



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101679389 B

(45) 授权公告日 2012. 11. 07

(21) 申请号 200880009323. X

WO 9926474 A1, 1999. 06. 03, 全文.

(22) 申请日 2008. 03. 20

GB 1522657 A, 1978. 08. 23, 权利要求 5、19-22, 说明书第 2 页第 38-48 行, 第 3 页第 26-41 行, 第 12 页第 12 行到第 13 页第 19 行, EXPERIMENTS A, 实施例 VI-IX, XVI.

(30) 优先权数据

0705657. 5 2007. 03. 23 GB

0705659. 1 2007. 03. 23 GB

EP 0300413 A2, 1989. 01. 25, 权利要求 6, 说明书第 5 页第 7 到 13 行, 第 6 页第 44 行到第 7 页第 14 行.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2009. 09. 22

CN 101069501 A, 2007. 11. 14, 说明书第 1 页第 7 段到第 3 页第 2 段.

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/GB2008/001019 2008. 03. 20

Andrew D. Bond. What is a co-crystal?.

(87) PCT 申请的公布数据

W02008/117037 EN 2008. 10. 02

《CrystEngComm》. 2007, 第 9 卷 (第 9 期), 833-834.

(73) 专利权人 先正达有限公司

地址 英国萨里郡

审查员 李钊博

(72) 发明人 N·乔治 J·富里斯特

P·E·邦内特 P·T·加文

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 李进 李炳爱

(51) Int. Cl.

C07D 405/06 (2006. 01)

A01N 43/653 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 9926473 A1, 1999. 06. 03, 全文.

权利要求书 1 页 说明书 19 页 附图 19 页

(54) 发明名称

丙环唑的共晶

(57) 摘要

本发明涉及丙环唑与共晶成型化合物的共晶。

1. 一种丙环唑和 4,4' - 二羟基联苯的共晶, 该共晶具有与附图 1 中的曲线 (b) 基本相同的 X- 射线衍射图。
2. 一种制备权利要求 1 的共晶的方法, 所述方法包括
 - a) 将丙环唑与 4,4' - 二羟基联苯在结晶条件下研磨、加热或在溶液中接触, 以形成固相;
 - b) 分离包含丙环唑与 4,4' - 二羟基联苯的共晶。
3. 一种包含权利要求 1 的共晶的杀真菌组合物。
4. 权利要求 3 的组合物, 其是农用化学组合物。
5. 一种预防 / 控制植物真菌感染的方法, 所述方法包括用杀真菌有效量的权利要求 4 的农用组合物处理植物。
6. 一种包含权利要求 4 的组合物农用化学制剂, 其是悬浮剂浓缩物。
7. 一种用于保护工业材料免受真菌侵袭的方法, 所述方法包括用权利要求 3 的组合物处理工业材料。

丙环唑的共晶

【0001】 本发明涉及丙环唑的新共晶及其在杀真菌 (fungicidal) 组合物,特别是农用化学组合物中的用途。

【0002】 丙环唑是来自三唑类的杀真菌剂 (fungicide),且是类固醇去甲基化(麦角固醇生物合成)抑制剂。其是一种具有保护和治疗作用的系统性叶杀真菌剂,在木质部可向顶性迁移。在标注的应用率下,丙环唑可控制很多疾病,例如谷类中由禾旋孢腔菌 (*Cochliobolus sativus*)、白粉菌 (*Erysiphe graminis*)、*Leptosphaeria nodorum*、柄锈菌属 (*Pucciniaspp.*)、大麦网斑病菌 (*Pyrenophora teres*)、小麦褐斑病菌 (*Pyrenophoratrilitici-repentis*)、大麦云纹病菌 (*Rhynchosporium secalis*) 和壳针孢属 (*Septoria spp*) 引起的疾病;香蕉中由香蕉生球腔菌 (*Mycosphaerellamusicola*) 和斐济球腔菌 (*Mycosphaerella fijiensis var.difformis*) 引起的疾病;草坪中由币斑病菌 (*Sclerotinia homoeocarpa*)、纹枯病菌 (*Rhizoctonia solani*)、柄锈菌属 (*Puccinia spp.*)、白粉菌属 (*Erysiphegramini*) 引起的疾病;稻米中由纹枯病菌 (*Rhizoctonia solani*)、胡麻叶斑病 (*Helminthosporium oryzae*) 和脏复圆锥花序 (dirty panicle complex) 引起的疾病;咖啡树中由咖啡锈菌 (*Hemileia vastatrix*) 引起的疾病;花生中由叶斑病菌 (*Cercospora spp.*) 引起的疾病;核果中由褐腐病菌 (*Monilinia spp.*)、叉丝单囊壳属 (*Podosphaera spp.*)、单囊丝壳属 (*Sphaerotheca spp.*) 和疣双胞锈菌属 (*Tranzschelia spp.*) 引起的疾病;以及玉米中由长蠕胞属 (*Helminthosporium spp.*) 引起的疾病。丙环唑见述于编目号 (675),“The Pesticide Manual(杀虫剂手册)”【杀虫剂手册-世界纲要;第13版;编者 C. D. S. Tomlin;英国农作物保护委员会】。

【0003】 取决于异构成分,丙环唑通常是微黄色、无味、粘性液体(-10至60°C下)。已知其室温下结晶时间很长。此外,由于农用化学制剂在加工和贮藏期间可能出现的明显温度起伏,丙环唑可经历熔化和再结晶的周期,这导致产生大且不合需要的颗粒。这些颗粒可能会,例如,阻塞产品应用时的喷雾嘴。此外,这种熔化和再结晶事件意味着难以使产品维持均质制剂,而这可导致转移至稀释罐时和确保稀释正确浓度方面的问题。因此,需要新形态的丙环唑,将能克服这些问题而同时保持其有利的杀真菌特性。

【0004】 因此,本发明提供了新共晶形态的丙环唑,其具有比市售丙环唑更高的熔点。适当地,共晶的熔点,经差示扫描量热法 (DSC) 测量为单熔融放热,熔点高于 50°C,且优选为 80 至 140°C。更适当地,熔点为 100 至 130°C。最适当地,熔点为 125 至 135°C。

【0005】 特别地,本发明提供了丙环唑与共晶成型化合物或与联苯衍生物的共晶,共晶成型化合物具有至少一个选自以下的官能基:羟基(包括醇和酚)、酮、羧酸、酰胺、伯胺、仲胺、叔胺、sp²胺、重氨基、N-杂环、嘧啶或吡啶,联苯衍生物中一个或两个苯环的邻、间或对位中至少之一被选自以下的适当氢键结合官能基独立取代:-OH, -ROH, -C(O)H, -C(O)R', -COOH, -RCOOH, -NH₂, -RNH₂, -NHR', -RNHR', -NR'₂, -RNR'₂, -NHOR', -RNHOR', 其中 R 是亚烷基或酰基 (-C(O)R''-), R' 是烷基且 R'' 是亚烷基。

【0006】 包含至少一个羟基的适当的共晶成型化合物包括,但不限于,1-羟基-2-萘甲酸、7-氧代-DHEA、乙酰氧肟酸、allopurinaol、抗坏血酸、5,7-二羟黄酮、柠檬酸、D-核糖、半乳

糖二酸、染料木黄酮、龙胆酸、N-甲基葡糖胺、葡糖酸、氨基葡萄糖、glucaronic acid、乙醇酸、氢醌、乳糖酸、苹果酸、扁桃酸、扑酸、吡哆胺、维生素 B6、槲皮素、白藜芦醇、4-氨基水杨酸、水杨酸、丝氨酸、苏氨酸、TRIS、酪氨酸、维生素 K5 和木糖醇。

[0007] 具有羟基的优选的共晶成型化合物是 C_{4-20} 烷烃二醇，例如 1,9-壬烷二醇，以及环状多羟基化合物，例如 2,3,5,6-四羟基苯醌。

[0008] 包含至少一个羧酸官能基的适当的共晶成型化合物包括，但不限于，1-羟基-2-萘酸、4-氨基苯甲酸、乙酸、己二酸、丙氨酸、精氨酸、抗坏血酸、天门冬素、天门冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、2-苯氧基苯甲酸、2-乙酰氧基苯甲酸、樟脑酸、癸酸、肉桂酸、柠檬酸、半胱氨酸、二甲基甘氨酸、蚁酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡糖酸、glucaronic acid、谷氨酸、谷氨酰胺、戊二酸、甘氨酸、乙醇酸、马尿酸、组氨酸、异亮氨酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、亮氨酸、赖氨酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、蛋氨酸、烟酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、扑酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丙酸、焦谷氨酸、吡嗪羧酸、4-氨基水杨酸、水杨酸、癸二酸、丝氨酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、苏氨酸、三氯乙酸、三氟乙酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸。具有羧酸基团的优选的共晶成型化合物是任选被 1 至 3 个羟基或氨基取代的 C_{4-20} 烷烃酸，例如 15-羟基十五烷酸。

[0009] 包含至少一个氨基的适当的共晶成型化合物包括，但不限于 4-氨基苯甲酸、4-氨基吡啶、4-乙氧基苯基脒、乙酰氧肟酸、腺嘌呤、丙胺酸、allopurinol、精氨酸、天门冬素、天门冬氨酸、环拉酸 (cyclamic acid)、半胱氨酸、二甲基甘氨酸、N-甲基葡糖胺、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、马尿酸、组氨酸、咪唑、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、哌嗪、普鲁卡因、果仁糖、吡哆胺、糖精、丝氨酸、苏氨酸、TRIS、色氨酸、酪氨酸、尿素、缬氨酸和维生素 K5。具有氨基的优选的共晶成型化合物包括胍基甲酸甲酯。

[0010] 包含至少一个吡啶基的适当的共晶成型化合物包括，但不限于，4-氨基吡啶、烟酰胺、烟酸、吡哆胺和维生素 B6。具有吡啶基的优选的共晶成型化合物是被一个或多个烷基、羟基或酰胺基取代的吡啶，例如 5-羟基-2-甲基吡啶、2-羟基-6-甲基吡啶、烟酰胺和异烟酰胺。

[0011] 包含至少一个嘧啶基的适当的共晶成型化合物包括 4-(3H)-嘧啶酮。

[0012] 优选地，联苯衍生物上的氢键结合官能基选自： $-OH$ ， $-ROH$ ， $-COOH$ ， $-RCOOH$ ， $-NH_2$ ， $-RNH_2$ ， $-NHR'$ 和 $-RNHR'$ 的一种或多种。

[0013] 联苯衍生物的实施例是 4-氨基联苯、2-氨基联苯、4-苯基苄胺、2-氨基-4-苯基苯酚、5-苯基-o-茴香胺、3,3'-二氨基联苯胺、o-二茴香胺、联苯-4-羧酸、联苯-2-羧酸、4'-甲基-2-联苯羧酸、4-联苯乙酸、4'-羟基-4-联苯羧酸、芬布芬、2-苯基苯酚、4-苯基苯酚、3-苯基苯酚、2-联苯甲醇、联苯-4-甲醇、4,4'-二羟基联苯、2,2'-双酚、2-苯基氢醌、2-甲基-3-联苯甲醇、1-(4-联苯基)1-乙醇和 2,2'-联苯二甲醇、N,N,N',N'-四甲基联苯胺、2-甲基-3-联苯甲醇、1-(4-联苯基)1-乙醇、联苯-4-甲醛、4-乙酰基-联苯和 4,4'-二乙酰基联苯。

