



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0719214-2 B1

(22) Data do Depósito: 12/10/2007

(45) Data de Concessão: 22/11/2016



(54) Título: COMPOSTO, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM HIDRATO, AGENTE PARA PROTEÇÃO DE PLANTAS, E, PROCESSO PARA COMBATER VEGETAÇÃO INDESEJÁVEL.

(51) Int.Cl.: C07D 239/54; A01N 43/48

(30) Prioridade Unionista: 13/10/2006 EP 06122264.2

(73) Titular(es): BASF SE

(72) Inventor(es): THOMAS SCHMIDT, Químico(a), JOACHIM GEBHARDT, Químico(a), SANDRA LÖHR, Química, MICHAEL KEIL, Químico(a), JAN HENDRIK WEVERS, Engenheira Química, PETER ERK, Químico(a), HEIDI EMILIA SAXELL, Química, GERHARD HAMPRECHT, Químico(a), WERNER SEITZ, Químico(a), GUIDO MAYER, Químico(a), BERND WOLF, Químico(a), GERHARD COX, Físico (a), ALFRED MICHEL, Químico(a), CYRILL ZAGAR, ROBERT REINHARD, Químico(a), BERND SIEVERNICH, Químico(a)

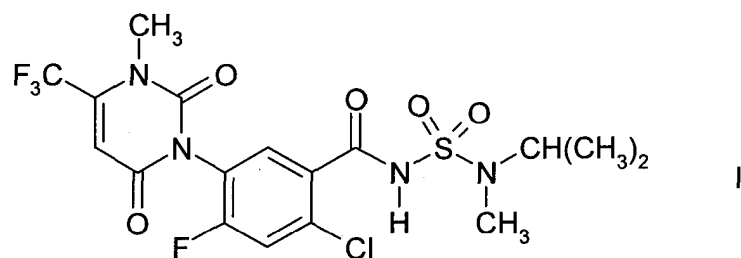
“COMPOSTO, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM HIDRATO, AGENTE PARA PROTEÇÃO DE PLANTAS, E, PROCESSO PARA COMBATER VEGETAÇÃO INDESEJÁVEL”

Descrição

5 A presente invenção refere-se aos hidratos de 2-cloro-5-[3,6-dihidro-3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-1-(2H) pirimidinil]-4-fluoro-N-[[metil (1-metiletil) amino] sulfonyl] benzamida, aqui abaixo também referidos como uma feniluracila I. A invenção também refere-se a um processo para a preparação destes hidratos e às formulações para proteção de

10 culturas que compreendem hidratos de uma feniluracila I.

A feniluracila I, que tem a seguinte fórmula:



é uma substância ativa herbicida que é descrita em WO 01/083459. Outros processos para esta preparação são descritos em WO 03/097589, WO 05/054208 e WO 06/097589 e o pedido internacional anterior

15 PCT/EP 2006/062414. Todos os processos conhecidos para preparar feniluracila I a fornecem como uma substância amorfa.

Estudos realizados pela empresa cessionária têm demonstrado que a feniluracila I amorfa é somente moderadamente apropriada para a preparação de formulações que compreendem a substância como sólido.

20 Problemas de estabilidade podem ocorrer, em particular, no caso de formulações de múltiplas fases.

Surpreendentemente, verificou-se agora que os processos apropriados dão hidratos de uma feniluracila I que não apresentam estas desvantagens. Além disso, foi notado, surpreendentemente, que estes hidratos

25 têm uma atividade herbicida melhor e, em uma série de culturas, têm uma

melhor tolerância da planta de cultura, do que a forma amorfa de uma feniluracila I conhecida até agora. Os hidratos da feniluracila I são substâncias cristalinas que são mais compactas do que a forma amorfa conhecida até agora. Os hidratos podem deste modo ser manipulados com uma maior facilidade do que a forma amorfa de uma feniluracila I, que é conhecida até agora

Consequentemente, a presente invenção refere-se aos hidratos de 2-cloro-5-[3,6-dihidro-3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-1-(2H)-pirimidinil]-4-fluoro-N-[[metil (1-metiletil) amino] sulfonil] benzamida.

Os hidratos da feniluracila I são substâncias cristalinas que, dependendo da forma dos cristalitos, compreendem aproximadamente 0,8 a 1,2 mol de água, em particular, 0,9 a 1,1 mol e especificamente 0,95 a 1,05 mol água por mole de feniluracila, e que podem deste modo ser considerados monohidratos. Um composto pode ser determinada por determinação da quantidade de água pelo método Karl Fischer.

Os hidratos fundem em uma temperatura na faixa de 100 a 150°C, dependendo da taxa de aquecimento e o tipo de recipiente de amostra. Em recipientes de amostra abertos e em taxas baixas de aquecimento de até 2 K/min, os hidratos fundem na faixa de 100 a 130°C, enquanto a faixa de fusão é deslocada para valores maiores quando as taxas de aquecimento são maiores e/ou quando recipientes de amostra tampados são usados. Em recipientes de amostra tampados e em taxas de aquecimento de 5 K/min, a faixa de fusão está tipicamente na faixa de 120 a 150°C, com um pico máximo na faixa de 130 a 140°C. Os pontos de fusão indicados detalhados aqui referem-se aos valores determinados por calorimetria de varredura diferencial (DSC, alumínio de material de cadinho).

Um estudo mais detalhado dos hidratos tem revelado que eles são gerados em duas formas diferentes, aqui abaixo também referidos como hidrato (a) e hidrato (b), mas que são idênticos com relação ao composto e

similares com relação aos pontos de fusão. Para diferenciar os mesmos da forma amorfa conhecida, aqui abaixo também referida como forma I, hidrato (a) de acordo com a invenção será aqui abaixo também referido como forma III e hidrato (b) de acordo com a invenção aqui abaixo também como forma IV.

Forma III de acordo com a invenção pode ser identificada por meio de difratômetro de raios X do pó com base em seu diagrama de difração. Assim, um difratograma de raios X em pó de forma III gravado a 25°C usando radiação Cu-K α (1,54178 Å) mostrou pelo menos um reflexo característico a $2\theta = 11,6 \pm 0,2^\circ$, enquanto a forma IV mostrou pelo menos um reflexo característico a $2\theta = 12,1 \pm 0,2^\circ$.

Em particular, um difratograma de raios X em pó de forma III mostrado sob estas condições, além disso, no reflexo a $2\theta = 11,6 \pm 0,2^\circ$, pelo menos 3, frequentemente pelo menos 5, em particular, pelo menos 7 ainda mais, e especificamente todos dos reflexos detalhados na tabela 1 aqui abaixo como valores 2θ , ou como espaçamentos interplanares d:

Tabela 1:

2θ	d [Å]
$5,1 \pm 0,2^\circ$	$17,37 \pm 0,02$
$10,1 \pm 0,2^\circ$	$8,76 \pm 0,02$
$10,8 \pm 0,2^\circ$	$8,15 \pm 0,02$
$11,6 \pm 0,2^\circ$	$7,62 \pm 0,02$
$13,9 \pm 0,2^\circ$	$6,35 \pm 0,02$
$15,1 \pm 0,2^\circ$	$5,86 \pm 0,02$
$16,1 \pm 0,2^\circ$	$5,49 \pm 0,02$
$17,9 \pm 0,2^\circ$	$4,95 \pm 0,02$
$20,2 \pm 0,2^\circ$	$4,40 \pm 0,02$
$24,5 \pm 0,2^\circ$	$3,63 \pm 0,02$

Estudos sobre monocristais de forma III demonstram que a estrutura do cristal subjacente é monoclínica. A célula unitária tem o grupo de espaçamento p2(1)/c. Os dados característicos da estrutura do cristal de forma III (determinado a -170°C) são compilados na tabela 2.

Tabela 2: Características cristalográficas de forma III

Parâmetro	Forma III
classe	monoclínica
grupo de espaço	P2(1)/c
a	17,624(2) Å
b	9,012(1) Å
c	13,624(1) Å
α	90°
β	92,223(4)°
γ	90°
volume	2162,3(3) Å ³
Z	4
densidade (calculada)	1,594 Mg/m ³
R ¹ , wR ²	0,096; 0,278
comprimento de onda	1,54178 Å

a,b,c = comprimento de célula unitária

α, β, γ = ângulo de célula unitária

Z = número de moléculas em uma célula unitária

- 5 Um difratograma de raios X em pó de forma IV, que foi gravado a 25°C usando radiação Cu-K α (1,54178 Å), mostra, por sua vez, como uma regra, pelo menos 3, frequentemente pelo menos 5, em particular, pelo menos 7, ainda mais e especificamente todos dos reflexos detalhados na tabela 3 aqui abaixo como valores 2 θ , ou como espaçamentos interplanares d,
- 10 além do reflexo a 2 θ = 12,03 $\pm$ 0,2°.

Tabela 3:

2 θ	d [Å]
5,2 $\pm$ 0,2°	17,21 $\pm$ 0,02
10,2 $\pm$ 0,2°	8,63 $\pm$ 0,02
10,9 $\pm$ 0,2°	8,11 $\pm$ 0,02
12,1 $\pm$ 0,2°	7,32 $\pm$ 0,02
14,0 $\pm$ 0,2°	6,31 $\pm$ 0,02
14,6 $\pm$ 0,2°	6,08 $\pm$ 0,02
15,4 $\pm$ 0,2°	5,77 $\pm$ 0,02
19,2 $\pm$ 0,2°	4,61 $\pm$ 0,02
19,9 $\pm$ 0,2°	4,44 $\pm$ 0,02
20,5 $\pm$ 0,2°	4,33 $\pm$ 0,02
24,7 $\pm$ 0,2°	3,60 $\pm$ 0,02
26,7 $\pm$ 0,2°	3,34 $\pm$ 0,02
27,8 $\pm$ 0,2°	3,21 $\pm$ 0,02

Os hidratos da feniluracila I são preparados com sucesso, por exemplo, pelos processos descritos aqui abaixo, que compreendem, como

etapa central, uma cristalização de uma solução da feniluracila I em um solvente orgânico na presença de água.

Os solventes orgânicos podem tomar a forma dos solventes orgânicos que são miscíveis com água, mas também os que têm somente miscibilidade limitada com água.

Exemplos de solventes orgânicos preferidos, aqui abaixo também referidos como solventes L1, são

- éteres acíclicos com 4 a 6 átomos C, como éter metil terc-butílico,
 - éteres alicíclicos com 4 a 6 átomos C como tetrahidrofurano,
 - dialquil cetonas com 3 a 5 átomos C, em particular, acetona,
 - C₁-C₄-alcanóis como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, terc-butanol,
 - C₂-C₃-alquilenoglicol mono-C₁-C₄-alquil éteres como éter de etileno glicol metílico e éter de betileno glicol n-propílico,
 - di-(C₂-C₃-alquilenoglicol) mono-C₁-C₄-alquil éteres,
 - C₁-C₄-alquilésteres de ácidos C₁-C₄-carboxílicos alifáticos,
- em particular, C₁-C₄-alquilésteres de ácido acético, como acetato de etila e acetato de butila,
- hidrocarbonetos alifáticos e aromáticos, em particular, mono- e di-C₁-C₄-alquilbenzenos como tolueno e xileno, e C₅-C₈-alcanos como pentano, heptano e hexano,
 - clorohidrocarbonetos alifáticos e aromáticos como diclorometano e clorobenzeno, e

- misturas destes solventes.

Solventes orgânicos especialmente preferidos são metanol e mono- e

di-C₁-C₄-alquilbenzenos, em particular, tolueno, e misturas de

5 mono- e di-

C₁-C₄-alquilbenzenos, em particular, tolueno, com os solventes

L1 acima

mencionados, em particular, com tetrahydrofurano e/ou com metanol. O

10 mono- ou quantidades de di-C₁-C₄-alquilbenzeno em pelo menos 50% por

volume, e em particular, pelo menos 80% por volume, nestas misturas, com

base na quantidade total de solvente orgânico L1.

15 Além dos solventes L1 acima mencionados, o solvente orgânico empregado na cristalização também pode compreender outros solventes orgânicos diferentes (aqui abaixo solventes L2). Como uma regra, a quantidade do solvente L2 não é maior do que 50% por volume, em particular, não mais do que 20% por volume, com base na quantidade total do
20 solvente orgânico empregado para a cristalização.

De acordo com a invenção, a cristalização dos hidratos é alcançada na presença de água. O último é, como uma regra, adicionado em uma solução da feniluracila no solvente orgânico. No caso de solventes que são capazes de dissolver em água pelo menos em parte, a água adicionada
25 reduz a solubilidade de uma feniluracila no solvente orgânico, e cristalização do hidrato ocorre. No caso de solventes que formam um sistema de múltiplas fases com a quantidade adicionada de água, a cristalização é, como uma regra, ocasionada por resfriamento.

A quantidade de água está tipicamente na faixa de 5 a 300

partes por volume, em particular, na faixa de 5 a 200 partes por volume, com base em 100 partes por volume de solvente orgânico.

Para cristalizar os hidratos, um procedimento será frequentemente seguido em que uma solução da feniluracila I em um dos solventes orgânicos acima mencionados é provida, e a quantidade desejada de água é adicionada à mesma.

A adição de água pode ser realizada em temperatura ambiente ou em temperatura elevada e é tipicamente realizada em temperaturas de 20°C no ponto de ebulição do solvente orgânico empregado, mas preferivelmente em temperaturas de até um máximo de 90°C. A quantidade desejada de água pode ser adicionada em uma ou mais porções durante um período breve, isto é, até 10 minutos, ou lentamente, por exemplo, durante um período de pelo menos 30 minutos ou pelo menos 60 minutos, por exemplo, 30 a 300 minutos ou 60 a 300 minutos ou 120 a 300 minutos.

