de um composto de triazole para prevenir ou retardar a cristalização de um segundo composto de triazole.

Muitos compostos biologicamente ativos [frequentemente referidos como ingredientes ativos, por exemplo ingredientes ativos farmacêuticos ou agroquímicos] pertencem ao grupo triazole de produtos químicos. Frequentemente são utilizadas misturas de compostos de triazole porque os seus espectros de atividade biológica complementam-se uns aos outros. Na utilização, os triazoles têm de ser frequentemente aplicados via um meio aquoso; isto pode requerer que uma formulação concentrada de um triazole seja adicionada a um grande volume de água, sendo o 'fator de diluição' [isto é, a proporção em volume do concentrado relativamente à água adicional] tipicamente de 1:1 a 1:1000.

As propriedades físicas dos produtos químicos de triazole variam de composto para composto mas invariavelmente os triazoles são sólidos ou são líquidos viscosos à temperatura ambiente. Alguns triazoles podem existir como um óleo viscoso e um sólido em equilíbrio. Geralmente, os triazoles têm solubilidades muito baixas em água às temperaturas às quais são utilizados. A solubilidade em líquidos orgânicos varia significativamente de triazole para triazole.

As EP0095242, EP0393746, WO96/01054 e DE19648888 referem-se a certas formulações que compreendem mais do que um composto de triazole.

Os problemas associados à formulação de um composto que tem uma baixa solubilidade em água são discutidos na WO 03/037084. Uma abordagem consiste em dissolver um ingrediente ativo insolúvel em água num solvente imiscível com água, tal como um hidrocarboneto aromático, para formar um concentrado emulsionável (EC). Este pode ser conservado como uma solução estável e diluído com água quando pronto para ser utilizado para formar uma emulsão turva de tamanho de gotícula pequeno. Os ingredientes ativos insolúveis em água que não são facilmente solúveis em solventes imiscíveis com água correntes podem ser dissolvidos num solvente miscível com água para formar um concentrado dispersível (DC) estável em armazenagem. O ingrediente ativo forma uma suspensão ao ser diluído com água. Concentrados dispersíveis deste tipo são descritos, por exemplo, na WO 92/10937. Estes DCs são geralmente formulações de três componentes, nas quais um ingrediente ativo insolúvel em água sólido e um dispersante são solubilizados num solvente miscível com água. Uma gama de dispersantes é adequada incluindo polímeros de vinilpirrolidona alquilada, condensados de óxido de etileno

óxido de propileno/propileno glicol, produtos de adição de nonilfenol e óxido de etileno e vários etoxilatos. Os solventes miscíveis com água incluem acetonitrilo, γ -butirolactona, dimetilcetona, dimetilfurano, dimetilsulfóxido, metanol e *N*-metilpirrolidona.

Uma desvantagem quando se utilizam solventes miscíveis com água para dissolver ingredientes ativos de baixa solubilidade em água é as más propriedades de diluição da composição DC resultante em água; de forma frequente o ingrediente ativo é rapidamente precipitado como cristais grosseiros que originam problemas de aplicação, tais como bloqueio da seringa, filtro ou bico de pulverização, e bioeficácia má ou incoerente. Para impedir (ou, mais geralmente, retardar a) cristalização pode ser incorporado um excesso de emulsionante ou dispersante, tipicamente numa proporção de 1:1 com o ingrediente ativo, mas esta proporção conduz a concentrações destes agentes que podem dar origem a efeitos secundários indesejáveis, tais como problemas de fitotoxicidade.

Este problema de cristalização tem sido observado quando se tenta preparar formulações SL contendo até mesmo um único ingrediente ativo de triazole [por exemplo, ciproconazol ou difenoconazol]; estas formulações são conhecidas como formulações "solo". Por conseguinte, uma abordagem de formulação que tem sido utilizada com formulações de triazole [triazole "solo" ou misturas de triazole] consiste em preparar uma formulação concentrada que se baseia não só num solvente miscível com água mas também num solvente imiscível com água, estando o solvente imiscível com água presente de forma a impedir a cristalização dos compostos de triazole quando o concentrado de formulação é adicionado à água.