[0014] 最优选地，联苯衍生物是 4,4'-三羟基联苯或 4,4'-二羟基亚环己基 (cyclohexylidene) 双酚。

[0015] 在本发明的上下文中，“烷基”是指具有 1 至 6 个碳原子的线性饱和一价烃基，或具有 3 至 6 个碳原子的支化饱和一价烃基，“亚烷基”是指具有 1 至 6 个碳原子的线性饱和和二

价烃基,或具有 3 至 6 个碳原子的支化饱和二价烃基。适当的烷基为,例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、正己基等。适当的亚烷基为例如,亚甲基、亚乙基、亚丙基、2-甲基亚丙基等。

[0016] 共晶成型化合物的优选基团包括 1,9-壬烷二醇、2,3,5,6-四羟基苯醌、15-羟基十五烷酸、5-羟基-2-甲基吡啶、2-羟基-6-甲基吡啶、烟酰胺、异烟酰胺、4-(3H)-嘧啶酮、肼基甲酸甲酯、4,4'-二羟基联苯或 4,4'-二羟基亚环己基双酚等,特别优选 2,3,5,6-四羟基苯醌、5-羟基-2-甲基吡啶、烟酰胺、异烟酰胺、4,4'-二羟基联苯和 4,4'-二羟基亚环己基双酚。

[0017] 丙环唑与共晶成型化合物的共晶形态,可由晶体形态学或用 2θ 角表示的粉末 X-射线衍射图的选定峰来表征。

[0018] 在本发明的一个实施方式中,提供了丙环唑与 4,4'-二羟基联苯的共晶形态,其用 2θ 角度表示的粉末 X-射线衍射图来表征,其中粉末 X-射线衍射图包括表 1 中所列的 2θ 角度值。表 1 显示 2θ 角度值、d 间距、以及丙环唑-4,4'-二羟基联苯共晶的粉末 X-射线衍射图的选定峰位的相对强度。

[0019] 表 1

2θ (°)	d 间距 (Å)	相对强度
7.689	11.488	100.0
11.513	7.680	85.8
16.964	5.222	60.5
18.618	4.762	66.9
19.178	4.624	62.3
21.008	4.225	60.5
21.357	4.157	60.9
21.923	4.051	83.2
22.415	3.963	69.5
23.566	3.772	69.2
26.254	3.392	66.5
26.958	3.305	63.6

[0020]

[0021] 现已惊奇地发现,当使丙环唑与共晶成型化合物形成共晶时,所得的共晶可改善丙环唑与游离形态的丙环唑相比的性能。特别地,共晶具有明显高于丙环唑单独时的熔点:例如,丙环唑与 4,4'-二羟基联苯共晶的差示扫描量热法结果显示,共晶在 126-130°C 温度下具有单熔融吸热,显著高于丙环唑单独时的观察值。这个增加的熔点很重要,因为其在生产、配制和贮藏期间具有好处。特别地,丙环唑的这个新固体状态,其熔点高于通常与加工和贮藏相关的温度范围,将不会在其配制期间经历熔化和再结晶事件,也不会工业级材料和配制材料的贮藏期间经历再结晶事件-因此工业级材料和制剂将会保持其均一性。此外,较高的熔点将使新固体剂形式,例如悬浮剂浓缩物、悬-乳剂和湿颗粒剂得以开发

并导致潜在的纯度好处（由于能够分离固态而不是液体）以及改善的处理特性（例如降低的毒性）。最后，这种新固态丙环唑与其他活性成分的混合物显示有改善的稳定性，因为其他活性成分对于熔点的潜在抑制作用将不那么关键。

[0022] 如本文所用的，“共晶”是指包含以一定化学计量比存在的两个或多个独特组分的晶体物质，各组分包含独特的物质特性，例如结构、熔点和熔化热。共晶可以通过几种分子识别方式来构建，包括氢键结合、 Π (π)-堆积 (stacking)、客-主配位和 Van-Der-Waals 相互作用。在上列相互关系中，氢键结合是共晶形成中的主要相互作用，从而在一部分氢键供体与另一部分氢键受体之间形成非共价键。本发明优选的共晶是共晶成型化合物与丙环唑之间形成氢键结合的那些共晶。

[0023] 应指出的是，氢键结合可导致几种不同的分子间组合，而且因此，本发明的共晶可以一种或多种聚合形态存在。多形态的共晶可以包含任何比例的活性成分与共晶成型剂，但通常范围为 3 : 1 至 1 : 3。由于丙环唑具有异构现象，多晶形态还可以包含不同的异构比例。当共晶成型化合物具有异构现象时，也是这种情况。每个多晶形态可由一种或多种固态分析技术来确定，包括单晶 X-射线衍射、粉末 X-射线衍射、DSC、Raman 或红外光谱法。

[0024] 如本文所用的，术语“丙环唑”是指 (\pm)-1-[2-(2,4-二氯苯基)-4-丙基-1,3-二氧戊环-2-基甲基]-1H-1,2,4-三唑、它的四个立体异构体 (2R,4S ; 2S,4R ; 2R,4R ; 2S,4S)、其非对映异构体对及其非对映异构体对的混合物。特别地，“丙环唑”是指市售可得的丙环唑工业级材料。

[0025] 适当地，共晶中丙环唑与共晶成型化合物的比例为 3 : 1 至 1 : 3。更适当地，共晶中丙环唑与共晶成型化合物的比例为 2 : 1 至 1 : 1。最适当地，共晶中丙环唑与共晶成型化合物的比例约为 2 : 1。

[0026] 本发明的共晶通过使丙环唑与共晶成型化合物接触而形成。这可通过以下方法完成 (i) 将两种固体一起研磨，(ii) 熔化一种或两种组分并使它们重结晶，(iii) 溶解丙环唑并加入共晶成型化合物或 (iv) 溶解共晶成型化合物并加入丙环唑。也可以将丙环唑溶解在共晶成型化合物中，反之亦然。然后使结晶在适当的条件下发生。例如，结晶可能需要改变溶液的特性，例如 pH 或温度，而且可能需要浓缩溶质，通常通过移除溶剂和通常通过干燥溶液以浓缩溶质。溶剂移除使丙环唑浓度随时间增加，从而有利于结晶。一旦包含任何晶体的固相形成，可对其进行本文所述的检测。

[0027] 因此，本发明提供了丙环唑与共晶成型化合物的共晶的生产方法，该方法包括

[0028] (a) 将丙环唑与共晶成型化合物在结晶条件下研磨、加热或在溶液中接触，以形成固相；

[0029] (b) 分离包含丙环唑与共晶成型化合物的共晶。

[0030] 用于本发明方法的共晶成型化合物如上所述。在本方法的一个实施方式中，联苯衍生物是 1,9-壬烷二醇、2,3,5,6-四羟基苯醌、15-羟基十五烷酸、5-羟基-2-甲基吡啶、2-羟基-2-甲基吡啶、烟酰胺、异烟酰胺、4-(3H)-嘧啶酮、胍基甲酸甲酯、4,4'-二羟基联苯或 4,4'-二羟基亚环己基双酚。

[0031] 测定固相中丙环唑与共晶成型化合物的共晶的存在，可通过本技术领域所知的常规方法进行。例如，使用粉末 X-射线衍射技术是评估共晶存在与否的简易且常规方法。这可通过比较丙环唑、共晶成型化合物和假定共晶的光谱，以确定是否真的有共晶形成来完

成。以类似方式使用的其它技术,包括差示扫描量热法(DSC)、热重分析法(TGA)和Raman光谱法。单晶X-射线衍射对共晶结构的确定尤其有用。

[0032] 本发明的共晶可通过常规方法容易地掺入杀真菌组合物中(包括农用化学组合物和用于保护工业材料的组合物)。因此,本发明还提供了包含丙环唑与共晶成型化合物的共晶的杀真菌组合物,其中共晶成型化合物如上所述。在另一个实施方式中,所述杀真菌组合物是农用化学组合物。

[0033] 包含本发明的共晶的农用化学组合物,可用于控制很多种植物的植物病原真菌。因此,本发明还提供了预防/控制植物或植物繁殖材料的真菌感染的方法,该方法包括使用杀真菌有效量的本发明农用组合物处理植物或植物繁殖材料。“植物繁殖材料”是指所有种类(果实、块茎、鳞茎、谷物)的种子、插条(cuttings)、伐条(cut shoot)等。

[0034] 特别地,本发明的农用化学组合物可用于控制,例如,禾旋孢腔菌(*Cochliobolus sativus*)、白粉菌(*Erysiphe graminis*)、*Leptosphaeria nodorum*、柄锈菌属(*Puccinia* spp.)、大麦网斑病菌(*Pyrenophora teres*)、小麦褐斑病菌(*Pyrenophora tritici-repentis*)、大麦云纹病菌(*Rhynchosporium secalis*)、壳针孢属(*Septoria* spp.)、香蕉生球腔菌(*Mycosphaerella musicola*)、斐济球腔菌双型变种(*Mycosphaerellafijiensis* var. *difformis*)、币斑病菌(*Sclerotinia homoeocarpa*)、纹枯病菌(*Rhizoctonia solani*)、柄锈菌属(*Puccinia* spp.)、白粉菌属(*Erysiphegramini*)、纹枯病菌(*Rhizoctonia solani*)、胡麻叶斑病(*Helminthosporiumoryzae*)、脏复圆锥花序(dirty panicle complex)、咖啡锈菌(*Hemileiavastatrix*)、叶斑病菌(*Cercospora* spp.)、褐腐病菌(*Monilinia* spp.)、叉丝单囊壳属(*Podosphaera* spp.)、单囊丝壳属(*Sphaerotheca* spp.)、疣双胞锈菌属(*Tranzschelia* spp.)和长蠕胞属(*Helminthosporium* spp.)。

[0035] 本发明的农用化学组合物适用于控制很多植物及其繁殖材料的疾病,包括但不限于以下目标农作物:谷类(小麦、大麦、裸麦、燕麦、玉米(包括饲料玉米、爆裂型玉米和甜玉米)、稻米、高粱及相关农作物);甜菜(糖用甜菜和饲料甜菜);豆类植物(豆子、小扁豆、豌豆、大豆);油料植物(油菜、芥菜、向日葵);黄瓜植物(葫芦、黄瓜、甜瓜);纤维植物(棉花、亚麻、大麻、黄麻);蔬菜(菠菜、莴苣、芦笋、甘蓝、胡萝卜、茄子、洋葱、胡椒、番茄、马铃薯、红辣椒、黄秋葵);种植农作物(香蕉、果树、橡胶树、苗圃);观赏植物(花卉、灌丛、阔叶树和常绿树,例如松类);以及其它植物,例如葡萄树、矮树丛(例如越橘)、caneberries、蔓越莓、胡椒薄荷、大黄、荷兰薄荷、甘蔗和草坪草,包括但不限于,冷季型草坪草(例如,早熟禾(*Poa*L.),例如草地早熟禾(*Poa pratensis* L.),粗茎早熟禾(*Poa trivialis* L.)、加拿大早熟禾(*Poa compressa* L.)和一年生早熟禾(*Poa annua* L.);翦股颖(*Agrostis* L.),例如匍匐翦股颖(*Agrostis palustris* Huds.)、细弱翦股颖(*Agrostis tenuis* Sibth.),普通翦股颖(*Agrostis canina* L.)和小糠草(*Agrostis alba* L.);牛毛草(*Festuca* L.),例如高羊茅(*Festuca arundinacea*Schreb.)、牛尾草(*Festuca elatior* L.)和细羊茅例如匍匐性紫羊茅(*Festuca rubra* L.)、邱氏羊茅(*Festuca rubra* var. *commutata* Gaud.)、羊茅(*Festuca ovina* L.)和硬羊茅(*Festuca longifolia*);和黑麦草(*Lolium*L.),例如多年生黑麦草(*Lolium perenne* L.)和一年生(意大利)黑麦草(*Lolium multiflorum* Lam.))和暖季型草坪草(例如,百慕达草(*Cynodon*L. C. Rich),包括杂种和普通百慕达草;