Se a adição de água for realizada em temperatura elevada, a temperatura será diminuída, como uma regra, após a água ter sido adicionada. Por exemplo, um procedimento pode ser seguido em que água é adicionada à solução quente até cristalização começar e a mistura é subsequentemente resfriada e, se apropriado, mais água é adicionada para completar o processo de cristalização.

Também é possível dissolver a feniluracila I, preferivelmente a forma amorfa, em uma mistura apropriada de solvente orgânico e água, se apropriado com aquecimento, por exemplo, em temperaturas na faixa de 40 a 90°C, e ocasionar a cristalização por adição de mais água e/ou por resfriamento.

Processos que são apropriados para cristalizar a forma III são, por exemplo, os que ocasionam uma cristalização lenta, por exemplo, por adição da água durante um período prolongado e/ou lentamente resfriando a mistura de solvente e água e dissolver a feniluracila I.

A formação de forma IV, por sua vez, pode ser promovida pelas medidas que ocasionam uma cristalização rápida, por exemplo, a adição rápida de água ou realizando a cristalização em temperaturas abaixo de 40°C.

5 A cristalização de forma III ou IV pode ser controlada ou acelerada por semente com cristais de semente da forma respectiva, por exemplo, por adição de cristais de semente da forma respectiva antes ou durante o processo de cristalização.

10 No caso em que cristais de semente são adicionados durante o processo de cristalização, eles tipicamente perfazem 0,001 a 10% em peso, frequentemente 0,005 a 5% em peso, em particular, 0,01 a 1% em peso e especificamente 0,05 a 0,5% em peso, com base na feniluracila I dissolvida.

15 No caso em que a cristalização é realizada na presença de cristais de semente, estes são preferivelmente somente adicionados em uma temperatura em que a concentração de saturação de uma feniluracila I no respectivo solvente foi atingida, isto é, em, ou abaixo, a temperatura em que a quantidade dissolvida de feniluracila I no solvente em questão forma uma solução saturada. A dependência de temperatura da concentração de saturação em um solvente pode ser determinada pelo versado com base em experiências de rotina. Frequentemente, os cristais de semente são adicionados quando a
20 temperatura da solução não é mais do que 60°C. Preferivelmente, a mistura é deixada resfriar em temperaturas abaixo de 30°C, em particular, de 25°C ou menos, por exemplo, em temperaturas na faixa de 0°C a 25°C, após adição dos cristais de sementes, antes do material cristalino resultante ser isolado a partir do licor mãe a fim de isolar o hidrato da feniluracila I. O resfriamento
25 na presença de cristais de sementes pode ser realizado em um modo controlado em uma taxa de resfriamento de, como uma regra, não mais do que 30 K/h, por exemplo, 1 a 30 K/h, frequentemente 2 a 20 K/h e em particular, 3 a 15 K/h, ou em um modo não controlado.

Após a adição da água, ou após resfriamento ter terminado,

pode ser vantajoso colocar em suspensão o precipitado resultante durante um tempo no licor mãe, por exemplo, durante um período de 30 minutos a 3 dias, antes do cristalizado ser isolado a partir do licor mãe.

5 Como uma alternativa, também é possível colocar em suspensão a feniluracila I, preferivelmente a forma amorfa, em água ou uma mistura de água e um solvente orgânico, durante este processo um hidrato inventivo da feniluracila I se forma após algum tempo. A via mencionada por último é particularmente apropriada para a preparação de forma IV. Com relação aos solventes orgânicos, o que foi descrito acima também se aplica
10 aqui de modo análogo.

Obter os hidratos a partir de uma mistura de cristalização, isto é, o isolamento do hidrato a partir do licor mãe, é obtido por técnicas comuns para separar os constituintes sólidos de líquidos, por exemplo, por filtração, centrifugação ou por decantação. Como uma regra, o sólido isolado será
15 lavado, por exemplo, com o solvente usado para a cristalização, com água ou com uma mistura dos solventes orgânicos usados para cristalização e água. A lavagem pode ser obtida em uma ou mais etapas, a última etapa de lavagem sendo frequentemente realizada com água. A lavagem é tipicamente obtida em temperaturas abaixo de 30°C, frequentemente abaixo de 25°C e em
20 particular, abaixo de 20°C, a fim de mander as perdas de produto de interesse tão baixas como poossível. A seguir, o hidrato resultante pode ser secado cuidadosamente a fim de evitar a perda de água do hidrato, e então ainda processado. Frequentemente, no entanto, a substância ativa úmida obtida após lavagem, em particular, uma substância ativa aquosa úmida, será ainda
25 processada diretamente.

A cristalização de acordo com a invenção dá uma feniluracila I que consiste essencialmente de um hidrato de acordo com a invenção, isto é, a quantidade de hidrato com base na quantidade total de feniluracila I na mistura de cristalização é tipicamente de pelo menos 90%, frequentemente

pelo menos 95% e em particular, pelo menos 98%. A pureza de uma feniluracila nos hidratos obtida, isto é, a quantidade de feniluracila I, com base na quantidade total dos constituintes orgânicos presente no hidrato, é, como uma regra, pelo menos de 94% em peso, em particular, pelo menos 96% em peso.

A solução empregada para a cristalização de uma feniluracila I pode ser provida, por exemplo, pelos seguintes métodos:

(1) dissolver a feniluracila I, preferivelmente em uma forma que difere dos hidratos, em um solvente orgânico ou mistura solvente/água; ou

(2) preparar uma feniluracila I por reação química e transferir a mistura de reação, se apropriado após remoção de reagentes e/ou subprodutos, em um solvente orgânico que é apropriado de acordo com a invenção.

Em princípio, qualquer forma conhecida de uma feniluracila I pode ser empregada para preparar a solução por dissolução da feniluracila I. Naturalmente, uma forma de uma feniluracila I que difere das formas de hidrato será usada. São em particular apropriados para este fim, uma fusão sólida ou líquida de uma feniluracila ou feniluracila I amorfa como conhecida a partir da técnica anterior. Além da forma amorfa I de uma feniluracila, a forma II de anidrato cristalino de uma feniluracila também é apropriada. A forma II de anidrato é o assunto de um pedido de patente paralelo, ao qual se faz referência aqui em sua totalidade.

O solvente usado para dissolver a feniluracila I tipicamente toma a forma de um dos solventes orgânicos L1 acima mencionados ou uma mistura de solventes L1 diferentes ou uma mistura de solventes que compreende pelo menos 70% em peso e especificamente pelo menos 90% em peso de solvente L1, com base na quantidade total de solvente empregado para a finalidade de dissolver.

Para dissolver a forma de uma feniluracila I que difere das formas de hidrato III e IV, a feniluracila I geralmente será incorporada ao solvente na forma de sólido finamente particulado ou como uma co-misturação em fusão, cujo processo é realizado em uma temperatura em que o solvente, ou mistura de solventes, é capaz de dissolver completamente a feniluracila I.

A dissolução da feniluracila I é geralmente realizada em temperaturas na faixa de 20 a 160°C. Em uma forma de realização preferida da invenção, a dissolução de uma feniluracila I ocorre em temperatura elevada, em particular, em pelo menos 50°C, especificamente em pelo menos 80°C, onde, naturalmente, a temperatura empregada para dissolver não irá exceder o ponto de ebulição do solvente. Frequentemente, é realizada em temperaturas na faixa de 50 a 140°C, em particular, na faixa de 80 a 120°C e especialmente preferivelmente na faixa de 95 a 115°C.

A quantidade de feniluracila I que é dissolvida no solvente naturalmente irá depender da natureza do solvente L1 e a temperatura de dissolução, e está frequentemente na faixa de 50 a 800 g/l. As condições apropriadas podem ser determinadas pelo versado em experiências de rotina.

A solução da feniluracila I também pode ser provida por transferência de uma mistura de reação que foi obtida como o resultado da reação química e que compreende a feniluracila I em um solvente orgânico ou mistura solvente/água que é apropriado de acordo com a invenção, se apropriado após ter removido os reagentes e/ou subprodutos. Aqui, um procedimento pode ser seguido em que a reação é realizada em um solvente orgânico ou mistura solvente que é composta pelo menos em parte, preferivelmente em pelo menos 50% em peso, de um solvente que é apropriado para a cristalização e, se apropriado, um trabalho é realizado, onde excesso de reagentes e quaisquer catalisadores que podem estar presentes e qualquer solvente não apropriado que pode estar presente são removidos. A

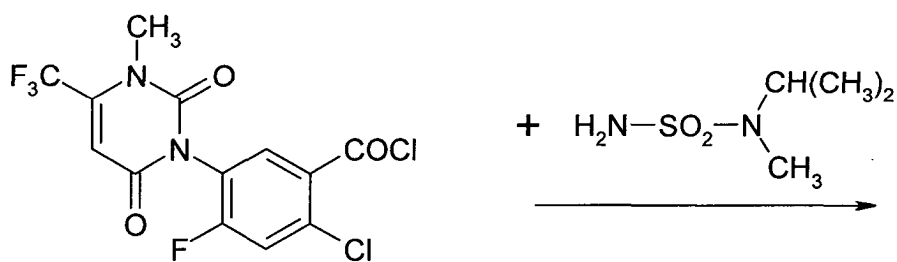
preparação de uma solução da feniluracila I por reação química de um precursor apropriado de uma feniluracila I, pode ser realizada em analogia aos métodos que são descritos na arte anterior citados no início, que são aqui citados por referência em sua totalidade.

5 A preparação dos hidratos III e IV também pode ser obtido partindo de 2-cloro-5-[3,6-dihidro-3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-1-(2H)-pirimidinil]-4-fluoro-N-[[metil (1-metiletil) amino] sulfonil] benzamida amorfo por colocação em suspensão da feniluracila amorfa em água ou um solvente orgânico contendo água. Os solventes orgânicos apropriados são em particular, os solventes L1 que são capazes de dissolver pelo menos 100 g/l
10 água a 298 K e 1 bar. Estes incluem, em particular, dialquil cetonas com 3 a 5 átomos C, C₁-C₄-alcanóis, C₂-C₃-alquilenos glicol mono-C₁-C₄-alquil éteres, di-(C₂-C₃-alquilenos glicol)mono-C₁-C₄-alquil éteres, tetrahidrofurano e misturas destes solventes. Se uma mistura de água e solvente orgânico for
15 empregada, a quantidade de água é tipicamente de 50 a 2000 partes por volume, com base em 100 partes por volume de solvente orgânico.

 A preparação da 2-cloro-5-[3,6-dihidro-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-1(2H)-pirimidinil]-4-fluoro-N-[[metil (1-metiletil) amino] sulfonil] benzamida empregada como um material de partida para a
20 preparação dos hidratos pode ser obtida pelos métodos descritos em WO 01/083459, WO 03/097589, WO 05/054208, WO 06/097589 e PCT/EP 2006/062414, que são incorporados aqui em sua totalidade por referência.

 Prefere-se especialmente preparar a feniluracila I pelos seguintes métodos:

25 1) Conversão de ácido 2-cloro-5-[3,6-dihidro-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-1(2H)-pirimidinil]-4-fluorobenzóico em seu cloreto de ácido ou o anidrido correspondente e conversão subsequente do derivado de ácido ativado correspondente N-metil-N-(1-metiletil) sulfamoilamida, por exemplo:



feniluracila I

Esta reação é geralmente realizada em temperaturas de 20°C no ponto de ebulição da mistura de reação em um solvente orgânico na presença de uma base e, se apropriado, de um catalisador [cf., por exemplo, WO 01/083459, WO 03/097589 e também WO 04/039768].

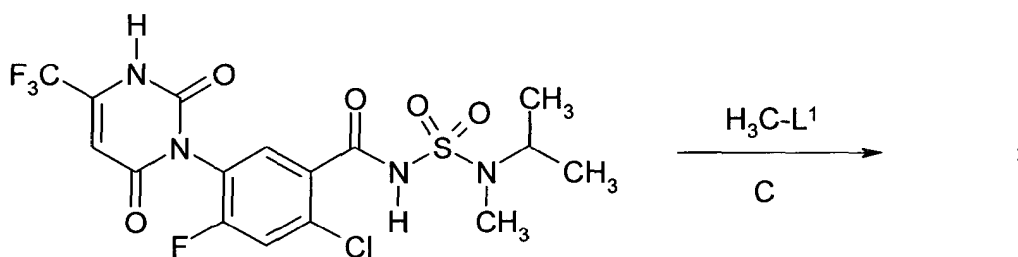
- 5 Solventes apropriados são hidrocarbonetos alifáticos como pentano, hexano, ciclohexano e misturas de C₅-C₈-alcanos, hidrocarbonetos aromáticos como tolueno, o-, m- e p-xileno, hidrocarbonetos halogenados como cloreto de metileno, clorofórmio e clorobenzeno, éteres como éter dietílico, éter diisopropílico, éter terc-butil metílico, dioxano, anisol e
- 10 tetrahidrofurano, nitrilas como acetonitrila e propionitrila, cetonas como acetona, metil etil cetona, dietil cetona e terc-butil metil cetona, álcoois como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol e terc-butanol, e também sulfóxido de dimetila, dimetilformamida e dimetilacetamida. Misturas dos solventes acima mencionados também podem ser empregadas.
- 15 Bases que são apropriadas são, geralmente, bases inorgânicas como hidróxidos de metal alcalino e metal alcalino terroso como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e hidróxido de cálcio, óxidos de metal alcalino e metal alcalino terroso como óxido de lítio, óxido de sódio, óxido de cálcio e óxido de magnésio, hidretos de metal alcalino e metal
- 20 alcalino terroso como hidreto de lítio, hidreto de sódio, hidreto de potássio e hidreto de cálcio, amidas de metal alcalino como amida de lítio, amida de sódio e amida de potássio, carbonatos de metal alcalino e metal alcalino terroso como carbonato de lítio, carbonato de potássio e carbonato de cálcio e também bicarbonatos de metal alcalino como bicarbonato de sódio,
- 25 compostos organometálicos, em particular, alquilas de metal alcalino como

metilítio, butillítio e fenillítio, halogenetos de alquil magnésio como cloreto de metil magnésio e metal alcalino e metal alcalino terroso alcóxidos como metóxido de sódio, etóxido de sódio, etóxido de potássio, terc-butóxido de potássio, terc-pentóxido de potássio e dimetóxi magnésio, além disso, bases
 5 orgânicas, por exemplo, aminas terciárias como trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina e N-metilpiperidina, piridina, piridinas substituídas como colidina, lutidina e 4-dimetilaminopiridina, e aminas bicíclicas.