O solvente miscível com água protege o concentrado de formulação contra a cristalização a temperatura baixa durante a armazenagem [por exemplo, abaixo de 5 °C] mas quando o concentrado é adicionado à água, o solvente miscível com água desloca-se para a fase aquosa e, por conseguinte, o solvente imiscível com água, que permanece com o triazole, é necessário para prevenir ou retardar a cristalização do triazole após diluição do concentrado em água. A presença de solvente imiscível com água no concentrado de formulação limita o espaço disponível para o solvente polar miscível com água, o qual, por sua vez, tem um impacto na concentração máxima de triazole que pode estar presente no concentrado de formulação.

Surpreendentemente, os problemas de cristalização discutidos acima foram agora superados sem se depender de um solvente imiscível com água [ou utilizando apenas níveis baixos de solvente imiscível com água] e desenvolvendo um sistema de formulação que, apesar de não ser apropriado para um único ingrediente ativo de triazole, funciona porém com sucesso para uma mistura de triazoles devido à interação entre os ingredientes ativos de triazole.

Assim, de acordo com a presente invenção é proporcionada uma solução concentrada que compreende dois compostos de triazole e um solvente miscível com água, em que os dois compostos de triazole são selecionados de ciproconazol, propiconazol e difenoconazol; a concentração total dos dois compostos de triazole é desde 0,5 a 600 g/L; e a proporção do peso total dos compostos de triazole relativamente ao peso total de solvente imiscível com água é maior do que 2 para 1. De modo adequado, esta proporção é maior do que 5:1; de modo mais adequado é maior do que 10:1; e de modo ainda mais adequado é maior do que 20:1. De um modo muito

adequado o termo significa que a composição não compreende qualquer solvente imiscível com água.

A interação entre triazoles pode ser descrita como tendo o efeito de que embora sejam necessários 'x' gramas de um solvente imiscível com água, 'S', para preparar uma "formulação solo" de 'X' gramas de triazole 'A'; e sejam necessários 'y' gramas de um solvente imiscível com água, 'S', para preparar uma "formulação solo" de 'Y' gramas de triazole 'B', surpreendentemente, quando é preparada uma "formulação de mistura" que compreende 'X' gramas de triazole 'A' e 'Y' gramas de triazole 'B', a quantidade de solvente imiscível com água, 'S', necessário é significativamente inferior a 'x + y' gramas.

A solução concentrada da presente invenção pode ser diluída em água antes da utilização. Uma 'diluição' típica em água pode envolver um litro de concentrado de formulação adicionado a desde 1 até 1000 litros de água.

Na solução concentrada de acordo com a invenção a quantidade total de triazoles é desde 0,5 a 600 g/L, mais geralmente desde 10 a 500 g/L, e tipicamente desde 200 a 450 g/L.

Ainda num outro aspeto da invenção é proporcionada a utilização da solução concentrada como aqui descrita para a proteção de materiais industriais [referidos como "materiais de proteção"]. De modo adequado, o material industrial a ser protegido é selecionado do grupo que consiste em: madeira; plástico; compósito de madeira e plástico; tinta; papel; e painéis prensados.

O termo "Material Industrial" inclui os materiais utilizados em construção e semelhantes. Por exemplo,

Material Industrial pode ser madeira de estrutura, portas, armários, unidades de armazenagem, tapetes, particularmente tapetes de fibra natural tais como lã e juta, plásticos, madeira (incluindo madeira processada) e compósito de madeira e plástico.

Numa forma de realização particular o Material Industrial é um revestimento. "Revestimento" inclui composições aplicadas a um substrato, por exemplo, tintas, corantes, vernizes, lacas, primários, revestimentos semibrilhantes, revestimentos brilhantes, revestimentos protetores, acabamentos, revestimentos antimanchas, selantes de penetração para substratos porosos, betão, mármore, revestimentos elastoméricos, mástiques, vedantes, selantes, revestimentos de placas e painéis, revestimentos de transporte, revestimentos de mobiliário, revestimentos de bobinas, revestimentos de pontes e depósitos, tintas de marcação de superfície, revestimentos e tratamentos de couro, revestimentos de tratamento de pavimentos, revestimentos de papel, revestimentos de cuidado pessoal [tal como para cabelo, pele ou unhas], revestimentos de têxteis tecidos e não-tecidos, pastas de corante de pigmentos, revestimentos de adesivos [tais como, por exemplo, adesivos sensíveis à pressão e adesivos de laminação a húmido ou a seco] e argamassas.

De modo adequado "revestimento" significa tinta, verniz, corante, laca ou argamassa; de modo mais adequado "revestimento" é uma laca ou alternativamente "revestimento" pode significar tinta. Tinta pode compreender, por exemplo, um material filmogénico e um veículo (cujo veículo pode ser água e/ou um solvente orgânico) e opcionalmente um pigmento.