结缕草 (*Zoysia Willd.*), 钝叶草 (*Stenotaphrum secundatum* (Walt.) Kuntze); 和假俭草 (*Eremochloa phiuroides* (Munro.) Hack.))。

[0036] 此外,“农作物”应理解为包括那些由于常规培育方法或基因工程方法而已经对有害物和杀虫剂(包括除草剂或除草剂类)耐受的农作物。对例如除草剂的耐受,是指与常规农作物品种相比,降低对特定除草剂所引起损害的易感性。农作物可经改良或培植,从而对例如 HPPD 抑制剂(如硝草酮)或 EPSPS 抑制剂(例如草甘膦)耐受。

[0037] 本发明农用化学组合物应用率,将取决于待控制的特定类型真菌、所需控制的程度和应用的时机和方法。通常,本发明组合物可以 0.005 千克/公顷 (kg/ha) 至约 5.0kg/ha 的应用率被应用,基于组合物中活性丙环唑的总量计。优选的应用率为约 0.1kg/ha 至约 3.0kg/ha,尤其优选的应用率为约 0.2kg/ha 至 1kg/ha。

[0038] 实际上,包含本发明共晶的农用化学组合物是作为包含该行业中周知或使用的各种佐剂和载体的制剂被应用。因此他们可被制成颗粒剂、可湿性粉剂、可乳化的浓缩物、悬浮剂浓缩物、粉末剂或粉剂 (dusts)、可流动制剂、溶液、悬浮液、乳状液或悬乳剂,或控释制剂例如微囊。适当地,本发明的农用化学组合物可被配制成悬浮剂浓缩物、悬乳剂或湿颗粒剂。这些制剂将在下面详述,且可以包含少到约 0.5% 至多达约 95% 重量或更多的共晶形式的活性成分。最佳剂量将取决于制剂、应用设备和待控制的植物病原真菌的性质。

[0039] 可湿性粉末剂的形式是易于分散在水或其它液体载体中的精细微粒。所述微粒包含保留在固体基质中的活性成分。典型的固体基质包括漂白土、高岭粘土、硅土及其它易湿性有机或无机固体。可湿性粉剂通常包含约 5% 至约 95% 的活性成分和少量的润湿剂、分散剂或乳化剂。

[0040] 可乳化的浓缩物是可分散于水或其它液体中的均质液体组合物,可完全由活性化合物与液体或固体乳化剂组成,或者还可以包含液体载体,例如二甲苯、重芳族石脑油、异佛乐酮及其它非挥发性的有机溶剂。在使用时,这些浓缩物被分散在水或其它液体中,且通常作为喷雾应用于待处理的区域。活性成分的量可以是浓缩物的约 0.5% 至约 95%。

[0041] 悬浮剂浓缩物是活性化合物的精细固体微粒稳定悬浮在其中的水性制剂。这种制剂包含抗沉淀剂和分散剂,而且可能还包含润湿剂以提高活性,以及防沫剂和晶体生长抑制剂。在使用时,这些浓缩物被稀释在水中,且通常作为喷雾应用于待处理的区域。活性成分的量可以是浓缩物的约 0.5% 至约 95%。

[0042] 颗粒剂包含压出物 (extrudates) 和相对粗的颗粒,且通常不用稀释而应用于需要控制植物病原真菌的区域。颗粒剂用的典型载体包括沙子、漂白土、凹凸棒 (attapulgite) 粘土、斑脱粘土、蒙脱粘土、蛭石、珍珠岩、碳酸钙、砖、浮石、叶蜡石、高岭土、白云石、灰泥 (plaster)、木材粉、碎玉米穗轴、碎花生壳、糖、氯化钠、硫酸钠、硅酸钠、硼酸钠、氧化镁、云母、氧化铁、氧化锌、氧化钛、氧化锑、冰晶石、石膏、硅藻土、硫酸钙,及其它有机或无机材料,其吸收活性化合物或可覆有活性化合物涂层。颗粒剂通常包含约 5% 至约 25% 的活性成分,其可以包含表面活性剂,例如重芳族石脑油、煤油及其它石油馏分,或植物油;和/或黏合剂例如糊精、胶或合成树脂。

[0043] 粉剂是活性成分与精细固体(例如作为分散剂和载体的滑石、粘土、面粉及其它有机和无机固体)的自由流动的混合物。

[0044] 微囊通常是包裹在惰性多孔外壳里的活性成分的小滴或颗粒,其使得被包裹的物

质在控制速率下逃逸至外部环境。被包裹的小滴通常直径约 1 至 50 微米。被包裹的液体通常构成胶囊的约 50 至 95% 重量,而且可以包含除活性化合物之外的溶剂。包裹的颗粒通常是多孔颗粒,其具有多孔膜封住颗粒孔开口,将液体形式的活性物质留在颗粒孔内。颗粒直径通常为 1 毫米至 1 厘米,且优选 1 至 2 毫米。颗粒经挤压、凝聚或造粒而形成,或者自然形成。这种物质的例子有蛭石、烧结粘土、高岭土、凹凸棒 (attapulgit) 粘土、锯屑和粒状碳。壳或膜材料包括天然和合成的橡胶、纤维素材料、苯乙烯-丁二烯共聚物、聚丙烯腈、聚丙烯酸酯、聚酯、聚酰胺、聚脲、聚氨酯和淀粉黄原酸酯。

[0045] 对农用化学应用有用的其它制剂包括活性成分在溶剂中的简单溶液,活性成分可以所需浓度完全溶解在溶剂中,溶剂例如丙酮、烷基化萘、二甲苯及其它有机溶剂。还可以使用加压喷雾器,其中由于低沸点分散剂溶剂载体的汽化作用,活性成分以精细的形式被分散。

[0046] 上述多数制剂包含润湿剂、分散剂或乳化剂。例子有烷基和烷基芳基磺酸酯 (sulphonate) 和硫酸酯 (sulphate) 及其盐、多羟基醇;聚乙氧基化醇、酯和脂肪胺。这些成分在使用时,通常构成制剂的 0.1% 至 15% 重量。

[0047] 可用于配制上述制剂类型中本发明组合物的适当的农用佐剂和载体是本技术领域人员所周知的。不同种类的适当实例参见如下非限制性列举。

[0048] 可以使用的液体载体包括水、甲苯、二甲苯、石脑油、农作物油、丙酮、甲基乙基酮、环己酮、乙酸酐、乙腈、乙酰苯、乙酸戊酯、2-丁酮、氯苯、环己烷、环己醇、烷基乙酸酯、双丙酮醇、1,2-二氯丙烷、二乙醇胺、p-二乙基苯、二甘醇、松香酸二甘醇酯、二甘醇丁醚、二甘醇乙醚、二甘醇甲醚、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、1,4-二噁烷、二丙二醇、二丙二醇甲醚、二丙二醇二安息香酸酯、diproxitol、烷基吡咯烷酮、乙酸乙酯、2-乙基己醇、碳酸亚乙酯、1,1,1-三氯乙烷、2-庚酮、 α -蒎烯、d-柠檬油精、乙二醇、乙二醇丁醚、乙二醇甲醚、 γ -丁内酯、甘油、甘油二乙酸酯、甘油单乙酸酯、甘油三乙酸酯、十六烷、己二醇、乙酸异戊酯、乙酸异冰片酯、异辛烷、异佛乐酮、异丙基苯、肉豆蔻酸异丙酯、乳酸、月桂胺、异亚丙基丙酮、甲氧基-丙醇、甲基异戊基酮、甲基异丁酮、月桂酸甲酯、辛酸甲酯、油酸甲酯、二氯甲烷、间-二甲苯、正己烷、正辛胺、十八烷酸、辛基胺乙酸酯、油酸、油胺、邻-二甲苯、苯酚、聚乙二醇 (PEG400)、丙酸、丙二醇、丙二醇单甲醚、p-二甲苯、甲苯、磷酸三乙酯、三乙二醇、二甲苯磺酸、石蜡、矿物油、三氯乙烯、全氯乙烯、乙酸乙酯、乙酸戊酯、乙酸丁酯、甲醇、乙醇、异丙醇和更高分子量的醇(例如戊醇、四氢糠醇、己醇、辛醇等)、乙二醇、丙二醇、甘油、N-甲基-2-吡咯烷酮等等。水通常是浓缩物稀释的选择载体。

[0049] 适当的固态载体包括滑石、二氧化钛、叶蜡石粘土、硅土、凹凸棒 (attapulgit) 粘土、硅藻土 (kieselguhr)、白垩、硅藻土 (diatomaceous earth)、石灰、碳酸钙、斑脱土、漂白土、棉籽壳、小麦粉、大豆粉、浮石、木材粉、核桃壳粉、木质素等。

[0050] 很多种表面活性剂有利地应用在所述液体和固体组合物中,特别是那些应用之前指定要用载体稀释的组合物。表面活性剂本质上可以是阴离子、阳离子、非离子或聚合物,而且可以作为乳化剂、润湿剂、悬浮剂或其它目的被应用。典型的表面活性剂包括烷基硫酸酯的盐,例如二乙醇胺月桂基硫酸盐;烷基芳基磺酸盐,例如十二烷基苯磺酸钙;烷基苯酚-烯化氧加成物,例如壬基苯酚-C. sub. 18 乙氧基化物;醇-烯化氧加成物,例如十三烷基醇-C. sub. 16 乙氧基化物;皂,例如硬脂酸钠;烷基萘磺酸盐,例如二丁基萘磺酸钠;磺基

琥珀酸盐的二烷基酯,例如二(2-乙基己基)磺基琥珀酸钠、山梨醇酯,例如山梨醇油酸酯;季铵,例如月桂基三甲基氯化铵;脂肪酸的聚乙二醇酯,例如聚乙二醇硬脂酸酯;环氧乙烷与环氧丙烷的嵌段共聚物;以及磷酸一烷基酯和二烷基酯的盐。

[0051] 其它常用于农用组合物的佐剂包括结晶抑制剂、粘度调节剂、悬浮剂、喷雾小滴调节剂、色素、抗氧化剂、发泡剂、遮光剂、相容剂、防沫剂、螯合剂、中和剂和缓冲剂、腐蚀抑制剂、染料、香料、铺展剂、穿透助剂、微量营养素、缓和剂、润滑剂、黏合剂等。

[0052] 此外,其它杀生性活性成分或组合物可以与本发明的农用化学组合物结合。为了扩大活性谱或为了降低耐受发生的风险,例如,所述组合物可以包含其它杀真菌剂、除草剂、杀虫剂、杀菌剂、杀螨剂、杀线虫剂和/或植物生长调节剂。