As bases são geralmente empregadas em quantidades catalíticas ou equimolares, mas elas também podem ser usadas em um
 10 excesso ou, se apropriado, como solventes.

Os materiais de partida geralmente são reagidos um com o outro em quantidades equimolares. Pode ser vantajoso empregar um dentre os materiais de partida em um excesso.

2) Metilação de 2-cloro-5-[3,6-dihidro-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-1(2H)-pirimidinil]-4-fluoro-N-[[metil (1-metiletil) amino] sulfonyl] benzamida (aqui abaixo “NH-uracila”) com um agente metilante C:
 15



O grupo L^1 representa um grupo de saída nucleofílico, preferivelmente halogênios como cloro, bromo ou iodo, C_1 - C_6 -alquil sulfato como sulfato de metila, C_1 - C_6 -alquilsulfonylóxi como metilsulfonylóxi, C_1 - C_6 -haloalquilsulfonylóxi como trifluorometilsulfonylóxi ou fenilsulfonylóxi; muito
 20 preferivelmente C_1 - C_6 -alquil sulfato.

Agentes metilantes C apropriados C são halogenetos de metila como iodeto de metila, brometo de metila, cloreto de metila, sulfato de dimetila, C_1 - C_6 -haloalquilsulfonato de metila, ou fenilsulfonato de metila,
 25 com halogenetos de metila e sulfato de dimetila sendo especialmente

preferido; sulfato de dimetila é extraordinariamente preferido.

O agente metilante C pode ser empregado ou em uma quantidade equimolar com base na NH-uracila, mas também em uma quantidade subestequiométrica ou em um excesso.

5 Processo (2) é geralmente realizado na presença de uma base, com todas as bases orgânicas e inorgânicas comuns sendo apropriadas, por exemplo, as bases mencionadas no processo (1). As bases preferidas são selecionadas dentre hidróxidos de metal alcalino e metal alcalino terroso como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e hidróxido
10 de cálcio, óxidos de metal alcalino e metal alcalino terroso como óxido de lítio, óxido de sódio, óxido de cálcio e óxido de magnésio, carbonatos de metal alcalino e metal alcalino terroso como carbonato de lítio, carbonato de sódio, carbonato de potássio e carbonato de cálcio e também bicarbonatos de metal alcalino como bicarbonato de sódio. Em uma forma de realização
15 especialmente preferida, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio é empregado nas bases. As bases são geralmente empregadas em quantidades equimolares com base na NH-uracila, mas elas também podem ser usadas em quantidades catalíticas, em um excesso ou, se apropriado, como o solvente.

Em uma variante muito preferida de processo (2), o pH é
20 mantido em uma faixa de 1 a 6 durante toda a reação pela adição contínua ou em porções de base. “Porção de adição de base” significa que a adição de base durante a conversão é realizada em porções individuais, isto é, em pelo menos 2 porções, ou em mais, até muitas, porções, ou continuamente.

Para realizar a reação, a NH-uracila, o agente metilante C e, se
25 apropriado, a base, podem ser introduzidos separadamente, simultaneamente ou em sucessão ao vaso de reação e reagentes.

De acordo com uma primeira forma de realização de processo (2), a conversão da NH-uracila com o agente metilante C é realizada em um solvente orgânico.

Solventes apropriados para estas reações são, dependendo da faixa de temperatura, hidrocarbonetos alifáticos, cicloalifáticos ou aromáticos como pentano, hexano, ciclopentano, ciclohexano, tolueno, xileno, hidrocarbonetos clorados, alifáticos e aromáticos como diclorometano, triclorometano, 1,2-dicloroetano, 1,1,2,2-tetracloroetano, clorobenzeno, 1,2-, 1,3- ou 1,4-diclorobenzeno, clorotoluenos, diclorotoluenos, éteres de dialquila de cadeia aberta como éter dietílico, éter di-n-propílico, éter di-n-isopropílico, éter metil terc-butílico, éteres cíclicos como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, anisol, glicol éteres como éter dimetil glicol, éter dietil glicol, éter-dimetílico de dietileno glicol, éter dietílico de dietileno glicol, C₁-C₄-álcoois como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, C₁-C₆-alquil ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos como acetato de metila, acetato de etila ou acetato de n-butila; cetonas como acetona, metil etil cetona, metil isopropil cetona, metil isobutil cetona, butanona, carbonatos como carbonato de dietila e carbonato de etileno, N,N-dialquil amidas como N,N-dimetilformamida ou N,N-dimetilacetamida, N-alquillactamas como N-metilpirrolidona, sulfóxidos como sulfóxido de dimetila, tetraalquiluréias como tetrametiluréia, tetraetiluréia, tetrabutiluréias, dimetiletilenouréia, dimetilpropilenouréia, ou misturas destes solventes.

Solventes preferidos são N,N-dialquilamidas como N,N-dimetilformamida, N-alquillactamas como N-metilpirrolidona, cetonas como acetona, hidrocarbonetos aromáticos como tolueno, hidrocarbonetos clorados, alifáticos e aromáticos como diclorometano ou clorobenzeno, éteres cíclicos como tetrahidrofurano, C₁-C₆-alquil ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos como acetato de etila, acetato de butila, ou misturas destes solventes.

A metilação da NH-uracila é preferivelmente alcançada em temperaturas entre -5°C e 100°C. O tempo de reação pode ser determinado pelo versado em um modo conhecido por si ou métodos de rotina como cromatografia de camada fina ou HPLC.

Em outra variante de processo (2a), a conversão também pode ser realizada em um sistema de múltiplas fases. Esta variante é preferida.

Com relação ao agente metilante C, pH, base, temperatura e pressão, o que foi descrito acima também se aplica aqui.

5 De acordo com uma segunda forma de realização preferida de processo (2), a reação de uma NH-uracila com o agente metilante C é realizada em um sistema aquoso-orgânico em múltiplas fases na presença de um ou mais catalisadores de transferência de fase.

Exemplos de catalisadores de transferência de fase são sais de
10 amônio quaternário, sais de fosfônio, éteres coroa ou poliglicóis. Sais de amônio quaternário apropriados preferidos compreendem, por exemplo, halogenetos de tetra (C_1 - C_{18}) alquilamônio e halogenetos de N-benziltri (C_1 - C_{18}) alquilamônio. Sais de fosfônio apropriados preferidos compreendem, por exemplo, cloretos de C_1 - C_{18} -alquiltrifenilfosfônio, brometos de C_1 - C_{18} -
15 alquiltrifenilfosfônio, acetatos de C_1 - C_{18} -alquiltrifenilfosfônio, brometos de tetra (C_1 - C_{18}) alquifosfônio ou brometos de tetra (C_1 - C_{18}) alquifosfônio, cloreto de tetrafenilfosfônio ou brometo de tetrafenilfosfônio, cloreto de benziltrifenilfosfônio ou brometo de benziltrifenilfosfônio. Éteres coroas apropriados preferidos compreendem, por exemplo, 18-coroa-6, dibenzo-18-
20 coroa-6. Poliglicóis apropriados preferidos compreendem, por exemplo, éter dietileno glicol dibutílico (= butildiglima), tetraetileno glicol dimetil éter (= tetraglima), trietileno glicol dimetil éter (= triglima), poliglicol dimetil éter. Como uma regra, o catalisador de transferência de fase é empregado em uma quantidade de até 20% em moles com base na NH-uracila.

25 O sistema de múltiplas fases compreende uma fase aquosa e pelo menos uma fase líquida orgânica. Além disso, fases sólidas também podem estar presentes.

A fase aquosa é preferivelmente uma solução que compreende a base, em particular, uma solução aquosa de hidróxidos de metal alcalino ou

metal alcalino terroso (como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e hidróxido de cálcio), carbonatos de metal alcalino ou metal alcalino terroso (como carbonato de lítio, carbonato de sódio, carbonato de potássio e carbonato de cálcio) ou bicarbonatos de metal alcalino (como bicarbonato de sódio) em água. Prefere-se especialmente usar hidróxidos de metal alcalino ou metal alcalino terroso, muito preferivelmente hidróxido de sódio.

A(s) base (s) é/são geralmente empregada(s) em quantidades equimolares com base na NH-uracila, mas também pode(m) ser usada(s) em quantidades catalíticas, em um excesso ou, se apropriado, como o solvente. Prefere-se empregar pelo menos uma quantidade equimolar de base, com base na NH-uracila.

Solventes apropriados na fase orgânica, dependendo da faixa de temperatura, são hidrocarbonetos alifáticos, cicloalifáticos ou aromáticos como pentano, hexano, ciclopentano, ciclohexano, tolueno, xileno, hidrocarbonetos clorados, alifáticos e aromáticos como diclorometano, triclorometano, 1,2-dicloroetano, 1,1,2,2-tetracloroetano, clorobenzeno, 1,2-, 1,3- ou 1,4-diclorobenzeno, clorotoluenos, diclorotoluenos, éteres de dialquila de cadeia aberta como éter dietílico, éter di-n-propílico, éter di-n-isopropílico, éter metil terc-butílico, éteres cíclicos como tetrahidrofurano (THF) e anisol, C₁-C₆-alquil ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos como acetato de metila, acetato de etila ou acetato de n-butila, ou misturas destes solventes. Solventes preferidos na fase orgânica são acetato de etila, acetato de n-butila, clorobenzeno, THF, tolueno, ou misturas destes solventes; acetato de etila, acetato de n-butila, clorobenzeno e misturas THF, e também tolueno e misturas THF, são muito preferidas.

Fases sólidas podem ocorrer durante a conversão, por exemplo, quando uma NH-uracila, o agente metilante C, a base e/ou o catalisador de transferência de fase não são completamente dissolvidos.

Em uma forma de realização preferida, o sistema de múltiplas fases quando usado como a fase aquosa consiste de uma solução de hidróxido de sódio aquoso e, quando usado como a fase orgânica, ele consiste de tolueno e tetrahidrofurano, ou diclorometano e tetrahidrofurano, clorobenzeno e tetrahidrofurano, ou de acetato de etila ou acetato de n-butila.

Para realizar a conversão, a NH-uracila, o agente metilante C, a base e, se apropriado, o catalisador de transferência de fase podem ser introduzidos separadamente, simultaneamente ou em sucessão no vaso de reação e reagidos no mesmo.

Quando usando um sistema em duas fases, as fases serão, como uma regra, separadas antes da forma III ou IV ser cristalizada. Prefere-se especialmente secar o produto resultante por métodos de secagem conhecidos dos versados, por exemplo, por azeotropia da água para o exterior, junto com parte do solvente orgânico, antes de realizar a cristalização.

As figuras e exemplos que seguem se destinam a ilustrar a invenção e não devem ser tomados como limitativos.

Figura 1 mostra um difratograma de raio X do pó de forma III. O difratograma de raio X de forma III foi gravado com um tipo de difratômetro D-5000 de Bruker-AXS em geometria de reflexão na faixa de $2\theta = 4^\circ - 35^\circ$ com uma amplitude de etapa de $0,02^\circ$ usando a radiação Cu- K_α a 25°C . Os espaçamentos interplanares gravados d foram calculados a partir dos valores 2θ determinados.

Figura 2 mostra um difratograma de raio X do pó de forma IV. Com relação às condições de medida, o que foi descrito acima também se aplica aqui.

Figura 3 mostra o espectro IR de forma III, e figura 4 o da forma IV. Os espectros de IV foram gravados por meio de espectrômetros FTIR "Nicolet Magna 550" e "Nicolet Magna 750" de Thermo Electron Corp./USA na faixa de número de onda de $400 - 4000\text{ cm}^{-1}$ em uma resolução

de 4 cm^{-1} (32 scans). As amostras de teste foram grânulos de KBr.

Os pontos de fusão indicados e calores de fusão foram determinados via DSC usando um aparelho Mettler Toledo DSC 25 de Mettler em uma taxa de aquecimento de 5 K/min na faixa de -5°C a $+180^{\circ}\text{C}$.

5 A quantidade de amostra foi de 5 a 10 mg.

Os dados cristalográficos de forma III (tabela 2) foram determinados usando um difratômetro de cristal único de Bruker (“Bruker P4”) usando radiação $\text{Cu-K}\alpha$. A medição foi realizada a -170°C .

10 Exemplo 1: Preparação de forma III de uma feniluracila I por cristalização da forma amorfa I a partir de tetrahidrofurano/água

Método a: 20 g de feniluracila I amorfa foram dissolvidos em 300 ml de THF. 300 ml de água foram adicionados em uma porção na solução em temperatura ambiente, seguido por mais 300 ml de água após 48 horas. A suspensão resultante foi agitada por mais 3 dias em temperatura ambiente. A
15 seguir, o sólido resultante foi filtrado a partir do licor mãe. O material cristalino resultante foi analisado por meio de DSC e por meio de difratômetro de raios X do pó (XRD). Forma III foi obtida.

Método b: 20 g de feniluracila I amorfa foram dissolvidos em 300 ml de THF. A solução foi aquecida a 40°C e misturada com 300 ml de
20 água em uma porção. A seguir, a mistura foi resfriada em temperatura ambiente, e o sólido resultante foi filtrado a partir do licor mãe. O material cristalino resultante foi analisado por meio de DSC e por meio de difratômetro de raios X do pó (XRD). Forma III foi obtida.