Além disto, "Material Industrial" inclui adesivos, selantes, materiais de junção, juntas e material de isolamento. Numa forma de realização particular "Material Industrial" significa madeira de estrutura. Numa outra forma de realização "Material Industrial" significa madeira processada. Numa outra forma de realização "Material Industrial" significa plástico.

Plásticos incluem polímeros e copolímeros plásticos, incluindo: acrilonitrilo-butadieno-estireno, borracha de butilo, resinas epóxi, fluoropolímeros, isopreno, nylons, polietileno, poliuretano, polipropileno, poli(cloreto de vinilo), poliestireno, policarbonato, poli(fluoreto de vinilideno), poliacrilato, poli(metacrilato de metilo), poliuretano, polibutileno, poli(tereftalato de butileno), poliéter sulfona, poli(óxido de fenileno), poli(éter de fenileno), poli(sulfureto de fenileno), poliftalamida, polissulfona, poliéster, silicone, borracha de estireno-butadieno e combinações de polímeros. Numa outra forma de realização "Material Industrial" significa poli(cloreto de vinilo) (PVC). Numa outra forma de realização "Material Industrial" significa poliuretano (PU). Numa outra forma de realização "Material Industrial" significa compósito de madeira e plástico (WPC). O compósito de madeira e plástico é um material que é bem conhecido na técnica. Uma revisão sobre WPCs pode ser encontrada na seguinte publicação - Craig Clemons - Forrest Products Journal. June 2002 Vol 52. N.º 6. pp 10-18.

"Madeira" é para ser entendido como incluindo madeira e produtos de madeira, por exemplo: produtos derivados de madeira, madeira de construção, contraplacado, painel de partículas, aglomerado de partículas laminadas, vigas laminadas, painel de partículas orientadas, painel de fibras duro, painel de partículas, madeira tropical,

madeira de estrutura, vigas de madeira, travessas de caminhos de ferro, componentes de pontes, pontões, veículos feitos de madeira, caixas, paletes, contentores, postes telegráficos, cercas de madeira, esteios de madeira, janelas e portas feitas de madeira, contraplacado, painel de partículas, obra de marcenaria, ou produtos de madeira que são utilizados, de maneira geral, para a construção de casas ou pavimentos, na construção de obras de carpintaria ou produtos de madeira que são geralmente utilizados na construção de casas incluindo madeira processada, construção e carpintaria.

"Material Industrial" inclui também lubrificantes de arrefecimento e sistemas de arrefecimento e aquecimento, sistemas de ventilação e ar condicionado e partes de plantas de produção, por exemplo circuitos de água de arrefecimento.

"Material Industrial" inclui também painéis prensados tais como painéis prensados à base de gesso. São ainda divulgados "Materiais Industriais" que compreendem uma composição como aqui descrita. Os referidos Materiais Industriais são seleccionados do grupo que consiste em: madeira; plástico; compósito de madeira e plástico; tinta; papel; e painéis prensados. Numa forma de realização particular os referidos Materiais Industriais compreendem madeira.

Os exemplos de maneiras através das quais um fungo ou Material Industrial pode ser tratado com um fungicida de acordo com a invenção são: inclusão do referido fungicida no próprio Material Industrial, absorção, impregnação, tratamento (em sistemas fechados de pressão ou vácuo) do referido material com o referido fungicida, imersão ou impregnação do material de construção, ou revestimento do

material de construção, por exemplo, por revestimento em cortina, aplicação com rolo, trincha, pulverização, atomização, polvilhação, dispersão ou derramamento.

Qualquer solvente polar miscível com água que possa dissolver os dois ou mais triazoles pode ser utilizado na invenção. Os solventes adequados incluem γ -butirolactona, álcool tetra-hidrofurfurílico, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, propileno glicol e lactato de etilo. Os solventes miscíveis com água preferidos são γ -butirolactona, lactato de etilo, propileno glicol e álcool tetra-hidrofurfurílico, e um solvente particularmente preferido é álcool tetra-hidrofurfurílico. Podem ser também utilizadas misturas de solventes polares miscíveis com água. A quantidade de solvente utilizada é suficiente para trazer a solução total até ao volume final necessário do concentrado de formulação.