[0053] 可将上述各种制剂制成包含杀真菌剂和配方中其它成分(稀释剂、乳化剂、表面活性剂等)的包装。所述制剂还可以用罐混合方法制备,其中分别获得各成分并在生长物现场组合。

[0054] 这些制剂可以通过常规方法应用在所期望控制的区域。粉剂和液体组合物,例如,可以通过使用动力喷粉机、扫帚和手式喷粉机(broom and hand sprayer)和喷雾喷粉机应用。制剂还可作为粉或喷雾由飞机施用或者通过绳芯施用法(rope wick application)而施用。固体和液体制剂还可以应用于待处理植物所在地的土壤,使活性成分经根部渗透植物。本发明的制剂还可以用于植物繁殖材料的敷料应用(dressing application),以保护植物繁殖材料对抗真菌感染,以及对抗土壤中出现植物病原真菌。适当地,可通过用杀真菌剂的液体制剂浸泡植物繁殖材料,特别是种子,或者用固体制剂对其涂层,将活性成分应用于待保护的植物繁殖材料。在特殊情况下,其它类型的应用也是可能的,例如,对繁殖用的植物插条或嫩枝进行的特殊处理。

[0055] 适当地,本发明的农用化学组合物和制剂在疾病发生之前应用。制剂使用的速率和频率是本技术领域常用的那些,且依赖于真菌病原侵染(infestation)的风险。

[0056] 本发明的组合物还可用于保护工业材料。在本发明的另一个方面,提供了用于保护工业材料免受真菌侵袭的方法,该方法包括使用包含本发明共晶的组合物处理工业材料。在另一个方面,本发明提供了包含本发明共晶的组合物保护工业材料的用途。在一个特定实施方式中,所述工业材料选自:木材、塑料、木塑复合材料、油漆、纸和墙板。

[0057] “工业材料”包括但不限于:建筑等使用的那些材料。例如,工业材料可以是结构木料、门、橱、贮藏单位、地毯(特别是天然纤维地毯,例如羊毛和粗麻布)、塑料、木材(包括工程木材(engineered wood))和木塑复合材料。

[0058] 在一个特定实施方式中,所述工业材料是涂层。“涂层”包括但不限于:应用于基底的组合物,例如油漆、染色剂、清漆、漆、底漆、半光涂层、光泽涂层、平涂层、外涂层、挡污涂层、用于多孔基底、混凝土和大理石的渗透密封剂、弹性涂层、乳香、填缝剂(caulks)和密封剂、木板和镶板涂层、运输涂层、家具涂层和线圈涂层、桥和罐涂层和表面记号油漆、皮革涂层和处理、地板护理涂层、纸涂层、个人护理涂层(例如用于头发、皮肤、指甲)、机织织物和无纺织物涂层和色素印刷糊,以及粘合涂层(例如,压力敏感性黏合剂以及湿-和干-叠层黏合剂和膏(plaster))。

[0059] 在特定实施方式中,涂层是指油漆;清漆;染色剂,漆或膏。在另一个实施方式中,所述涂层是漆。在具体实施方式中,涂层是指油漆。油漆可以包含,例如薄膜形成物和载体

(该载体可以是水和 / 或有机溶剂) 以及任选色素。

[0060] 除此之外,工业材料包括粘合剂、密封剂、连接材料和接头以及绝缘材料。在特定实施方式中,“工业材料”是指结构木料。在另一个实施方式中,“工业材料”是指工程木材。在另一个实施方式中,“工业材料”是指塑料。

[0061] 塑料包括塑料聚合物和共聚物,包括:丙烯腈丁二烯苯乙烯、丁基橡胶、环氧树脂、氟聚合物、异戊二烯、尼龙、聚乙烯、聚氨酯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚苯乙烯、聚碳酸酯、聚偏二氟乙烯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚氨酯、聚丁烯、聚对苯二甲酸丁二醇酯、聚醚砜、polyphenylenoxide、聚亚苯基醚、聚苯硫醚、polyphthalamide、polysulphene、聚酯、硅树脂、丁苯橡胶以及聚合物的组合物。在另一个实施方式中,“工业材料”是指聚氯乙烯(PVC)。在另一个实施方式中,“工业材料”是指聚氨酯(PU)。在另一个实施方式中,“工业材料”是指木塑复合材料(WPC)。木塑复合材料是本技术领域周知的一种材料。WPC的综述可见于以下出版物-Craig Clemons-Forrest Products Journal. 2002年6月,第52卷.No. 6. pp 10-18。

[0062] “木材”应理解为是指木材和木材制品,例如:衍生木材制品、木料、夹板、纸板、刨花板、叠层梁、定向结构刨花板、硬纸板,和碎料板、热带材、结构木料、木梁、铁路枕木、桥梁组件、防波堤、木制车辆、盒子、货盘、容器、电线杆、木制栅栏、木制绝缘层材料、木制门窗、夹板、纸板、细木工制品或者通常在建筑细木工中用于建造房屋或甲板的木制产品或常用于包括工程木材的房屋建造、建筑以及木工中的木制品。

[0063] “工业材料”还包括冷却润滑剂以及冷却和加热系统、通风和空调系统以及生产工厂的部分,例如冷却水回路。

[0064] “工业材料”还包括墙板,例如基于石膏的墙板。

[0065] 在本发明的另一个方面,提供了包括包含本发明共晶的组合物的工业材料。在一个特定实施方式中,所述工业材料选自木材、塑料、木塑复合材料、油漆、纸和墙板。在一个特定实施方式中,所述工业材料包括木材。

[0066] 工业材料可以用本发明组合物以多种方式进行处理,包括但不限于,通过将组合物掺入工业材料本身,用所述组合物吸收、浸渍、处理(在封闭压力(closed pressure)或真空系统中)所述材料,浸渍或湿透建筑材料,或在建筑材料上涂层,通过例如幕帘式淋涂、滚筒、刷、喷雾、雾化、喷粉、分散或浇铸的施用方法。通过使用本技术领域人员周知的技术,可以将本发明的组合物配制成用于处理工业材料。这种制剂可以使用例如,与农用化学制剂相关的上列制剂材料。

[0067] 现将通过以下非限制实施例和图对本发明进行描述。

实施例

[0068] 1. 丙环唑 /4,4' - 二羟基联苯共晶的制备

[0069] 2 升圆底烧瓶安装顶部搅拌器、温度计、装料漏斗和冷凝器。加入 405.5g 丙环唑(工业级)和 400ml 乙醇。在 40°C 下搅拌该丙环唑溶液 30 分钟直至溶解。然后加入 111.76g 的 4,4' - 二羟基联苯。将反应混合物加热至 40°C。4,4' - 二羟基联苯在加热下溶解,形成澄清的溶液并且接着形成白色沉淀结晶。在 40°C 下搅拌该反应混合物 1 小时,然后冷却至 5°C。固体经 Buchner 装置过滤分离,并使其风干。

[0070] 图 1 为 (a) 丙环唑工业级、(b) 丙环唑 -4,4' - 二羟基联苯共晶和 (c) 4,4' - 二羟基联苯的粉末 X- 射线衍射图。

[0071] 图 2 为 (a) 丙环唑 -4,4' - 二羟基联苯共晶和 (b) 4,4' - 二羟基联苯的差示扫描量热曲线。

[0072] 图 3 为 (a) 丙环唑工业级、(b) 丙环唑 -4,4' 二羟基联苯共晶和 (c) 4,4' - 二羟基联苯的 Raman 光谱。

[0073] 粉末 X- 射线衍射分析清楚地显示该产物与其任何构成相不相似, 表明新的固态已经形成。

[0074] 该产物的差示扫描量热曲线显示在 130°C 有单熔融吸热。构成相丙环唑工业级在 61°C 熔化, 4,4' - 二羟基联苯在 292°C 熔化。

[0075] 丙环唑 /4,4' - 二羟基联苯共晶的稳定型

[0076] 制备以下丙环唑 /4,4' - 二羟基联苯共晶的悬浮剂浓缩物:

[0077] 表 2

[0078]

共晶	% w/v
	38.6
Morwet D425	3.86
Atlox 4913	1.2
Kelzan ASX	0.3
Proxel GXL	0.2
水	余量

[0079] 该制剂在各种加速贮藏方案中的 2 周、1 个月和 3 个月后进行评估。在所有情况下, pH、粘度、粒径以及分散和悬浮特性仅观察到很小的变化, 这表明该制剂在物理方面是稳定的。

[0080] 丙环唑 /4,4' - 二羟基联苯共晶的生物活性

[0081] 在玻璃房和野外条件下, 对比市售可得的丙环唑制剂, 评估了上述制剂对小球腔菌属 (*Leptosphaeria* spp.), 柄锈菌属 (*Puccinia* spp.), 喙孢属 (*Rhynchosporium* spp.) 和壳针孢属 (*Septoria* spp.) 的活性。共晶对抗所有真菌种类的活性与市售的丙环唑形式非常相似。

[0082] 2. 丙环唑 -4,4- 亚环己基双酚共晶

[0083] 图 4: 丙环唑 (a)、丙环唑 -4,4- 亚环己基双酚共晶 (b) 和 4,4- 亚环己基双酚 (c) 的粉末 X- 射线衍射图。

[0084] 图 5: 丙环唑 (a)、丙环唑 -4,4- 亚环己基双酚共晶 (b) 和 4,4- 亚环己基双酚 (c) 的 DSC 曲线。

[0085] 表 3 : 丙环唑-4,4-亚环己基双酚共晶的粉末 X-射线衍射图的选定峰位的 2θ 值。

[0086]

表 3 PPZ-4,4- 亚环己基双酚共晶
2θ
6.968
13.783
15.073
15.656
17.437
18.357
21.120
21.857
22.686
24.159
25.541
26.001
27.045
27.536
28.426
29.347

[0087] 实验

[0088] 对于通过蒸发结晶法得到的 1 : 2 共晶

[0089] 将 2g 的 PPZ 加到含 5ml 异己烷的 40ml 小瓶中。

[0090] 将含 3.14g 4,4-亚环己基双酚的 5ml 乙醇加到该混合物中。使样品在 50°C 下保持 2 小时,然后使其冷却,并蒸发,然后在 Buchner 上过滤。

[0091] 3 丙环唑 - 异烟酰胺共晶

[0092] 图 6 :丙环唑 (a)、丙环唑 - 异烟酰胺共晶 (b) 和异烟酰胺 (c) 的粉末 X- 射线衍射图。

[0093] 图 7 :丙环唑 (a)、丙环唑 - 异烟酰胺共晶 (b) 和异烟酰胺 (c) 的 DSC 曲线。

[0094] 表 4 :丙环唑 - 异烟酰胺共晶的粉末 X- 射线衍射图的选定峰位的 2θ 值。

[0095]

表 4 PPZ- 异烟酰胺共晶
2θ
7.832
11.67
22.965
23.339
24.213
25.804
33.23

[0096] 实验

[0097] 对于通过冷却结晶得到的 2 : 1 共晶

[0098] 将 2g PPZ 加到含 5ml 异己烷的 40ml 小瓶中。

[0099] 向该混合物中加入含 1.5g 异烟酰胺的 5ml 甲醇。

[0100] 使该样品在 50°C 下保持 2 小时,然后在 40°C 下保持 1 小时,然后在 30°C 下保持 1 小时,最后在 20°C 下保持 1 小时,然后在冰箱中放置过夜。然后在 Buchner 上分离产物。