25 Exemplo 2: Preparação de forma III de uma feniluracila I por cristalização da forma amorfa I de acetona/água

2 g de feniluracila I amorfa foram dissolvidos em 20 ml de acetona. A solução foi aquecida a 40°C e 5 porções água de 5 ml cada foram adicionados no curso de 2 horas enquanto mantendo a temperatura. Durante este processo, um precipitado começou a cristalizar. A mistura foi resfriada

lentamente em temperatura ambiente (aproximadamente 4 horas), e o precipitado resultante foi filtrado. A presença de forma III foi confirmada por um difratograma de raios X em pó.

Exemplo 3: Preparação de forma III de uma feniluracila I por cristalização da forma amorfa I de etileno glicol monopropil éter/água

2 g de feniluracila I amorfa foram dissolvidos em 20 ml de éter monopropílico de etileno glicol a 80°C. 25 ml de água foram adicionados ao mesmo no curso de 1 hora enquanto mantendo a temperatura. Durante este processo, um precipitado começou a cristalizar. A mistura foi resfriada lentamente, e o precipitado resultante foi filtrado. A presença de forma III foi confirmada por um difratograma de raios X em pó.

Exemplo 4: Preparação de forma IV de uma feniluracila I por cristalização da forma amorfa I de isopropanol/água

5 g de feniluracila I amorfa foram dissolvidos em 60 ml de isopropanol enquanto aquecimento a refluxo. 50 ml de água foram adicionados aos mesmos enquanto mantendo a temperatura. Durante este processo, um precipitado começou a cristalizar. A mistura foi resfriada a 50 a 60°C, a temperatura foi mantida durante 2 dias, quando então a mistura foi resfriada em temperatura ambiente e a temperatura foi mantida durante 2 dias. A seguir, a mistura foi aquecida a 50 a 60°C, a temperatura foi mantida durante 2 dias, quando então a mistura foi resfriada em temperatura ambiente e o precipitado resultante foi filtrado. O material cristalino resultante foi analisado por meio de DSC e por meio de difratômetro de raios X do pó (XRD). Forma IV foi obtida.

Exemplo 5: Preparação de forma IV de uma feniluracila I por reprecipitação da forma amorfa I em água

2 g de feniluracila I amorfa foram agitados em 20 ml de água durante 2 dias em temperatura ambiente. O sólido foi então removido por centrifugação. A presença de forma IV foi confirmada por um difratograma

de raios X em pó.

Exemplo 6: Preparação de forma IV de uma feniluracila I por cristalização da forma amorfa I a partir de tetrahidrofurano/água

Método a: 20 g de feniluracila I amorfa foram dissolvidos em 300 ml de THF. 600 ml de água foram adicionados em uma porção na solução em temperatura ambiente. A suspensão resultante foi agitada durante outros 2 dias em temperatura ambiente. A seguir, o sólido resultante foi filtrado a partir do licor mãe. A presença de forma IV foi confirmada por um difratograma de raios X em pó.

Exemplo 7: Preparação de forma III por reação de N-(2-cloro-4-fluoro-5-isocianatobenzoil)-N'-metil (1-metiletil) sulfamida com 3-metilamino-4,4,4-trifluorocrotonato de etila, e precipitação de metanol/água

0,99 g (5,021 mmol) de 3-metilamino-4,4,4-trifluorocrotonato de etila foi agitado durante 45 minutos em 25 ml de N,N-dimetilformamida e 50 ml de n-pentano sob nitrogênio sob condições de refluxo em um separado de água. A seguir, o n-pentano foi destilado até uma temperatura interna de 70°C ter sido alcançada. A mistura foi deixada resfriar a 40°C, e 1,13 g (10,043 mmol) de terc-butilato de potássio foram então adicionados em 3 porções com agitação no curso de 15 minutos em uma temperatura de até 45°C, durante este processo uma solução marrom avermelhado se formou. Após agitar durante 20 minutos a 40°C, a mistura foi deixada resfriar, e 1,55 g (4,419 mmol) de N-(2-cloro-4-fluoro-5-isocianatobenzoil)-N'-metil (1-metiletil) sulfamida foram então adicionados no curso de 2 minutos a -15°C a -10°C, durante este processo uma substância dissolveu instantaneamente. A mistura de reação foi agitada durante 30 minutos a -10°C e foi então deixada aquecer a 22°C, e a agitação foi continuada durante 30 minutos nesta temperatura.

A mistura de reação resultante foi acidificada com 0,46 g (12,553 mmol) de 4 n de ácido clorídrico em 3,1 ml de dioxano com

resfriamento suave a 20 - 22°C, durante este processo um precipitado assentou, e a mistura foi concentrada a vácuo. O resíduo resultante foi dividido em uma mistura de solvente de 100 ml de éter metil terc-butílico e 100 ml de água. A fase orgânica foi separada e a seguir concentrada a vácuo até secura. A resina vítrea foi tomada em uma mistura resfriada com gelo de metanol:água = 7:3, com agitação, quando então um precipitado começou a se formar em 30 minutos. O resíduo foi filtrado com sucção e agitado durante 0,5 horas em éter metil terc-butílico a 0°C, filtrado com sucção, lavado com éter metil terc-butílico e secado a vácuo, que deu 1,00 g (43,6% de teoria) do composto titular como um pó incolor com uma pureza de ¹H RMN de 95% e um ponto de fusão de 107 – 122°C. A presença de forma III foi confirmada por difratograma de raios X em pó.

Exemplo 8: Preparação de forma III por precipitação de éter metil terc-butílico e água do produto bruto gerado na metilação

14,18 g (0,0274 mol) de 2-cloro-5-[3,6-dihidro-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-1-(2H)-pirimidinil]-4-fluoro-N-[[metil (1-metiletil) amino] sulfonil] benzamida (93,9% puro) foram adicionados a 25°C a uma mistura de solvente de 155 g de tolueno e 31 g de tetrahidrofurano, e a mistura foi então tratada com uma solução de 2,55 g (0,0319 mol) de hidróxido de sódio (50% de potência) em 61,2 g de água. A mistura de reação foi tratada com 0,88 g (0,0027 mol) de brometo de tetrabutilamônio e 4,08 g (0,0329 mol) de sulfato de dimetila. A mistura de reação em duas fases foi agitada vigorosamente durante 23 horas a 25°C. A seguir, a fase aquosa foi separada, e a fase orgânica foi lavada duas vezes com em cada caso 100 ml de água. Após secagem a fase orgânica combinada, o solvente foi destilado sob pressão reduzida, dando 15,4 g de um produto bruto que, de acordo com o HPLC quantitativo, consistiu de 77,6% do composto titular (corresponde a um rendimento de 87,2%).

Então, 14 g do produto bruto obtido foram adicionados com

agitação a uma mistura de solvente, aquecidos a 40°C, a 60 ml de éter metil terc-butílico e 6 ml de água. A mistura foi deixada resfriar lentamente a 0°C, durante este processo um precipitado assentou. O precipitado sólido foi filtrado por sucção e secado. Esta etapa de precipitação deu 11,3 g do composto titular (pureza determinada por HPLC quantitativo como o monoidrato: 93,3%; rendimento total após precipitação: 81,5%). A presença de forma III foi confirmada por um difratograma de raios X em pó.

Exemplo 9: Preparação da forma III de hidrato cristalino por cristalização de tolueno/água

Uma solução de 0,92 mol do 2-cloro-5-[3,6-dihidro-3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1-(2H)-pirimidinil]-4-fluoro-N-[(metilisopropilamino) sulfonil] benzamida em 95% de tolueno com 5% de THF foi tratada com 180 g (10 mol) de água a 75°C e resfriada a 20°C no curso de 3 horas. A agitação foi continuada durante 15 horas, e o sólido que precipitou foi filtrado a 20°C. O sólido foi lavado com 150 g de tolueno enquanto ainda sobre o filtro e secado a vácuo em temperaturas < 50°C. Yield: 0,82 mol. A presença de forma III foi confirmada por um difratograma de raios X em pó.

Exemplo 10: Preparação do hidrato cristalino de 2-cloro-5-[3,6-dihidro-3-metil-2,6-dioxo-4-trifluorometil-1-(2H)-pirimidinil]-4-fluoro-N-

[(metilisopropilamino) sulfonil] benzamida (= forma III) da solução de reação
50,0 g (0,098 mol) de 2-cloro-5-[3,6-dihidro-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-1-(2H)-pirimidinil]-4-fluoro-N-{[metil (1-metiletil) amino] sulfonil} benzamida, 3,2 g (0,0089 mol) de brometo de tetrabutilamônio (= TBAB) e 15,1 g (0,12 mol) de sulfato de dimetila foram introduzidos no vaso de reação a 25°C em uma mistura de tolueno, água e THF, e a mistura foi aquecida a 40°C. A seguir, um pH de 5,3 - 5,5 foi estabelecido na mistura de reação por adição de solução de NaOH aquosa de 10% de potência. Mais solução de NaOH aquosa de 10% de potência foi adicionada durante o

período de reação completo, de modo que, durante toda a reação, o pH foi constantemente mantido igual ao pH que tinha sido estabelecido previamente. Depois da reação ter terminado, a agitação da mistura de reação foi continuada durante 3,5 horas a 40°C.

5 Método a): as fases foram separadas a 40°C. 250 g de água foram adicionados na fase orgânica, e todos dentre o tolueno e o THF foram removidos por destilação azeotrópica. A mistura resultante foi tratada com metanol a 65°C e resfriada a 20°C no curso de 3 horas. Isto deu 45,6 g (82% de teoria; pureza 91,4%) de uma feniluracila as forma III, que foi identificado
10 na base de seu difratograma de raios X em pó.

 Método b): as fases foram separadas, e 65 a 70% do solvente empregado foram destilados. A solução foi resfriada a 75°C, e 18 g de água foram subsequentemente adicionados. A solução foi resfriada a 20°C em um modo linear no curso de 3 horas, e a agitação foi continuada durante 3 horas a
15 20°C. O precipitado sólido foi filtrado com sucção e secado. Isto deu 44,8 g (83% de teoria; pureza 94,1%) de forma III, que foi identificado com base em seu difratograma de raios X em pó.

 Como a forma I, formas III e IV são apropriadas como herbicidas, mas são superiores à primeira em termos de atividade. A invenção
20 assim também refere-se às composições para proteção de plantas compreendendo a forma III ou forma IV cristalinas e adjuvantes que são convencionalmente usados na formulação de composições para proteção de plantas, em particular, composições para proteção de plantas na forma de concentrados de suspensão aquosa ou não aquosa. A invenção também refere-
25 se a um método de controlar vegetação indesejável, que compreende deixar a forma III, ou forma IV, de uma feniluracila, preferivelmente como uma preparação de substância ativa apropriada, atuar sobre as plantas, seu meio ambiente e/ou sementes.

 As composições herbicidas compreendendo forma III ou forma

IV efetuam um controle muito bom da vegetação em áreas não de cultura, especialmente em taxas de aplicação elevadas. Em culturas como trigo, arroz, milho, soja e algodão, elas são ativas contra ervas daninhas de folhas largas e ervas daninhas gramíneas em infligir um dano substancial às plantas de cultura. Este efeito é particularmente observado em taxas baixas de aplicação.

Dependendo do método de aplicação em questão, forma III ou forma IV, ou as composições herbicidas compreendendo a mesma, pode ser adicionalmente empregada em um várias outras plantas de cultura, demodo a remover plantas indesejáveis. Culturas que são apropriadas são, por exemplo, as seguintes:

Allium cepa, *Ananas comosus*, *Arachis hypogaea*, *Asparagus officinalis*, *Beta vulgaris spec. altissima*, *Beta vulgaris spec. rapa*, *Brassica napus var. napus*, *Brassica napus var. napobrassica*, *Brassica rapa var. silvestris*, *Camellia sinensis*, *Carthamus tinctorius*, *Carya illinoensis*, *Citrus limon*, *Citrus sinensis*, *Coffea arabica* (*Coffea canephora*, *Coffea liberica*), *Cucumis sativus*, *Cynodon dactylon*, *Daucus carota*, *Elaeis guineensis*, *Fragaria vesca*, *Glycine max*, *Gossypium hirsutum*, (*Gossypium arboreum*, *Gossypium herbaceum*, *Gossypium vitifolium*), *Helianthus annuus*, *Hevea brasiliensis*, *Hordeum vulgare*, *Humulus lupulus*, *Ipomoea batatas*, *Juglans regia*, *Lens culinaris*, *Linum usitatissimum*, *Lycopersicon lycopersicum*, *Malus spec.*, *Manihot esculenta*, *Medicago sativa*, *Musa spec.*, *Nicotiana tabacum* (*N.rustica*), *Olea europaea*, *Oryza sativa*, *Phaseolus lunatus*, *Phaseolus vulgaris*, *Picea abies*, *Pinus spec.*, *Pisum sativum*, *Prunus armeniaca*, *Prunus avium*, *Prunus cerasus*, *Prunus dulcis*, *Prunus domesticua*, *Prunus persica*, *Pyrus communis*, *Ribes sylvestre*, *Ricinus communis*, *Saccharum officinarum*, *Secale cereale*, *Solanum tuberosum*, *Sorghum bicolor* (*s. vulgare*), *Theobroma cacao*, *Trifolium pratense*, *Triticum aestivum*, *Triticum durum*, *Vicia faba*, *Vitis vinifera* e *Zea mays*.

Além disso, forma III ou forma IV, ou as composições

herbicidas compreendendo a mesma, também podem ser usadas in culturas que toleram o efeito de herbicidas como o resultado de cruzamento, incluindo métodos de engenharia genética.