Embora não seja essencial, as composições da presente invenção podem incluir outros aditivos, por exemplo, polímero estabilizantes ou agentes anti-sedimentação para melhorar a diluição. Os exemplos de estabilizantes ou agentes anti-sedimentação adequados incluem polímeros solúveis em água e insolúveis em água tais como etilcelulose, caseína, hidroxipropilcelulose, *Avicel*TM CL-611 (com base em celulose microcristalina), *Agrimer*TM VEMA AN-216 (um copolímero de éter vinílico e maleico anidrido, PM 55 000 a 80 000 Dalton), *NU-FILM-P*TM (poli-1-p-menteno) e *Kelzan*TM (uma goma xantana). Tais aditivos são convenientemente utilizados em quantidades até 5 g/L, por exemplo 1 a 4 g/L, tipicamente 2,5 g/L, dependendo da sua solubilidade no solvente polar miscível com água utilizado. Por exemplo, a quantidade máxima de *Avicel* CL-611 e *Kelzan*

que pode ser dissolvida num concentrado baseado em *N*-metilpirrolidona é de cerca de 1 g/L.

A composição pode conter também emulsionantes para ajudar à dispersão dos ingredientes ativos insolúveis em água na água. Os emulsionantes podem ser selecionados daqueles geralmente utilizados na técnica e podem ser não iónicos, aniónicos ou misturas dos mesmos. Os exemplos de emulsionantes não iónicos adequados incluem etoxilatos de óleo de rícino, copolímeros de bloco, etoxilatos de alquilfenol, etoxilatos de álcool, etoxilatos de triestirilfenol, ésteres de sorbitano e seus derivados de etoxilatos, etoxilatos de ácidos gordos e poliglicosídeos de alquilo. Os exemplos de emulsionantes aniónicos incluem sais de ácido alquilbenzenossulfónico, sais de ácido alquilsulfossuccínico, etoxilatos de ésteres de fosfato de alquilarilo e etoxilatos de ésteres de fosfato de álcoois.

Uma solução fungicida aquosa pode ser aplicada por pulverização, ou por qualquer outra técnica conhecida, no local que requer tratamento.

Assim, num outro aspeto da presente invenção, é proporcionada a utilização da solução concentrada de acordo com a invenção para combater ou controlar uma doença agrícola, a qual compreende a aplicação à doença ou a um locus da doença, de uma quantidade fungicidamente eficaz da própria solução concentrada ou de uma combinação da solução concentrada e água.

A vantagem das soluções fungicidas concentradas da presente invenção é que podem produzir partículas submicrométricas essencialmente monodispersas por diluição em água que são estáveis ao crescimento subsequente durante pelo menos 24 horas.

As composições da presente invenção podem incluir também um outro fungicida, tal como clortalonil.

A invenção é ilustrada por referência, mas não é limitada pelo seguinte exemplo. No Exemplo são utilizadas as seguintes abreviaturas:

NMP = N-metilpirrolidona THFA = álcool tetra-hidrofurfurílico

A NMP e THFA são ambos solventes miscíveis com água; OCTASOLV™ (acetato de 2-etil-hexilo) é um solvente imiscível com água; GENAPOL™ 100, NANSATM™EVM 63/B, EMULSOGEN™EL360 e SOPROPHORT™SU são, cada, emulsionantes; FOAM BLAST™ 281 é um agente antiespuma; e LUVITEC™K-30 é um coloide protetor.

EXEMPLO 1

Este exemplo demonstra que, apesar da ausência de um solvente imiscível com água, podem ser preparadas composições não cristalizantes que compreendem dois compostos de triazole, ainda que as composições correspondentes com um único triazole apresentem cristalização.

A Tabela 1 proporciona formulações para 10 amostras [referidas como amostras A a J]. Cada amostra foi preparada misturando os ingredientes individuais em conjunto e, em seguida, aquecendo ligeiramente e agitando a mistura até ser preparada uma solução uniforme, que foi em seguida deixada arrefecer até à temperatura ambiente. Cada amostra foi em seguida avaliada para qualquer comportamento de cristalização da seguinte maneira:

Foi preparada uma diluição a 1% [em volume] adicionando 1 mL da amostra a 100 mL de Água Dura Padrão A ou D numa proveta de 100 mL com rolha. A amostra diluída foi em seguida deixada em repouso à temperatura ambiente e examinada quanto à presença de sedimento cristalino 24 horas após preparação. A tabela mostra se cada amostra produziu, ou não, cristais quando foi diluída em água [e se era esperada, ou não, qualquer cristalização].