[0101] 4 丙环唑 -2,3,5,6- 四羟基 -1,4- 苯醌共晶

[0102] 图 8 :丙环唑 (a)、丙环唑 -2,3,5,6- 四羟基 -1,4- 苯醌共晶 (b) 和 2,3,5,6- 四羟基 -1,4- 苯醌 (c) 的粉末 X- 射线衍射图。

[0103] 图 9 :丙环唑 (a)、丙环唑 -2,3,5,6- 四羟基 -1,4- 苯醌共晶 (b) 和 2,3,5,6- 四羟基 -1,4- 苯醌 (c) 的 DSC 曲线。

[0104] 表 5 :丙环唑 -2,3,5,6- 四羟基 -1,4- 苯醌共晶的粉末 X- 射线衍射图的选定峰位的 2θ 值。

[0105]

表 5 PPZ-2,3,5,6- 四羟基 - 1,4- 苯醌共晶
--

2 θ
6.131
11.946
15.835
21.23
23.577
24.908
26.625
29.462
33.141

[0106] 实验

[0107] 对于通过蒸发结晶得到的 1 : 2 共晶

[0108] 将 1.286g PPZ 加到含 5ml 丙酮的 40ml 小瓶中。

[0109] 向该混合物中加入含 1.57g 2,3,5,6-四羟基-1,4-苯醌的 5ml 甲醇。

[0110] 使样品在 50°C 下保持 2 小时,然后使其冷却,并蒸发,然后在 Buchner 上过滤。

[0111] 5-丙环唑-5-羟基-2-甲基吡啶共晶

[0112] 图 10 :丙环唑 (a)、丙环唑-5-羟基-2-甲基吡啶共晶 (b) 和 5-羟基-2-甲基吡啶 (c) 的粉末 X-射线衍射图。

[0113] 图 11 :丙环唑 (a)、丙环唑-5-羟基-2-甲基吡啶共晶 (b) 和 5-羟基-2-甲基吡啶 (c) 的 DSC 曲线。

[0114] 表 6 :丙环唑-5-羟基-2-甲基吡啶共晶的粉末 X-射线衍射图的选定峰位的 2 θ 值。

[0115]

表 6 PPZ-5-羟基-2- 甲基吡啶共晶
2 θ
6.119
11.777
12.023

12.238
17.526
23.492
23.799
24.23
24.445
26.659
26.966
27.55

[0116] 实验

[0117] 对于通过冷却结晶得到的 2 : 1 共晶

[0118] 将 2g PPZ 加到含 5ml 二甲苯的 40ml 小瓶中。

[0119] 向该混合物中加入含 1.3g 5-羟基-2-甲基吡啶的 5ml 甲醇。

[0120] 使该样品在 50℃ 下保持 2 小时,然后在 40℃ 下保持 1 小时,然后在 30℃ 下保持 1 小时,最后在 20℃ 下保持 1 小时,然后在冰箱中放置过夜。然后在 Buchner 上分离产物。

[0121] 6 丙环唑-烟酰胺共晶

[0122] 图 12 :丙环唑 (a)、丙环唑-烟酰胺共晶 (b) 和烟酰胺 (c) 的粉末 X-射线衍射图。

[0123] 图 13 :丙环唑 (a)、丙环唑-烟酰胺共晶 (b) 和烟酰胺 (c) 的 DSC 曲线。

[0124] 表 7 :丙环唑-烟酰胺共晶的粉末 X-射线衍射图的选定峰位的 2θ 值。

[0125]

表 7 PPZ-烟酰胺共晶
2θ
14.875
15.499
22.608
23.024
23.509

24.029
25.52
26.179
27.843
33.495
34.605

[0126] 实验

[0127] 对于通过冷却结晶得到的 2 : 1 共晶

[0128] 将 2g PPZ 加到含 5ml 丙酮的 40ml 小瓶中。

[0129] 向该混合物中加入含 1.3g 烟酰胺的 5ml 乙酸乙酯。

[0130] 使该样品在 50℃下保持 2 小时,然后在 40℃下保持 1 小时,然后在 30℃下保持 1 小时,最后在 20℃下保持 1 小时,然后在冰箱中放置过夜。然后在 Buchner 上分离产物。

[0131] 7 丙环唑 - 胍基甲酸甲酯共晶

[0132] 图 14 :丙环唑 (a)、丙环唑 - 胍基甲酸甲酯共晶 (b) 和胍基甲酸甲酯 (c) 的粉末 X- 射线衍射图。

[0133] 表 8 :丙环唑 - 胍基甲酸甲酯共晶的粉末 X- 射线衍射图的选定峰位的 2θ 值。

[0134]

表 8 PPZ- 胍基甲酸甲酯共晶
2θ
17.447
20.5
21.922
24.662
25.807
26.396
28.547
31.53

32.987

[0135] 实验

[0136] 对于通过冷却结晶得到的 1 : 2 共晶

[0137] 将 0.5g PPZ 加到含 5ml 丙酮的 40ml 小瓶中。

[0138] 向该混合物中加入含 3.8g 胍基甲酸甲酯的 5ml 甲醇。

[0139] 使该样品在 50°C 下保持 2 小时,然后在 40°C 下保持 1 小时,然后在 30°C 下保持 1 小时,最后在 20°C 下保持 1 小时,然后在冰箱中放置过夜。然后在 Buchner 上分离产物。

[0140] 8. 丙环唑 -4(3H)-嘧啶酮共晶

[0141] 图 15 :丙环唑 (a)、丙环唑 -4(3H)-嘧啶酮共晶 (b) 和 4(3H)-嘧啶酮 (c) 的粉末 X-射线衍射图。

[0142] 表 9 :丙环唑 -4(3H)-嘧啶酮共晶的粉末 X-射线衍射图的选定峰位的 2θ 值。

[0143]

PPZ-4(3H)-嘧啶酮共晶
2θ
11.922
15.85
16.997
17.761
27.632
32.325

[0144] 实验

[0145] 对于通过蒸发结晶得到的 1 : 1 共晶

[0146] 将 0.5g PPZ 加到含 5ml 丙酮的 40ml 小瓶中。

[0147] 向该混合物中加入含 1.8g 4(3H)-嘧啶酮的 5ml 甲醇。

[0148] 使样品在 50°C 下保持 2 小时,然后使其冷却,并蒸发,然后在 Buchner 上过滤。

[0149] 9 丙环唑 -15-羟基十五烷酸共晶

[0150] 图 16 :丙环唑 (a)、丙环唑 -15-羟基十五烷酸共晶 (b) 和 15-羟基十五烷酸 (c) 的粉末 X-射线衍射图。

[0151] 表 10 :丙环唑 -15-羟基十五烷酸共晶的粉末 X-射线衍射图的选定峰位的 2θ 值。

[0152]

PPZ-15- 羟基十五烷酸共晶
2 θ
16.232
18.178
33.228

[0153] 实验

[0154] 对于通过冷却结晶得到的 2 : 1 共晶

[0155] 将 2g PPZ 加到含 5ml 丙酮的 40ml 小瓶中。

[0156] 向该混合物中加入含 1.3g 15-羟基十五烷酸的 5ml 乙酸乙酯。

[0157] 使该样品在 50°C 下保持 2 小时,然后在 40°C 下保持 1 小时,然后在 30°C 下保持 1 小时,最后在 20°C 下保持 1 小时,然后在冰箱中放置过夜。然后在 Buchner 上分离产物。

[0158] 10 丙环唑 - 尿素共晶

[0159] 图 17 :丙环唑 (a)、丙环唑 - 尿素共晶 (b) 和尿素 (c) 的粉末 X- 射线衍射图。

[0160] 表 11 :丙环唑 - 尿素共晶的粉末 X- 射线衍射图的选定峰位的 2 θ 值。

[0161]

PPZ- 尿素共晶
2 θ
20.7
22.6
24.0
27.7

[0162] 实验

[0163] 对于通过冷却结晶得到的 1 : 2 共晶

[0164] 将 0.5g PPZ 加到含 5ml 丙酮的 40ml 小瓶中。

[0165] 向该混合物中加入含 2.8g 尿素的 5ml 异己烷。

[0166] 使该样品在 50°C 下保持 2 小时,然后在 40°C 下保持 1 小时,然后在 30°C 下保持 1 小时,最后在 20°C 下保持 1 小时,然后在冰箱中放置过夜。然后在 Buchner 上分离产物。

[0167] 11 丙环唑 -1,9- 壬烷二醇酸共晶

[0168] 图 18 :丙环唑 (a)、丙环唑 -1,9- 壬烷二醇共晶 (b) 和 1,9- 壬烷二醇 (c) 的粉末 X- 射线衍射图。

[0169] 表 12 :丙环唑 -1,9- 壬烷二醇酸共晶的粉末 X- 射线衍射图的选定峰位的 2 θ 值。

[0170]

PPZ-1,9-壬烷二醇共晶
2 θ
10.406
12.461
13.783
15.533
17.068
20.659
24.404
27.229

[0171] 实验

[0172] 对于通过冷却结晶得到的 2 : 1 共晶

[0173] 将 2g PPZ 加到含 5ml 异己烷的 40ml 小瓶中。

[0174] 向该混合物中加入含 1.9g 1,9-壬烷二醇的 5ml 乙醇。

[0175] 使该样品在 50°C 下保持 2 小时,然后使其冷却并蒸发,然后在 Buchner 上过滤。

[0176] 12-丙环唑-2-羟基-6-甲基吡啶共晶

[0177] 图 19 :丙环唑 (a)、丙环唑-2-羟基-6-甲基吡啶共晶 (b) 和 2-羟基-6-甲基吡啶 (c) 的粉末 X-射线衍射图。

[0178] 表 13 :丙环唑-2-羟基-6-甲基吡啶共晶的粉末 X-射线衍射图的选定峰位的 2 θ 值。

[0179]

PPZ-2-羟基-6-甲基吡啶共晶
2 θ
6.537
9.851
12.951
16.511

19.396
21.421
25.196
26.025
32.653

[0180] 实验

[0181] 对于通过蒸发结晶得到的 1 : 2 共晶

[0182] 将 2g PPZ 加到含 5ml 乙腈的 40ml 小瓶中。

[0183] 向该混合物中加入 0.7g 2-羟基-6-甲基吡啶 (5% / 乙醇)。

[0184] 使样品在 50℃ 下保持 2 小时, 然后使其冷却, 并蒸发, 然后在 Buchner 上过滤。

[0185] 尽管本发明参考优选的实施方式及其实施例进行了描述, 但是本发明的范围不局限于那些所述的实施方式。如对本技术领域人员显而易见的, 可以对上述发明进行修改和调整, 而不脱离本发明的精神和范围, 其通过附加权利要求书进行规定和限制。本文所引用的所有出版物都通过整体引用而并入本文, 其目的是使各个出版物被明确且单独地表示为通过引用而并入。