Além disso, forma III ou forma IV, ou as composições herbicidas compreendendo a mesma, também podem ser usadas in culturas que toleram o ataque por insetos ou fungos como o resultado de cruzamentos, incluindo métodos de engenharia genética.

Além disso, verificou-se que a formas III e IV também são apropriadas para a desfoliação e dessecação de partes de plantas, para as quais plantas de cultura, como algodão, batata, colza de semente oleígena, girassol, soja ou feijões de campos, em particular, algodão, são apropriadas. Neste aspecto, verificou-se que as composições para a dessecação e/ou desfoliação de plantas, processos para a preparação das mesmas composições e métodos de dessecação e/ou desfoliação de plantas usando a forma III ou forma IV.

Como dessecantes, formas III e IV são particularmente apropriadas para dessecação das partes aéreas das plantas de cultura, como batata, colza de semente oleígena, girassol e soja. Isto torna possível uma colheita completamente mecanizada destas importantes plantas de cultura. Também é de interesse econômico facilitar a colheita, o que é tornado possível por concentração em certo período de tempo da deiscência, ou redução de adesão à árvore, em fruta cítrica, azeitonas ou outras espécies e variedades de frutas com pomos, frutas com caroços e nozes. O mesmo mecanismo, isto é, a promoção do desenvolvimento de tecido de abscisão entre parte da fruta ou parte da folha e parte do broto das plantas também é essencial para a desfoliação controlada da planta útil, em particular, algodão. Além disso, um encurtamento do intervalo de tempo no qual as plantas de algodão individuais amadurecem leva a uma aumentada qualidade da fibra após a colheita.

Além disso, verificou-se que as formas III e IV também são

apropriadas para o controle de coníferas, em particular, de mudas de coníferas que crescem naturalmente, especificamente para o controle de mudas de pinheiros que crescem naturalmente.

5 Formas III e IV também são apropriadas para o controle de ervas daninhas em plantas de cultura como, por exemplo, soja, algodão, colza de semente oleífera, linho, lentilhas, arroz, beterraba, girassol, tabaco e cereais, como, por exemplo, milho ou trigo.

10 Forma III ou IV ou as composições herbicidas compreendendo a mesma podem ser aplicadas, por exemplo, na forma de soluções aquosas diretamente pulverizáveis, pós, suspensões, também suspensões aquosas, oleosas ou outras altamente concentradas, suspensão de óleo, pastas, polvilhos, pós de rastreamento ou grânulos, por meio de pulverização, atomização, polvilhamento, rastreamento ou encharcamento. O uso de formas
15 distribuição mais fina possível das substâncias ativas de acordo com a invenção.

As composições herbicidas compreendem uma quantidade herbicidamente ativa de forma III ou IV e auxiliares e veículos convencionalmente usados para a formulação de produtos para proteção de
20 plantas.

Veículos que são apropriados são, em princípio, todas as substâncias sólidas que são convencionalmente empregadas em produtos para proteção de plantas, em particular, em herbicidas. Exemplos de veículos sólidos são terras minerais como sílica géis, silicatos, talco, caulim, attaclay,
25 calcário, cal, gesso, 'boll', loesses, argila, dolomita, terra diatomácea, sulfato de cálcio, sulfato de magnésio, óxido de magnésio, materiais sintéticos triturados, fertilizantes como, por exemplo, sulfato de amônio, fosfato de amônio, nitrato de amônio, uréias e produtos de origem vegetal como farinha de cereais, farinha de casca de árvores, farinha de madeira e farinha de casca

de nozes, celulose pós e outros veículos sólidos.

No caso de formulações líquidas de forma III ou IV, as composições têm uma fase líquida. Apropriados como a fase líquida são, em princípio, água e os solventes orgânicos em que as formas III ou IV não são solúveis ou somente pouco solúvel, por exemplo, os em que a solubilidade de formas III ou IV de uma feniluracila I a 25°C e 1013 mbar não é maior do que 1% em peso, em particular, não mais do que 0,1% em peso e especificamente não mais do que 0,01% em peso.

As fases líquidas preferidas são, em particular, água e solventes aquosos, isto é, misturas solventes que, além de água, também compreendem até 30% em peso, mas preferivelmente não mais do que 10% em peso, com base na quantidade total de água e solvente, de um ou mais solventes orgânicos miscíveis em água, por exemplo, éteres miscíveis em água como tetrahidrofurano, metil glicol, metil diglicol, alcanóis como metanol, etanol, isopropanol, ou polióis como glicol, glicerol, dietileno glicol, propileno glicol e outros.

As fases líquidas preferidas são, além disso, solventes orgânicos não aquosos em que a solubilidade de forma III ou IV de uma feniluracila I a 25°C e 1013 mbar não é mais do que 1% em peso, em particular, não mais do que 0,1% em peso e especificamente não mais do que 0,01% em peso. Estes incluem, em particular, hidrocarbonetos alifáticos e cicloalifáticos e óleos, em particular, os de origem vegetal, além disso, C₁-C₄-alquil ésteres de ácidos graxos saturados ou insaturados ou misturas de ácido graxo, em particular, os ésteres metílicos, por exemplo, oleato de metila, estearato de metila, ésteres metílicos de óleo de semente de colza, mas também óleos minerais parafínicos e outros.

Os auxiliares típicos compreendem substâncias de tensoativos, em particular, os umectantes e dispersantes/auxiliares de dispersão, que são convencionalmente empregados em composições para proteção de plantas,

além disso, aditivos que modificam a viscosidade (espessantes), agentes antiespumas, agentes anti-congelamento, reguladores de pH, estabilizadores, agentes anti-formação de bolo e biocidas (conservantes).

5 A invenção refere-se, em particular, às composições para proteção de planta na forma de um concentrado de suspensão aquoso (SC). Tais concentrados de suspensão compreendem forma III ou IV de uma feniluracila I em uma forma particulada finamente dividida, onde as partículas de forma III ou IV são colocadas em suspensão em uma fase aquosa. O tamanho das partículas de substância ativa, isto é, o tamanho não excede por 10 90% em peso das partículas de substância ativa, é tipicamente de abaixo de 30 μm , em particular, abaixo de 20 μm . Vantajosamente, pelo menos 40% em peso e em particular, pelo menos 60% em peso das partículas no SCs de acordo com a invenção tem diâmetros abaixo de 2 μm .

15 Além da substância ativa, concentrados de suspensão aquosa tipicamente compreendem substâncias de tensoativos e, se apropriado, agentes antiespumas, espessantes, agentes anti-congelamento, estabilizadores (biocidas), reguladores pH e agentes anti- formação de bolo.

A quantidade de substância ativa, isto é, a quantidade total de feniluracila da forma III ou IV e, se apropriado, outras substâncias ativas em 20 que SCs estão geralmente na faixa de 10 a 70% em peso, em particular, na faixa de 20 a 50% em peso, com base no peso total do concentrado em suspensão.

25 Substâncias de tensoativos apropriadas são, preferivelmente, tensoativos aniônicos e não iônicos. Outras substâncias de tensoativos apropriadas são colóides protetores. Como uma regra, a quantidade de substâncias de tensoativos será a quantidade de 0,5 a 30% em peso, em particular, 1 a 20% em peso, com base no peso total do SCs aquoso de acordo com a invenção. Preferivelmente, as substâncias de tensoativos compreendem pelo menos uma substância de tensoativo aniônico e pelo menos uma

substância de tensoativo não iônica, a relação em peso de substância de tensoativo aniônico para não iônica sendo tipicamente na faixa de 10:1 a 1:10.

Exemplos de substâncias de tensoativos aniônicos (tensoativos) incluem alquilarilsulfonatos, fenilsulfonatos, sulfatos de alquila, alquilsulfonatos, sulfatos de alquil éter, sulfatos de alquilaril éter, fosfatos de alquil poliglicol éter, fosfatos de poliarilfenil éter, sulfosucinatos de alquila, sulfonatos de olefina, sulfonatos de parafina, sulfonatos de petróleo, taurídeos, sarcosídeos, ácidos graxos, ácidos alquilnaftalenossulfônicos, ácidos naftalenossulfônicos, ácidos lignossulfônicos, condensados de naftalenos sulfonados com formaldeído ou com formaldeído e fenol e, se apropriado, uréia, e condensados de ácido fenolsulfônico, formaldeído e uréia, licor de refugo de lignina- sulfito e lignossulfonatos, fosfatos de alquila, fosfatos de alquilarila, por exemplo, fosfatos de tristirila, e também policarboxilatos como, por exemplo, poliacrilatos, copolímeros de anidrido maleico/ olefina (por exemplo, Sokalan[®] CP9, BASF), incluindo o metal alcalino, metal alcalino terroso, amônio e sais de amina das substâncias acima mencionadas. Substâncias de tensoativos aniônicos preferidas são as que contêm pelo menos um grupo sulfonato e em particular, seus sais de metal alcalino e seus sais de amônio.

Exemplos de substâncias de tensoativos não iônicos compreendem alcóxilatos de alquilfenol, alcóxilatos de álcool, alcóxilatos de amina graxos, polioxietileno glicerol ésteres de ácido graxo, alcóxilatos de óleo de rícino, alcóxilatos de ácido graxo, alcóxilatos de amida de ácido graxo, polidietanolamidas de ácido graxo, etóxilatos de lanolina, ésteres de poliglicol de ácido graxo, álcool isotridecílico, amidas de ácido graxo, metilcelulose, ésteres de ácido graxo, alquil poliglicosídeos, ésteres de glicerol de ácido graxo, polietileno glicol, polipropileno glicol, copolímeros em bloco de polietileno glicol/polipropileno glicol, polietileno glicol alquil éteres, polipropileno glicol alquil éteres, copolímeros em bloco de polietileno

glicol/polipropileno glicol éter (copolímeros em bloco de óxido de polietileno/óxido de polipropileno) e suas misturas. Substâncias de tensoativos não aniônicos preferidas são etoxilatos de álcool graxo, alquil poliglicossídeos, ésteres de glicerol de ácido graxo, alcoxilatos de óleo de rícino, alcoxilatos de ácido graxo, alcoxilatos de amida de ácido graxo, etoxilatos de lanolina, ésteres de poliglicol de ácido graxo e copolímeros em bloco de óxido de etileno/ óxido de propileno, e misturas dos mesmos.

Colóides protetores são, tipicamente, polímeros anfifílicos solúveis em água. Exemplos são proteínas e proteínas desnaturadas como caseína, polissacarídeos como derivados de amido solúveis em água e derivados de celulose, em particular, amidos e celulosas hidrofobicamente modificados, além disso, policarboxilatos como ácido poliacrílico e copolímeros de ácido acrílico, álcool polivinílico, polivinil pirrolidona, copolímeros de vinilpirrolidona, polivinilaminas, polietilenoiminas, e éteres polialquilenos.

Aditivos modificadores da viscosidade (espessantes) que são apropriados para os SCs aquosos de acordo com a invenção são, em particular, compostos que conferem um comportamento modificado de escoamento para a formulação, por exemplo, uma viscosidade elevada no estado estático e viscosidade baixa no estado em movimento. Os compostos apropriados são, em princípio, todos os empregados em concentrados de suspensão para este propósito. Substâncias a serem mencionadas são, por exemplo, substâncias inorgânicas, por exemplo, silicatos em camada e silicatos em camada orgânicos modificados, como bentonitas ou atapulgitas (por exemplo, Attaargila[®] de Engelhardt), e substâncias orgânicas como polissacarídeos e heteropolissacarídeos como Goma de xantano[®] (Kelzan[®] de Kelco), Rhodopol[®] 23 (Rhône Poulenc) ou Veegum[®] (de R.T. Vanderbilt), com Xanthan-Gum[®] sendo usado por referência. A quantidade dos aditivos viscosity-modifying é frequentemente de 0,1 a 5% em peso, com base no peso

total do SCs.

Agentes antiespumas que são apropriadas para os SCs aquosos de acordo com a invenção são, por exemplo, emulsões de silicone que são conhecidas para este propósito (Silikon[®] SRE, de Wacker or Rhodorsil[®] de Rhodia), álcoois de cadeia longa, ácidos graxos e seus sais, antiespumas do tipo de dispersão aquosa de cera, antiespumas sólido (conhecido como compostos), compostos organoflúor e misturas dos mesmos. A quantidade de agentes antiespumas é tipicamente de 0,1 a 1% em peso, com base no peso total do SCs.

Conservantes também podem ser usados nos concentrados de suspensão de acordo com a invenção para os propósitos de estabilizar os conservantes apropriados são os com base em isotiazolonas, por exemplo, Proxel[®] de ICI ou Acticide[®] RS de Thor Chemie ou Kathon[®] MK de Rohm & Haas. A quantidade de conservante é tipicamente de 0,05 a 0,5% em peso, com base no peso total do SCs.

Agentes anti-congelamento apropriados são polióis líquido, por exemplo, etileno glicol, propileno glicol ou glicerol, e também uréia. A quantidade de agentes anti-congelamento é, como uma regra, 1 a 20% em peso, em particular, 5 a 10% em peso, com base no peso total do concentrado de suspensão aquosa.

Se apropriado, o SCs aquoso de acordo com a invenção pode compreender tampões para regular o pH. Exemplos de tampões são sais de metal alcalino de ácidos inorgânicos ou orgânicos fracos, como, por exemplo, ácido fosfórico, ácido bórico, ácido acético, ácido propiônico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido oxálico e ácido succínico.

Se as formulações de forma III ou IV forem empregadas para o tratamento de semente, elas podem compreender outros constituintes comuns, como são empregados em tratamento de sementes, por exemplo, envoltório ou revestimento de sementes. Além dos constituintes acima mencionados, estes

incluem, em particular, colorantes, adesivos, cargas e plastificantes.