Discussão de resultados:

As amostras de referência A e B contêm um solvente miscível com água e uma concentração alta de um solvente imiscível com água. Como esperado, nenhuma amostra produziu cristais quando diluída em água.

Em contrapartida, as amostras C, D, E e H são muito semelhantes às amostras A e B mas, ao contrário de A e B, não contêm qualquer solvente imiscível com água. Surpreendentemente, apesar da omissão de um solvente imiscível com água, estas amostras também não produziram cristais quando diluídas em água.

As amostras de referência F, G, I e J são composições 'solo' [isto é, elas contêm, cada, apenas um composto de triazole, em vez dos dois compostos de triazole]. A amostra G é essencialmente a amostra A mas com um triazole [propiconazol] retirado. Do mesmo modo, a amostra I é a amostra E mas com ciproconazol retirado, enquanto a amostra J é a amostra E mas com difenoconazol retirado. A amostra F tem a mesma formulação básica das amostras C, D e E mas a concentração do seu único triazole é significativamente inferior à concentração total dos triazoles juntos nas amostras C, D e E.

A presente invenção é demonstrada pelo facto das composições solo F, G, I e J terem todas problemas de cristalização enquanto as composições de mistura C, D, E e H não cristalizam.

Tabela 1 (*exemplos de referência)

Amostra:	A*	B*	C	D	E	F*	G*	H	I*	J*
Ingrediente [concentração em g/L]										
Ciproconazol	160	80	160	80	150	240	160	160	-	150
Propiconazol	250	250	250	250	-	-	-	250	-	-
Difenoconazol	-	-	-	-	250	-	-	-	250	-
OCTASOLV (acetato de 2- etil-hexilo)	até 1 litro	até 1 litro	-	-	-	-	até 1 litro	-	-	-
NMP	100	100	-	-	-	-	100	até 1 litro	-	-
GENAPOL O 100	60	60	-	-	-	-	60	60	-	-
NANSA EVM 63/B	50	50	21	21	21	21	50	50	21	21
EMULSOGEN EL360	70	70	63	63	63	63	70	70	63	63
SOPROPHORBESU	-	-	126	126	126	126	-	-	126	126
THFA	-	-	até 1 litro	até 1 litro	até 1 litro	até 1 litro	-	-	até 1 litro	até 1 litro
FOAM BLAST 281	-	-	1	1	1	1	-	-	-	-
LUVITEC K-30	-	-	2	2	2	2	-	-	-	-
Qualquer cristalização após diluição em água?	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não - após 24 horas [Sim - após 2 semanas].	Não	Sim	Sim
Era esperada cristalização?	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim

Lisboa, 25 de janeiro de 2016

REIVINDICAÇÕES

1. Solução concentrada que compreende dois compostos de triazole e um solvente miscível com água em que os dois compostos de triazole são selecionados de ciproconazol, propiconazol e difenoconazol; a concentração total dos dois compostos de triazole é desde 0,5 a 600 g/L; e a proporção do peso total dos dois compostos de triazole relativamente ao peso total de qualquer solvente imiscível com água é maior do que 2 para 1.
2. Solução de acordo com a reivindicação 1 em que a concentração total dos dois compostos de triazole é desde 10 a 500 g/L.
3. Solução de acordo com a reivindicação 2 em que a concentração total dos dois compostos de triazole é desde 200 a 450 g/L.
4. Solução de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3 em que o solvente miscível com água é γ -butirolactona, álcool tetra-hidrofurfurílico, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, propileno glicol ou lactato de etilo; ou é uma mistura de quaisquer destes solventes.
5. Solução de acordo com a reivindicação 4 em que o solvente miscível com água é álcool tetra-hidrofurfurílico.
6. Solução como reivindicada em qualquer uma das reivindicações anteriores em que a proporção do peso

total dos dois compostos de triazole relativamente ao peso total de qualquer solvente imiscível com água é maior do que 5 para 1.

7. Solução como reivindicada na reivindicação 6 em que a proporção é maior do que 10 para 1.

8. Solução como reivindicada na reivindicação 7 em que a proporção é maior do que 20 para 1.

9. Solução como reivindicada em qualquer uma das reivindicações 1 a 5 em que a solução não compreende qualquer solvente imiscível com água.

Lisboa, 25 de janeiro de 2016