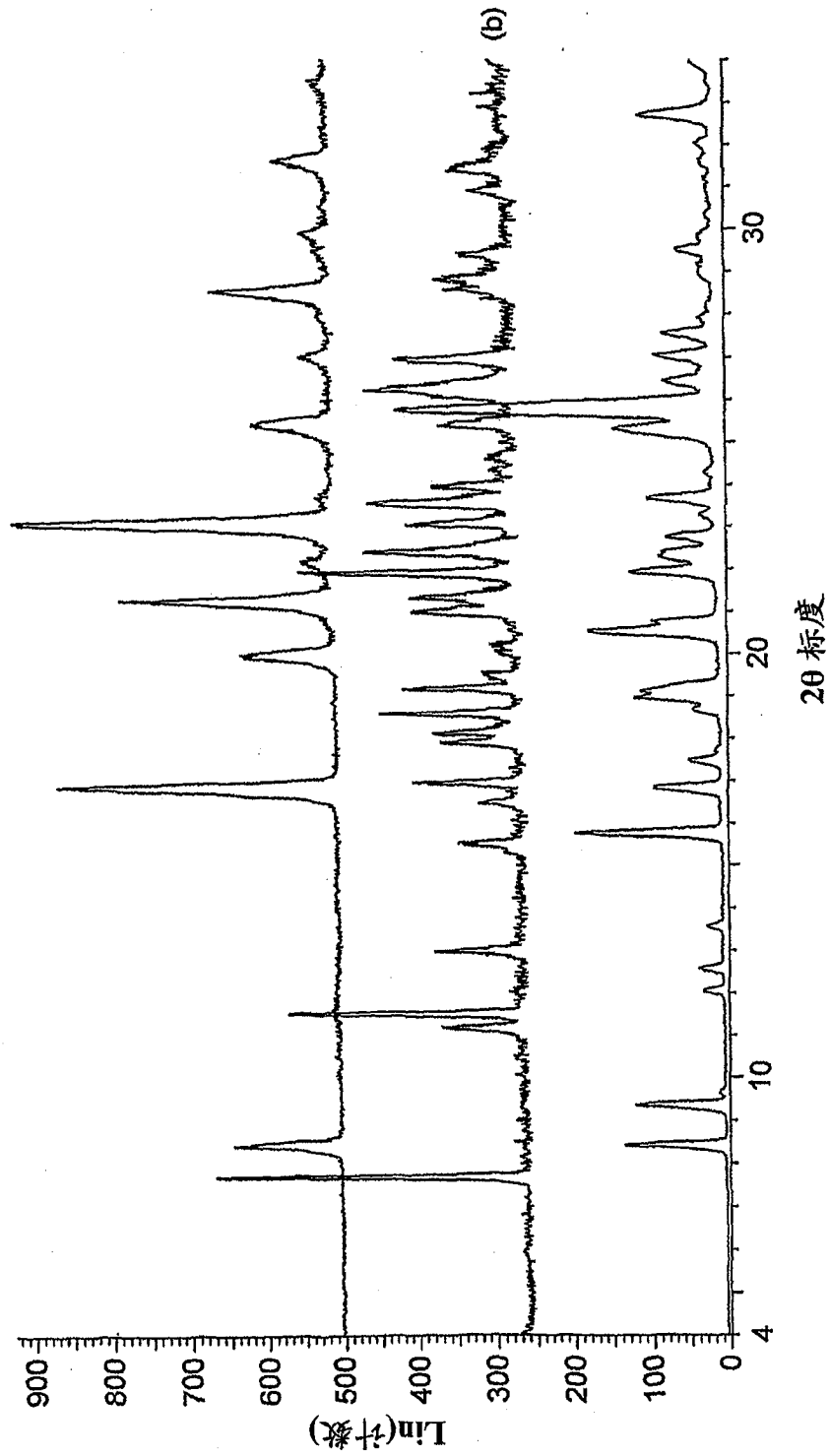


图 1

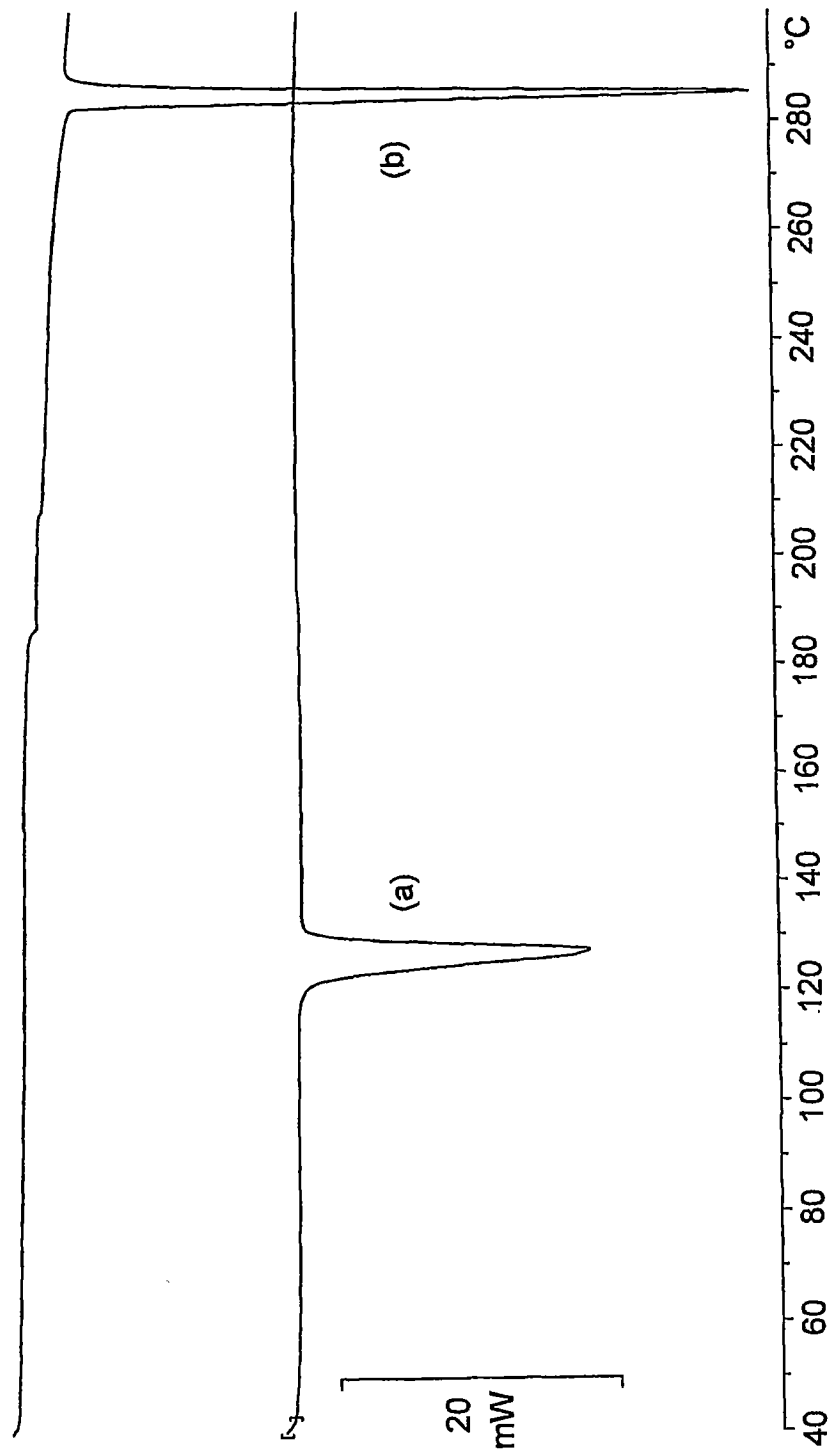


图 2

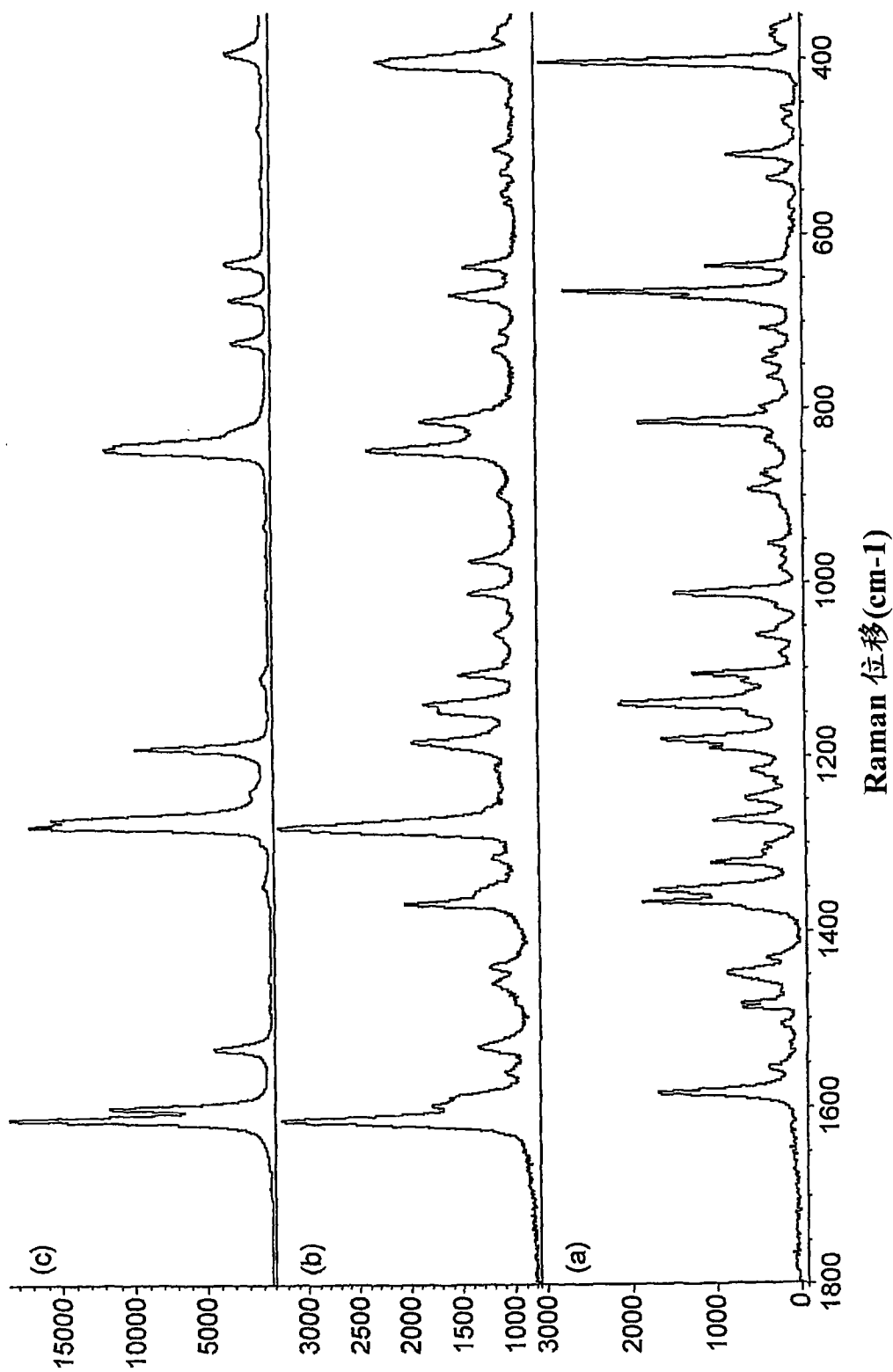


图 3