Colorantes que são apropriados são todos corantes e pigmentos convencionalmente usados para tais propósitos. Ambos pigmentos, que são pouco solúveis em água, e corantes, que são solúveis em água, podem ser usados. Exemplos que podem ser mencionados são os corantes e pigmentos conhecidos sob os nomes Rhodamin B, C. I. Pigment red 112 e C. I. Solvent red 1, pigment blue 15:4, pigment blue 15:3, pigment blue 15:2, pigment blue 15:1, pigment blue 80, pigment yellow 1, pigment yellow 13, Pigment red 48:2, Pigment red 48:1, Pigment red 57:1, Pigment red 53:1, pigment orange 43, pigment orange 34, pigment orange 5, pigment green 36, pigment green 7, pigment white 6, pigment brown 25, basic violet 10, basic violet 49, acid red 51, acid red 52, acid red 14, acid blue 9, acid yellow 23, basic red 10, basic red 108. A quantidade de colorante geralmente não irá exceder 20% em peso da formulação e está preferivelmente na faixa de 0,1 a 15% em peso, com base no peso total da formulação.

Agentes de aderência que são apropriados são todos aglutinantes comuns que podem ser empregados em produtos de envoltório de sementes. Exemplos de aglutinantes apropriados compreendem polímeros termoplásticos como polivinilpirrolidona, acetato de polivinila, álcool polivinílico e tilose, além disso, poliacrilatos, polimetacrilatos, polibutenos, poliisobutenos, poliestireno, polietilenoaminas, polietileno amidas, os colóides de protetor acima mencionados, poliésteres, ésteres de poliéter, polianidridos, poliéster uretanos, poliéster amidas, polissacarídeos termoplástico, por exemplo, derivados de celulose como celulose ésteres, celulose éteres, celulose éter ésteres, incluindo metilcelulose, etilcelulose, hidroximetilcelulose, carboximetilcelulose, hidroxipropilcelulose e derivados de amido e amidos modificados, dextrinas, maltodextrinas, alginatos e quitosanas, além disso, gorduras, óleos, proteínas, incluindo caseína, gelatina e zeína, goma arábica, goma-laca. Preferivelmente, os agentes de aderência

são suportados por plantas, isto é, eles não tem, ou não tem substancialmente, efeitos fitotóxicos. Os agentes de aderência são preferivelmente biodegradáveis. O agente de aderência é preferivelmente selecionado de modo a atuar como a matriz para os componentes ativos da formulação. A quantidade de agente geralmente não irá exceder 40% em peso da formulação e está preferivelmente na faixa de 1 a 40% em peso e em particular, na faixa de 5 a 30% em peso, com base no peso total da formulação.

Além do agente de aderência, a formulação de tratamento de semente também pode compreender cargas inertes. Exemplos são os veículos sólidos acima mencionados, em particular, materiais inorgânicos finamente divididos como argilas, gesso, bentonita, caulim, talco, perlita, mica, sílica gel, terra diatomácea, pó quartzo, montmorilonita, mas também materiais orgânicos finamente divididos como farinha de madeira, farinha de cereais, carvão vegetal ativo e outros. A quantidade de carga será preferivelmente selecionada de modo que a quantidade total de carga não excede 75% em peso com base no peso total de todos os componentes não voláteis da formulação. Frequentemente, a quantidade de carga estará na faixa de 1 a 50% em peso, com base no peso total de todos os componentes não voláteis da formulação.

Além disso, a formulação de tratamento de semente também pode compreender um plastificante que aumenta a flexibilidade do revestimento. Exemplos de plastificantes são polialquilenos glicóis oligoméricos, glicerol, ftalatos de dialquila, ftalatos de alquil benzila, benzoatos de glicol e compostos comparáveis. A quantidade de plastificante no revestimento está frequentemente na faixa de 0,1 a 20%, com base no peso total de todos os componentes não voláteis da formulação.

Em particular, a invenção também refere-se às composições para proteção de plantas na forma de um concentrado de suspensão não aquosa. Tais concentrados de suspensão compreendem forma III, ou forma

IV, de uma feniluracila I em uma forma particulada finamente dividida, as partículas de forma III, ou IV, sendo colocadas em suspensão em uma fase não aquosa. O tamanho das partículas de substância ativa, isto é, o tamanho que não é excedido por 90% em peso das partículas de substância ativa, está tipicamente de abaixo de 30 μm , em particular, abaixo de 20 μm . Vantajosamente, pelo menos 40% em peso e em particular, pelo menos 60% em peso das partículas no SCs não aquoso têm diâmetros abaixo de 2 μm .

Além da substância ativa, concentrados de suspensão não aquosa tipicamente compreendem substâncias de tensoativos e, se apropriado, agentes antiespumas, espessantes, agentes anti-congelamento, estabilizadores (biocidas), reguladores pH e agentes anti-formação de bolo.

A quantidade de substância ativa, isto é, a quantidade total de feniluracila na forma III ou IV e, se apropriado, outras substâncias ativas, nos SCs não aquoso está geralmente na faixa de 10 a 70% em peso, em particular, na faixa de 20 a 50% em peso, com base no peso total do concentrado de suspensão não aquoso.

Substâncias de tensoativos apropriadas são, preferivelmente, os tensoativos aniônicos e não aniônicos acima mencionados. Como uma regra, a quantidade de substâncias de tensoativos será uma quantidade de 1 a 30% em peso, em particular, 2 a 20% em peso, com base no peso total do SCs aquosos de acordo com a invenção. Preferivelmente, as substâncias de tensoativos compreendem pelo menos uma substância de tensoativo aniônico e pelo menos uma substância de tensoativo não iônica, a relação em peso de substância de tensoativo aniônico para não iônica sendo tipicamente na faixa de 10:1 a 1:10.

As formas III e IV de acordo com a invenção também podem ser formuladas como pós, incluindo pós de rastreamento, e polvilhos. Tais formulações podem ser preparadas por misturar ou concomitantemente triturando a forma III, ou IV, com um veículo sólido e, se apropriado, outros

auxiliares.

Formas III e IV de acordo com a invenção também podem ser formuladas como grânulos, por exemplo, grânulos revestidos, grânulos impregnados grânulos homogêneos. Tais formulações podem ser preparadas por ligação das substâncias ativas aos veículos sólidos. Veículos sólidos são terras minerais como sílicas, sílica géis, silicatos, talco, caulim, calcário, cal, gesso, boll, loess, argila, dolomita, terra diatomácea, sulfato de cálcio, sulfato de magnésio, óxido de magnésio, substâncias sintéticas trituradas, fertilizantes como sulfato de amônio, fosfato de amônio, nitrato de amônio, uréias e produtos de origem vegetal como farinha de cereais, farinha de casca de árvores, farinha de madeira e farinha de casca de nozes, celulose pós ou outros veículos sólidos.

As concentrações de forma III, ou IV, nas preparações prontas para uso podem ser variadas dentro de limites amplos. Em geral, as formulações compreendem aproximadamente de 11 a 98% em peso, preferivelmente de 10 a 95% em peso, com base no peso total de substâncias ativas.

Os exemplos de formulação que seguem ilustram como as preparações são feitas:

I. 20 partes em peso de forma III, ou IV, são misturados completamente com 3 partes em peso do sal de sódio de ácido diisobutilnaftalenossulfônico, 17 partes em peso do sal de sódio de um ácido lignossulfônico de um licor de refugo de sulfito e 60 partes em peso de sílica gel pulverulento, e a mistura é triturada em um moinho de martelo. Isto deu um pó dispersável em água que compreende a forma III, ou IV. Finalmente distribuindo a mistura em 20 000 partes em peso de água dá uma mistura de pulverização que compreende 0,1% em peso de forma III, ou IV.

II. 3 partes em peso de forma III, ou IV, são misturadas com 97 partes

em peso de caulim finamente dividido. Isto deu um polvilho que compreende 3% em peso de forma III, ou IV.

III. 20 partes em peso de forma III, ou IV I, são misturadas

intimamente com 2 partes em peso de sal de cálcio de ácido
5 dodecilbenzenossulfônico, 8 partes em peso de éter poliglicol de álcool graxo, 2 partes em peso do sal de sódio de a ácido fenolsulfônico/ uréia/condensado de formaldeído e 68 partes em peso de um óleo mineral parafínico. Isto de um stabelum concentrado de suspensão não aquoso da forma III, ou IV.

IV. 10 partes em peso de forma III, ou IV, foram formuladas
10 como concentrado de suspensão em uma solução de 17 partes em peso de um copolímero em bloco de poli (etileno glicol) (propileno glicol), 2 partes em peso de um ácido fenolsulfônico/condensado de formaldeído e aproximadamente 1 parte em peso de outros auxiliares (espessantes, antiespumas) em uma mistura de 7 partes em peso de propileno glicol e 63
15 partes em peso de água.

V. 30,5 partes em peso de forma III, ou IV, foram formuladas como concentrado de suspensão em uma solução de 1 parte em peso de um copolímero em bloco de poli (etileno glicol) (propileno glicol), 1 parte em peso de um ácido fenolsulfônico/condensado de formaldeído e
20 aproximadamente 1 parte em peso de outros auxiliares (espessantes, antiespumas) em uma mistura de 6 partes em peso de propileno glicol e 61 partes em peso de água.

A aplicação de forma III, ou IV, ou das composições herbicidas compreendendo a mesma, é obtida na forma de misturas aquoas de
25 pulverização, salvo se a formulação for pronta para uso. Estas misturas aquosas de pulverização são preparadas por diluição com água das formulações acima mencionadas que compreendem forma III, ou IV, de uma feniluracila I. As misturas de pulverização também podem compreender outros constituintes em forma dissolvida, emulsificada, em suspensão, por

exemplo, fertilizantes, substâncias ativas de outros grupos de herbicida ou substâncias ativas reguladoras do crescimento, outras substâncias ativas, por exemplo, substâncias ativas para controlar pragas de animal ou fungos fitopatogênicos ou bactéria, além disso, sais minerais que são empregados para aliviar as deficiências nutricionais e de elementos de traço, e óleos não fitotóxicos ou concentrados de óleo. Como uma regra, estes constituintes são adicionados à mistura de pulverização antes, durante ou após diluição das formulações de acordo com a invenção.

Forma III, ou IV, ou outras composições herbicidas compreendendo a mesma pode ser aplicada pelo método pré-emergência ou de pós-emergência. Se a feniluracila I for menos bem tolerada por algumas plantas de cultura, as técnicas de aplicação podem ser empregadas onde as composições herbicidas são pulverizadas, com o auxílio do aparelho de pulverização, em tal modo que as folhas das plantas de culturas sensíveis idealmente não entram em contato com as mesmas, enquanto as substâncias ativas alcançam as folhas das plantas indesejadas que crescem embaixo, ou na superfície do solo sem cobertura (pós-dirigido, depositado).

Dependendo do objetivo das medidas de controle, a estação, as plantas alvo e o estágio de crescimento, as taxas de aplicação de forma III, ou IV, são de 0,001 a 3,0, preferivelmente de 0,01 a 1,0 kg/ha substância ativa (a.s.).

Para ampliar o espectro de ação e para obter efeitos sinérgicos ou para aumentar a seletividade, as formas III e IV podem ser misturadas com uma quantidade grande de representantes de outros grupos de herbicidas ou substâncias ativas reguladoras do crescimento ou com agentes de segurança e aplicadas junto com estes. As formas III e IV podem, por exemplo, ser empregadas, e/ou aplicadas, analogamente nas misturas de feniluracilas I com herbicidas, reguladores de crescimento e/ou agentes de segurança, cujas misturas foram descritas em WO 2003/024221, WO

2004/080183, WO 2006/097509 e WO 2007/042447. Exemplos de parceiros de mistura apropriados são 1,2,4-tiadiazóis, 1,3,4-tiadiazóis, amidas, ácido aminofosfônico e seus derivados, aminotriazóis, anilidas, arilóxi/ácidos heteroariloxialcanóico e seus derivados, ácido benzóico e seus derivados, benzotiadiazinonas, 2-(hetaroil/aroil)-1,3-ciclohexanodionas, heteroaril aril cetonas, benzilisoxazolidinonas, derivados de meta-CF₃-fenila, carbamatos, ácido quinolinacarboxílico e seus derivados, cloroacetanilidas, derivados de éter ciclohexanona, diazinas, ácido dicloropropiônico e seus derivados, dihidrobenzofuranos, dihidrofuran-3-onas, dinitroanilinas, dinitrofenóis, éteres difenílicos, dipiridilas, ácidos halocarboxílicos e seus derivados, uréias, 3-feniluracilas, imidazóis, imidazolinonas, N-fenil-3,4,5,6-tetrahydroftalimidas, oxadiazóis, oxiranos, fenóis, arilóxi- e ésteres de ácido heteroariloxifenoxipropiônico, ácido fenilcético e seus derivados, ácido 2-fenil-propionico e seus derivados, pirazóis, fenilpirazóis, piridazinas, ácido piridinacarboxílico e seus derivados, pirimidil éteres, sulfonamidas, sulfoniluréias, triazinas, triazinonas, triazolinonas, triazolcarboxamidas e uracilas. Exemplos de agentes apropriados de segurança são ácidos (quinolin-8-óxi) acético, ácidos 1-fenil-5-haloalquil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxílicos, ácidos 1-fenil-4,5-dihidro-5-alquil-1*H*-pirazol-3,5-dicarboxílicos, ácidos 4,5-dihidro-5,5-diaril-3-isoxazolcarboxílicos, dicloroacetamidas, alfa-oximinofenilacetanitrilas, acetofenona oximas, 4,6-dihalo-2-fenilpirimidinas, N-[[4-(aminocarbonil) fenil] sulfonil]-2-benzamidas, anidrido 1,8-naftálico, ácidos 2-halo-4-(haloalquil)-5-tiazolcarboxílicos, fosforotiolatos e carbamatos de N-alquil-O-fenila e seus sais agriculturalmente utilizáveis, e com a condição que eles têm uma função de ácido, seus sais agriculturalmente utilizáveis, como amidas, ésteres e tioésteres.