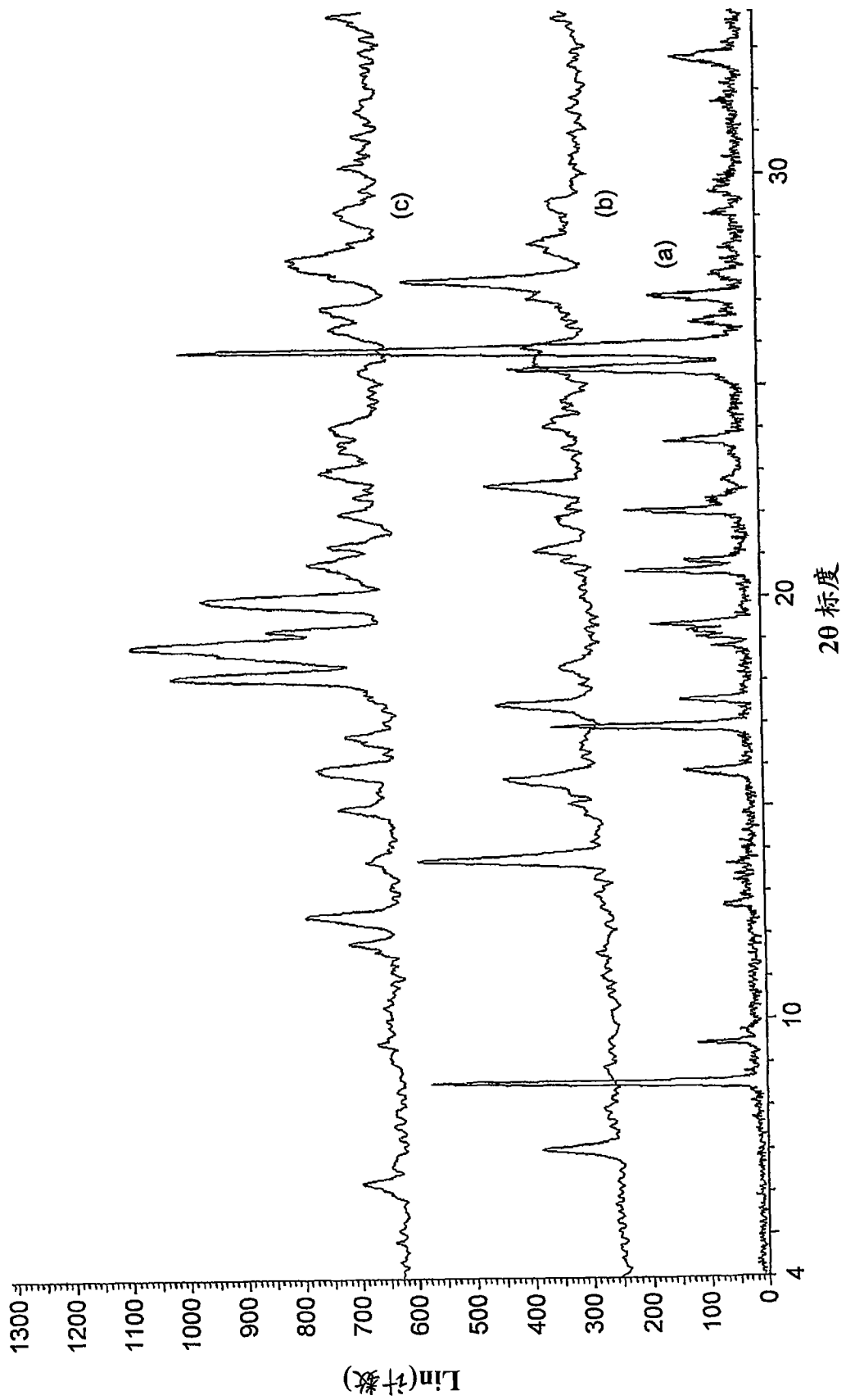


图 4

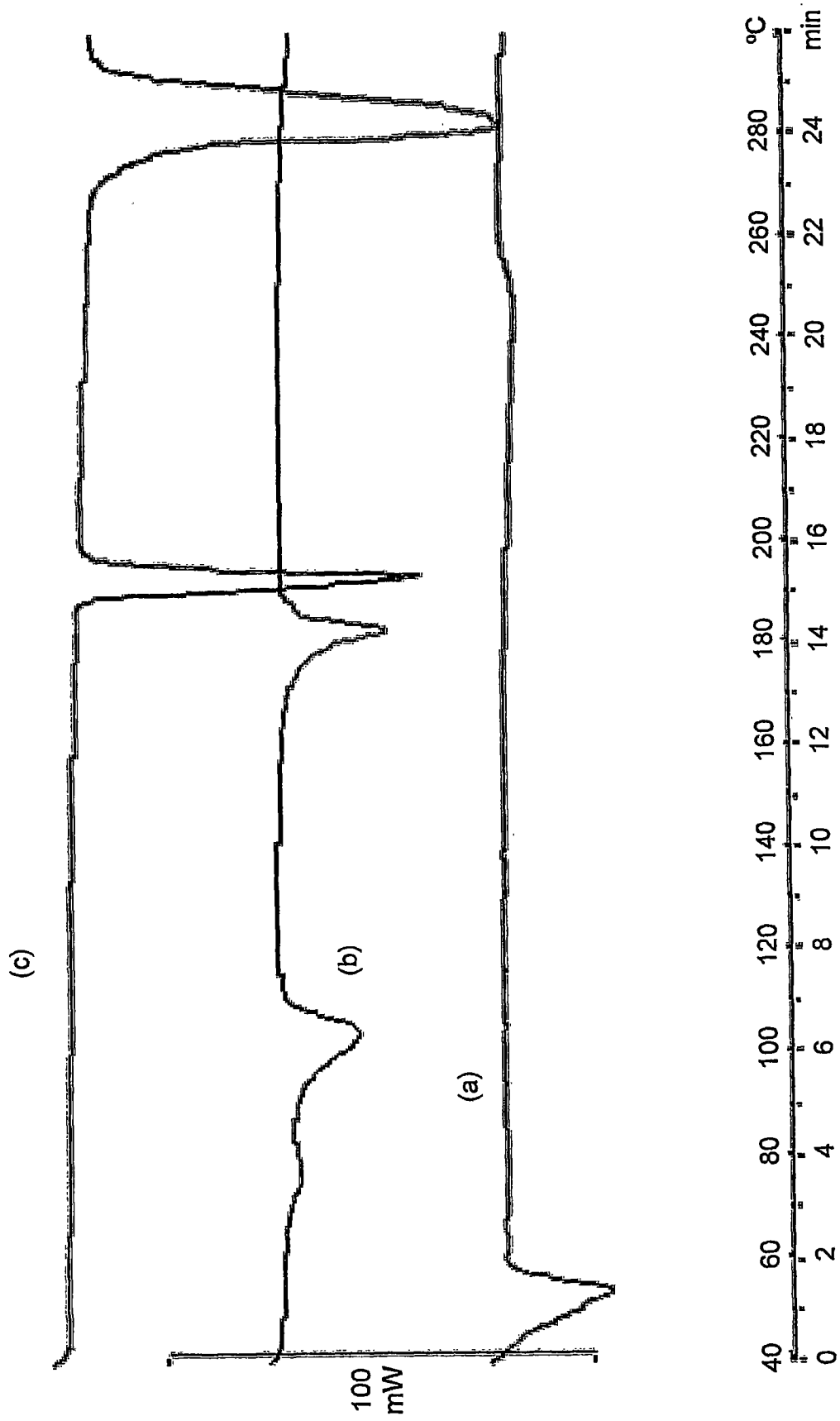


图 5

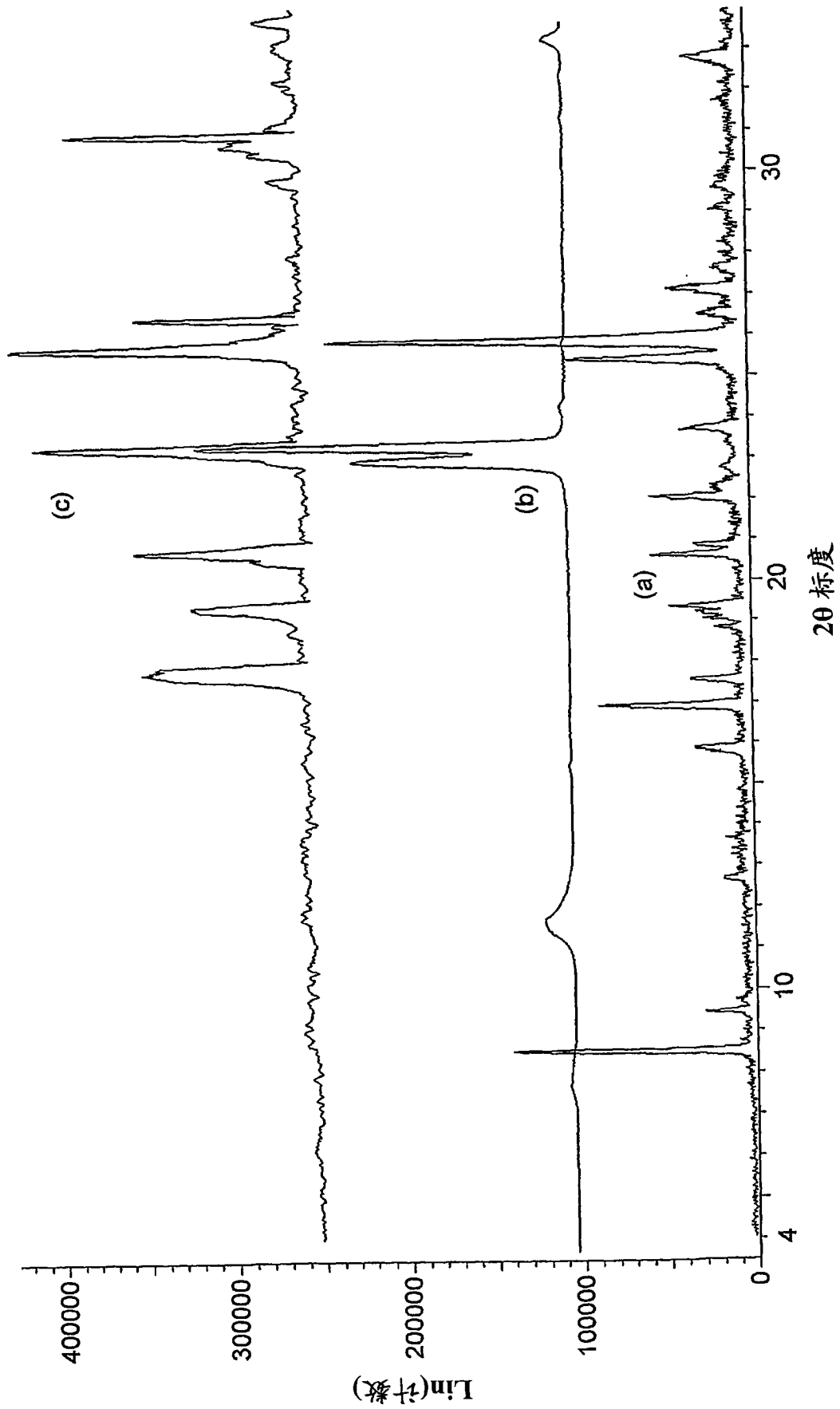


图 6