Além disso, pode ser utilizável aplicar a forma III, ou IV, sozinha ou em combinação com outros herbicidas e/ou agentes de segurança, conjuntamente com uma mistura com ainda outros agentes proteção de

plantas, por exemplo, com agentes para controlar pragas ou fungos fitopatogênicos ou bactérias. Também de interesse é a miscibilidade com soluções de sal mineral que são empregadas para aliviar deficientes nutricionais e elementos de traço. Óleos não fitotóxicos e concentrados de
5 óleo também podem ser usados.

A atividade herbicida de formas III e IV foi demonstrada pelo seguintes experimentos em estufa:

Os recipientes de cultura usados foram vasos de plástico que foram cheios com solo (por exemplo, areia argilosa com aproximadamente
10 3,0% humus) como o substrato. As sementes das plantas de teste foram semeadas separadamente em cada espécie.

No caso do tratamento pós-emergência, as substâncias ativas, que foram colocadas em suspensão em água, foram aplicadas diretamente após a semeadura, por meio de bocais de distribuição fina. Os recipientes
15 foram irrigados suavemente para promover a germinação e o crescimento e subsequentemente cobertos com tendas de plástico translúcido até as plantas terem criado raízes. Esta cobertura ocasiona uma germinação uniforme das plantas de teste, salvo se forem adversamente afetadas por substâncias ativas.

Para os fins do tratamento pós-emergência, as plantas de teste
20 foram primeiro cultivadas em uma altura de 3 a 15 cm, dependendo da forma de crescimento, e somente então tratadas com as substâncias ativas que foram colocadas em suspensão em água. Para este fim, as plantas de teste foram ou semeadas diretamente e cultivadas nos mesmos recipientes, ou elas foram primeiro cultivadas em separado como mudas e transplantadas nos recipientes
25 de teste alguns dias antes do tratamento.

As plantas foram mantidas em temperaturas de 10 a 25°C, ou 20 a 35°C, respectivamente, dependendo da espécie. O período de teste se estendeu durante 2 a 4 semanas. Durante este período, as plantas foram colocadas sob tendas, e sua resposta aos tratamentos individuais foi avaliada.

A avaliação foi realizada usando uma escala de 0 a 100. 100 significa sem emergência das plantas ou destruição completa de pelo menos as partes aéreas, e 0 significa sem dano ou curso de crescimento normal.

Os métodos acima mencionados foram usados para comparar, em um teste de estufa, formas III e IV de acordo com a invenção e, como composto de comparação, forma I, que é descrita em WO 01/83459, em cada caso formulado como concentrado de suspensão aquosa (SC; 100 g/l), se apropriado com a adição de 1 l/ha Rustica Öl ®. Os concentrados de suspensão têm a seguinte composição:

10	feniluracila I	100 g/l
	1,2-propileno glicol	70 g/l
	dispersante I	167 g/l
	dispersante II	20 g/l
	goma de xantano	3 g/l

15	biocida	1,8 g/l
	água	a 1 l

dispersante I: Copolímero em bloco EO/PO

dispersante II: condensado de ácido fenolsulfônico/ formaldeído

As plantas usadas nos experimentos de estufa pertencem à

seguinte espécie:

Nome científico	Nome em português
<i>Amaranthus retroflexus</i>	amaranto
<i>Ambrosia elatior</i>	ambrósia comum
<i>Capsella bursa-pastoris</i>	bolsa-de-pastor
<i>Chenopodium album</i>	quenopódio comum
<i>Euphorbia heterophylla</i>	eufórbia
<i>Galium aparine</i>	rubiácea
<i>Glycine max</i>	soja
<i>Helianthus annuus</i>	girassol
<i>Hordeum vulgare</i>	cevada da primavera ou inverno
<i>Kochia scoparia</i>	erva-de-queimada
<i>Matricaria inodora</i>	matricária
<i>Mercurialis annua</i>	mercúrio-anual
<i>Polygonum convolvulus</i>	cipó-de-veado
<i>Salsola kali ssp. ruthenica</i>	cardo russo
<i>Secale cereale</i>	centeio do inverno

Nome científico	Nome em português
<i>Sinapis arvensis</i>	mostarda selvagem
<i>Sonchus arvensis</i>	serralha do campo
<i>Stellaria media</i>	estelária
<i>Thlaspi arvense</i>	chamico
<i>Triticum aestivum</i>	trigo da primavera
<i>Veronica hederaefolia</i>	verônica
<i>Veronica persicaria</i>	verônica
<i>Viola arvensis</i>	violeta dos campos

Tabela 4 Comparação da atividade herbicida de forma III com forma I, que é descrita em WO 01/83459, quando aplicada pós-emergência (estufa)

Plantas de teste	Taxa de aplicação (g/ha a.s.)	Substância ativa	
		Forma III	Modificação I
		Dano [%]	
Planta útil:			
Glicine max	25	30	70
	12,5	20	30
planta nociva:			
<i>Stellaria media</i>	12,5	70	65
<i>Ambrósia elatior</i>	12,5	80	60
<i>Helianthus annuus</i>	12,5	75	70
<i>Euphorbia heterophylla</i>	12,5	100	95
	6,25	90	40
<i>Mercurialis annua</i>	6,25	65	40

Tabela 5 Comparação da atividade herbicida de forma III com forma I, que é descrita em WO 01/83459, quando aplicada pós-emergência, com adição de 1

5 l/ha Rustica Öl® (estufa)

Plantas de teste	Taxa de aplicação (g/ha a.s.)	Substância ativa	
		Forma III	Forma I
		Dano [%]	
Planta útil:			
<i>Hordeum vulgare</i> (cevada da primavera)	20	5	15
<i>Hordeum vulgare</i> (cevada do inverno)	20	5	20
	15	5	15
<i>Secale cereale</i>	20	5	15
	15	0	10
	10	0	10
<i>Triticum aestivum</i>	20	10	15
planta nociva:			
<i>Chenopodium album</i>	15	80	70
<i>Galium aparine</i>	15	100	75

Matricaria inodora	5	100	65
Polygonum convolvulus	15	100	70
Veronica hederæfolia	15	70	50
Veronica persicaria	15	100	70
Viola arvensis	5	100	40

Tabela 6 Comparação da atividade herbicida de forma III com forma I, que é descrita em WO 01/83459, quando aplicada pós-emergência (estufa)

Plantas de teste	Taxa aplicação (g/ha a.s.)	Substância ativa	
		Forma III	Forma I
		Dano [%]	
Planta útil:			
Hordeum vulgare (cevada do inverno)	15	0	5
Secale cereale	20	5	15
Triticum aestivum	20	5	10
planta nociva:			
Amaranthus retroflexus	10	100	40
Capsella bursa-pastoris	15	70	20
Kochia scoparia	20	100	45
Matricaria inodora	15	100	65
Salsola kali ssp. ruthenica	20	100	80
Sinapis arvensis	10	60	50
Sonchus arvensis	15	100	60
Thlaspi arvense	10	100	30
Veronica persicaria	15	100	40
Viola arvensis	15	100	40

Os resultados de teste mostram claramente que a forma III de acordo com a invenção tem uma tolerância melhorada pela planta de cultura em comparação com a forma I, que é conhecida, enquanto simultaneamente demonstrando uma atividade herbicida marcadamente melhorada.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser um hidrato cristalino de 2-cloro-5-[3,6-dihidro-3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluormetil)-1-(2H) pirimidinil]-4-fluor-N-[[metil (1-metiletil) amino] sulfonil] benzamida, o qual
5 é selecionado de

um hidrato (a) que em um difratograma de raios X em pó a 25°C e radiação Cu-K α , mostra pelo menos um reflexo no valor 2 θ de $11,6 \pm 0,2^\circ$ e que adicionalmente mostra pelo menos três dos seguintes reflexos, dados como valores 2 θ : $5,1 \pm 0,2^\circ$, $10,1 \pm 0,2^\circ$, $10,8 \pm 0,2^\circ$, $13,9 \pm 0,2^\circ$, $15,1 \pm 0,2^\circ$, $16,1 \pm 0,2^\circ$, $17,9 \pm 0,2^\circ$, $20,2 \pm 0,2^\circ$, $24,5 \pm 0,2^\circ$; e
10

um hidrato (b) que em um difratograma de raios X em pó a 25°C e radiação Cu-K α , mostra pelo menos um reflexo no valor 2 θ de $12,1 \pm 0,2^\circ$ e que adicionalmente mostra pelo menos três dos seguintes reflexos, dados como valores 2 θ : $5,2 \pm 0,2^\circ$, $10,2 \pm 0,2^\circ$, $10,9 \pm 0,2^\circ$, $14,0 \pm 0,2^\circ$, $14,6 \pm 0,2^\circ$, $15,3 \pm 0,2^\circ$, $19,2 \pm 0,2^\circ$, $19,9 \pm 0,2^\circ$, $20,5 \pm 0,2^\circ$, $24,7 \pm 0,2^\circ$, $26,7 \pm 0,2^\circ$, $27,8 \pm 0,2^\circ$.
15

2. Hidrato de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de compreender 0,8 a 1,2 mol de água, por mol de 2-cloro-5-[3,6-dihidro-3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluormetil)-1-(2H) pirimidinil]-4-fluor-N-[[metil (1-metiletil) amino]sulfonil] benzamida.
20

3. Hidrato de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de ter um pico de fusão na faixa de 100 a 140°C.

4. Hidrato de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de ter um teor de 2-cloro-5-[3,6-dihidro-3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluormetil)-1-(2H) pirimidinil]-4-fluor-N-[[metil (1-metiletil) amino] sulfonil] benzamida de pelo menos 94% em peso, com base na quantidade total dos constituintes orgânicos no hidrato.
25

5. Composto sendo 2-cloro-5-[3,6-dihidro-3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluormetil)-1-(2H)-pirimidinil]-4-fluor-N-[[metil (1-metiletil) amino]

sulfonil] benzamida, caracterizado pelo fato de consistir de uma quantidade de pelo menos 90 % em peso de um hidrato como definido em qualquer uma das reivindicações precedentes.

5 6. Processo para a preparação de um hidrato como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de compreender a cristalização de uma solução de 2-cloro-5-[3,6-dihidro-3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluormetil)-1-(2H) pirimidinil]-4-fluor-N-[[metil (1-metiletil) amino] sulfonil] benzamida em um solvente orgânico na presença de água.

10 7. Processo para a preparação de um hidrato como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de compreender colocar em suspensão 2-cloro-5-[3,6-dihidro-3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluormetil)-1-(2H) pirimidinil]-4-fluor-N-[[metil (1-metiletil) amino] sulfonil] benzamida amorfo em água ou um solvente orgânico contendo água.

15 8. Agente para proteção de plantas, caracterizado pelo fato de compreender um hidrato como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4 e auxiliares convencionalmente empregados para a formulação de agentes para a proteção de plantas.

20 9. Agente para proteção de plantas de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de estar na forma de um concentrado de suspensão aquosa.

10. Agente para proteção de plantas de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de estar na forma de um concentrado de suspensão não aquosa.

25 11. Agente para proteção de plantas de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de estar na forma de um pó dispersável em água ou grânulos dispersáveis em água.

12. Processo para combater vegetação indesejável, caracterizado pelo fato de que um hidrato de 2-cloro-5-[3,6-dihidro-3-metil-

2,6-dioxo-4-(trifluormetil)-1-(2H) pirimidinil]-4-fluor-N-[[metil (1-metiletil) amino] sulfonyl] benzamida como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 é deixada agir em plantas, seu meio ambiente e/ou sobre as sementes.

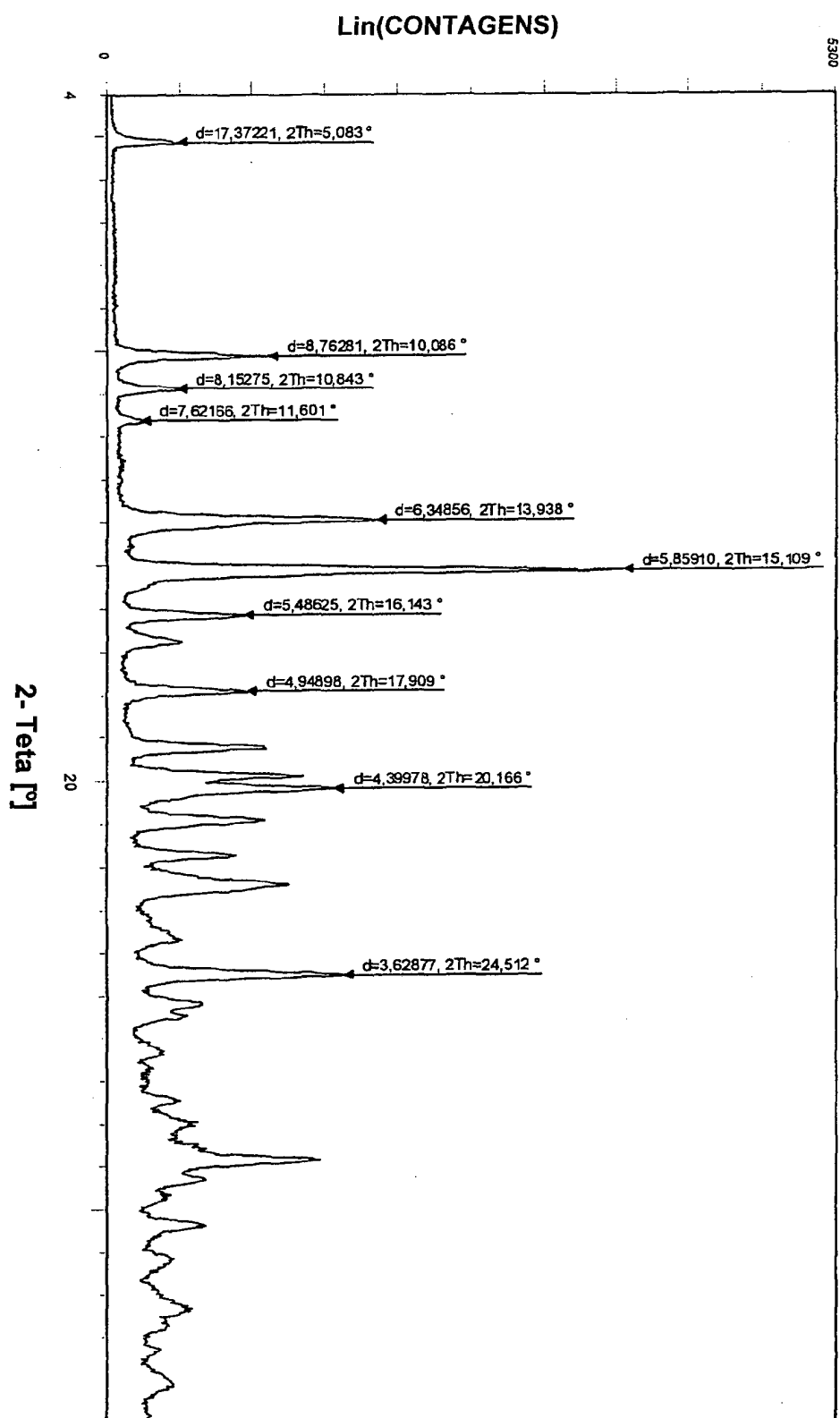


FIGURA 1

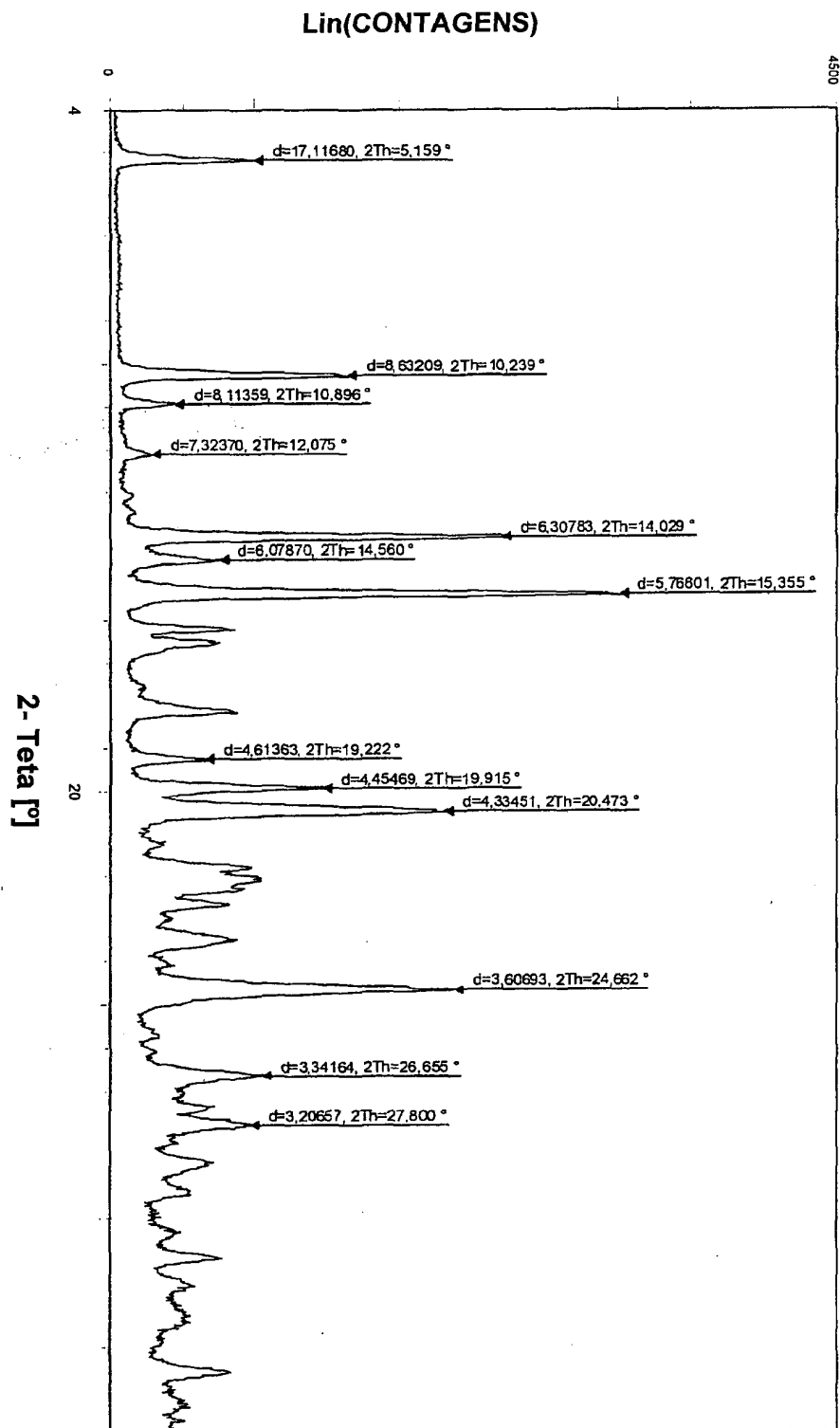


FIGURA 2

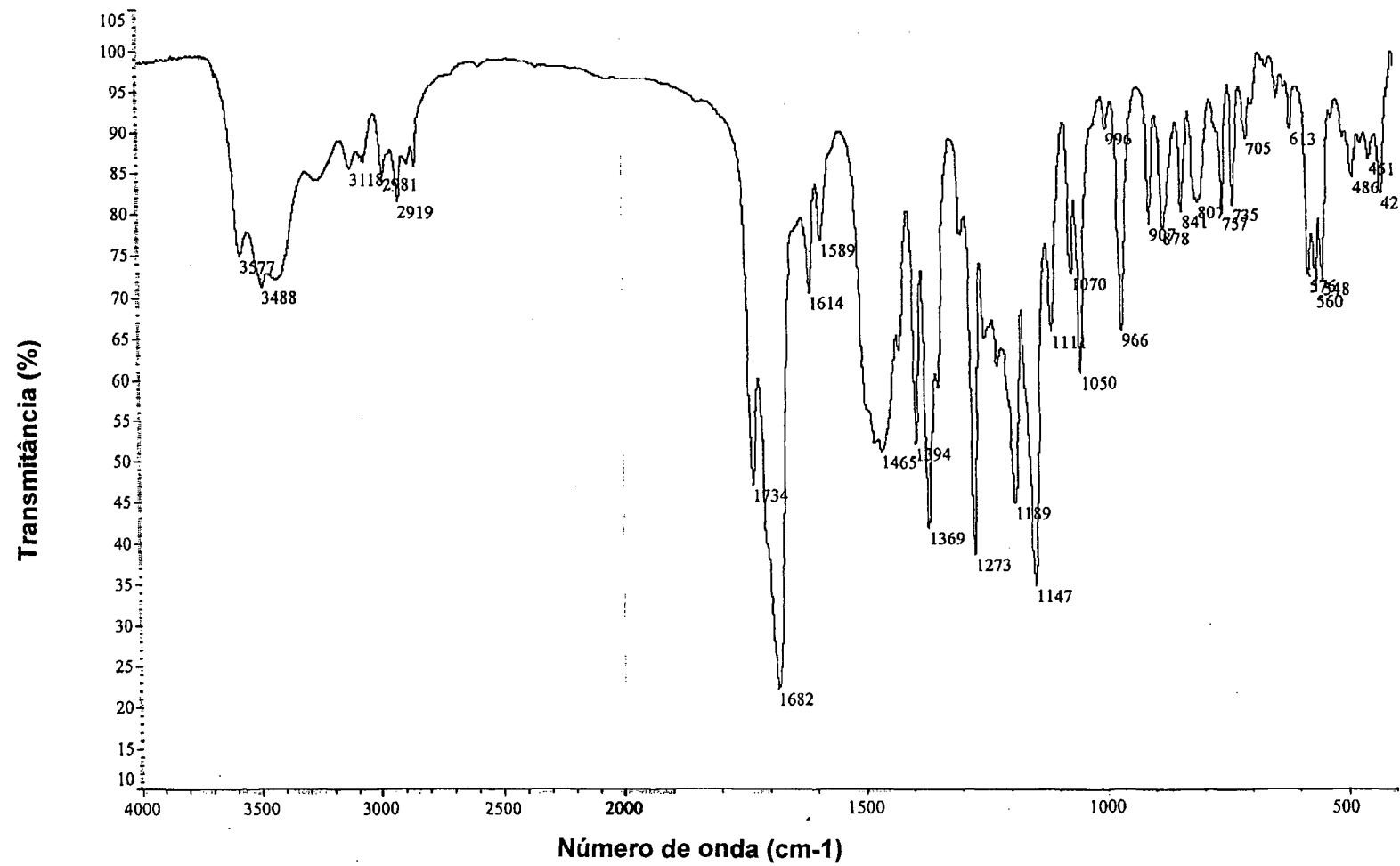


FIGURA 3

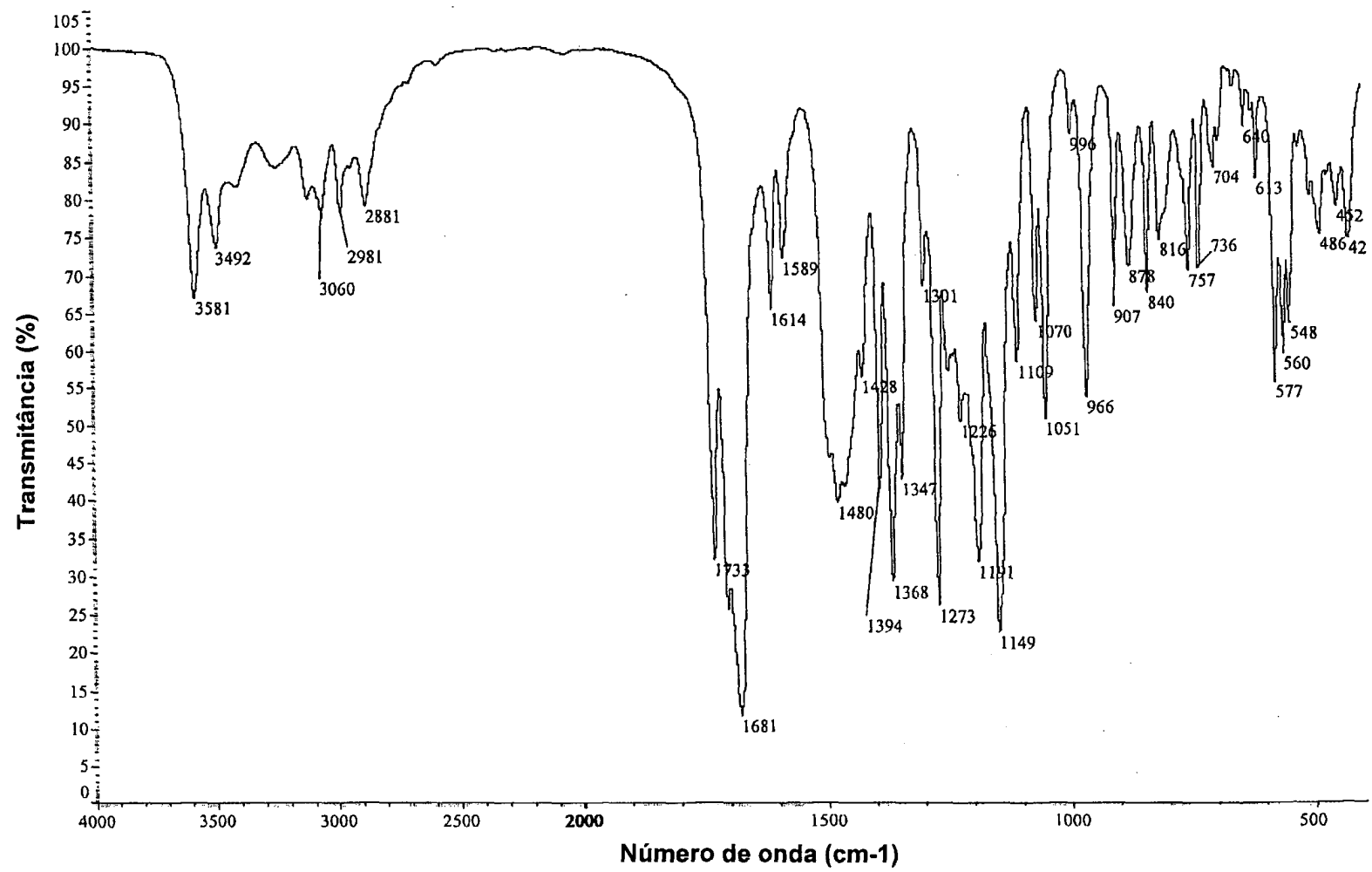


FIGURA 4

RESUMO

“COMPOSTO, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM HIDRATO, AGENTE PARA PROTEÇÃO DE PLANTAS, E, PROCESSO PARA COMBATER VEGETAÇÃO INDESEJÁVEL”

- 5 A presente invenção refere-se aos hidratos de 2-cloro-5-[3,6-dihidro-3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-1-(2H) pirimidinil]-4-fluoro-N-[[metil (1-metiletil) amino] sulfonil] benzamida. A invenção também refere-se a um processo para a preparação destes hidratos e para formulações para proteção de plantas que compreendem hidratos da feniluracila I.