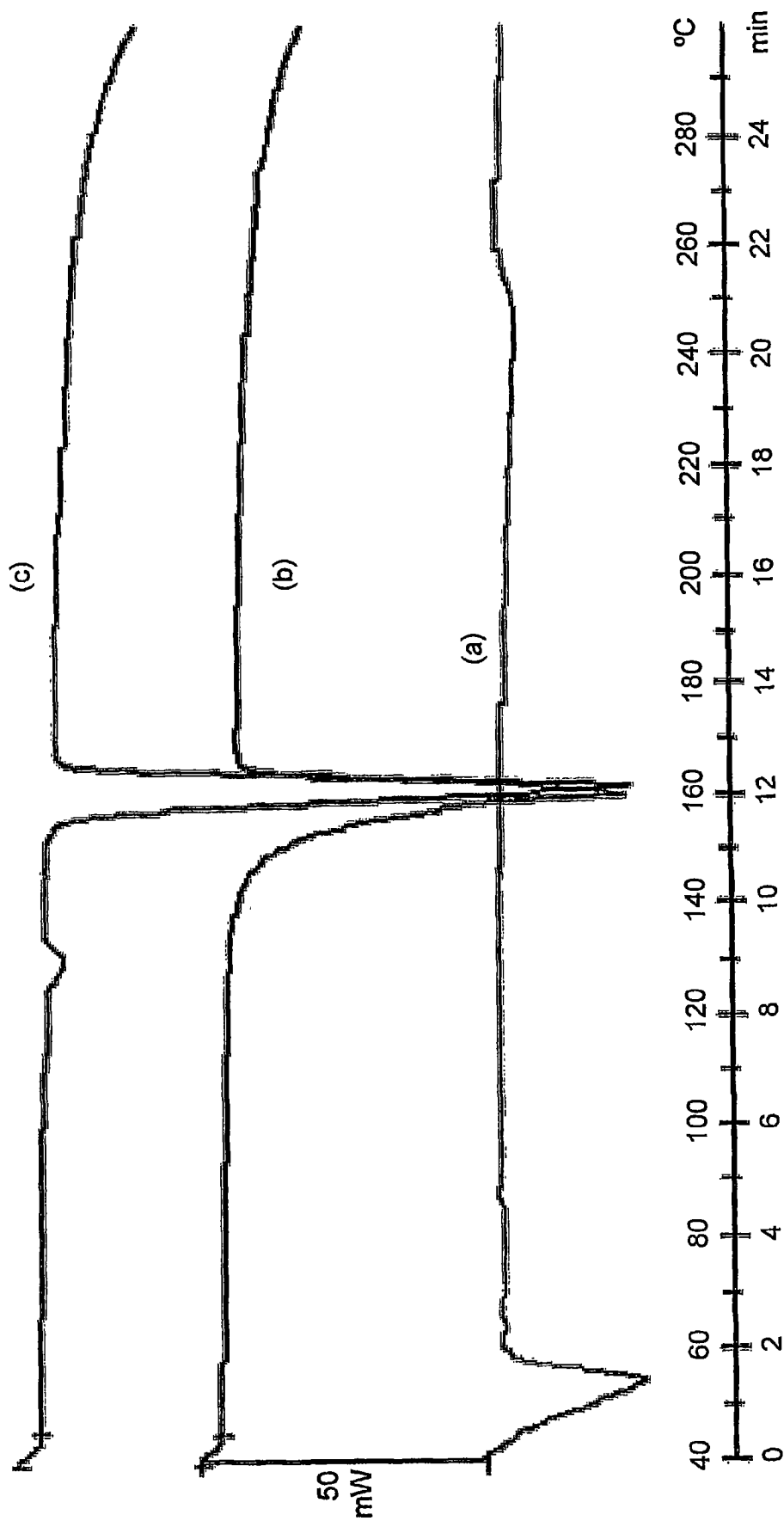


图 7

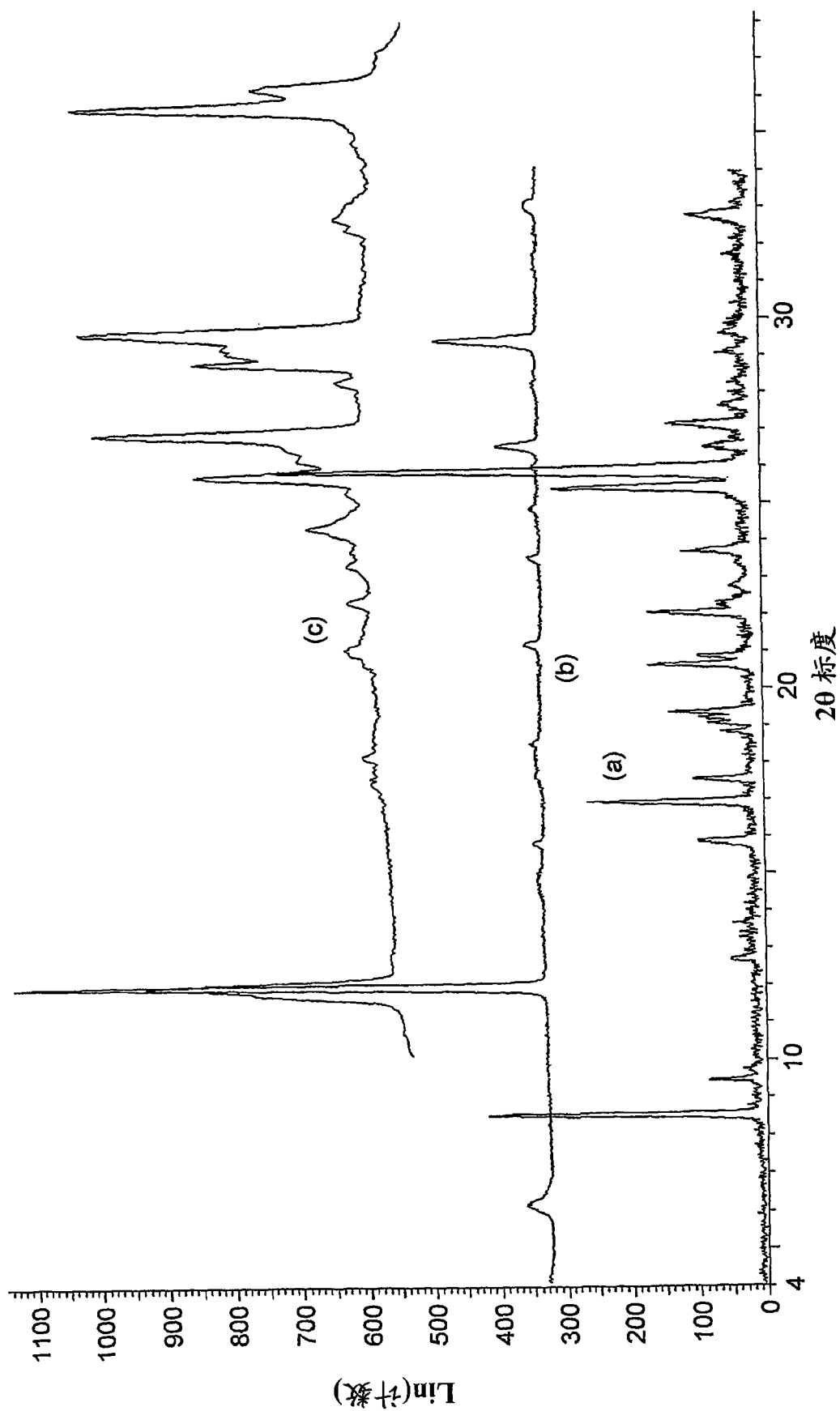


图 8

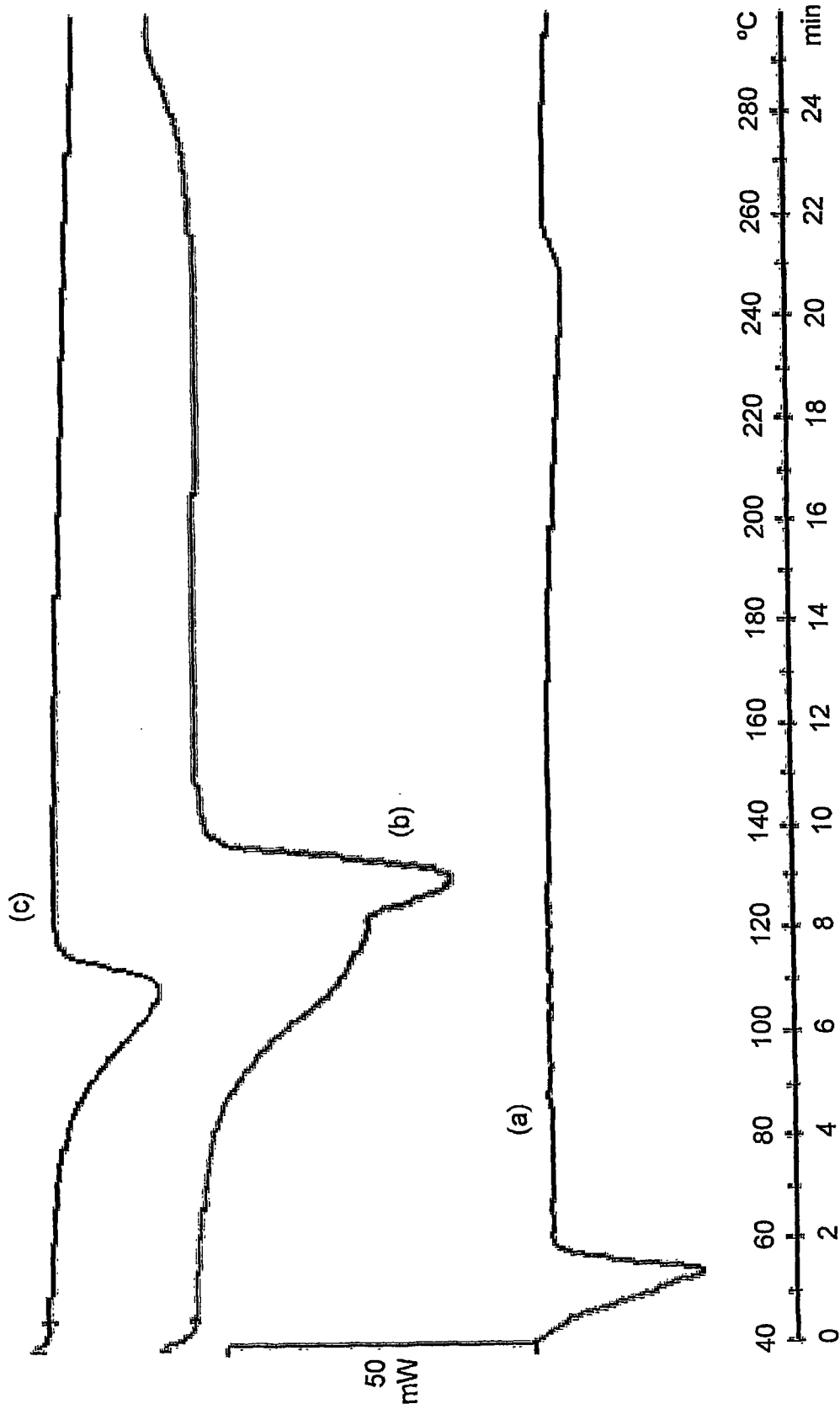


图 9

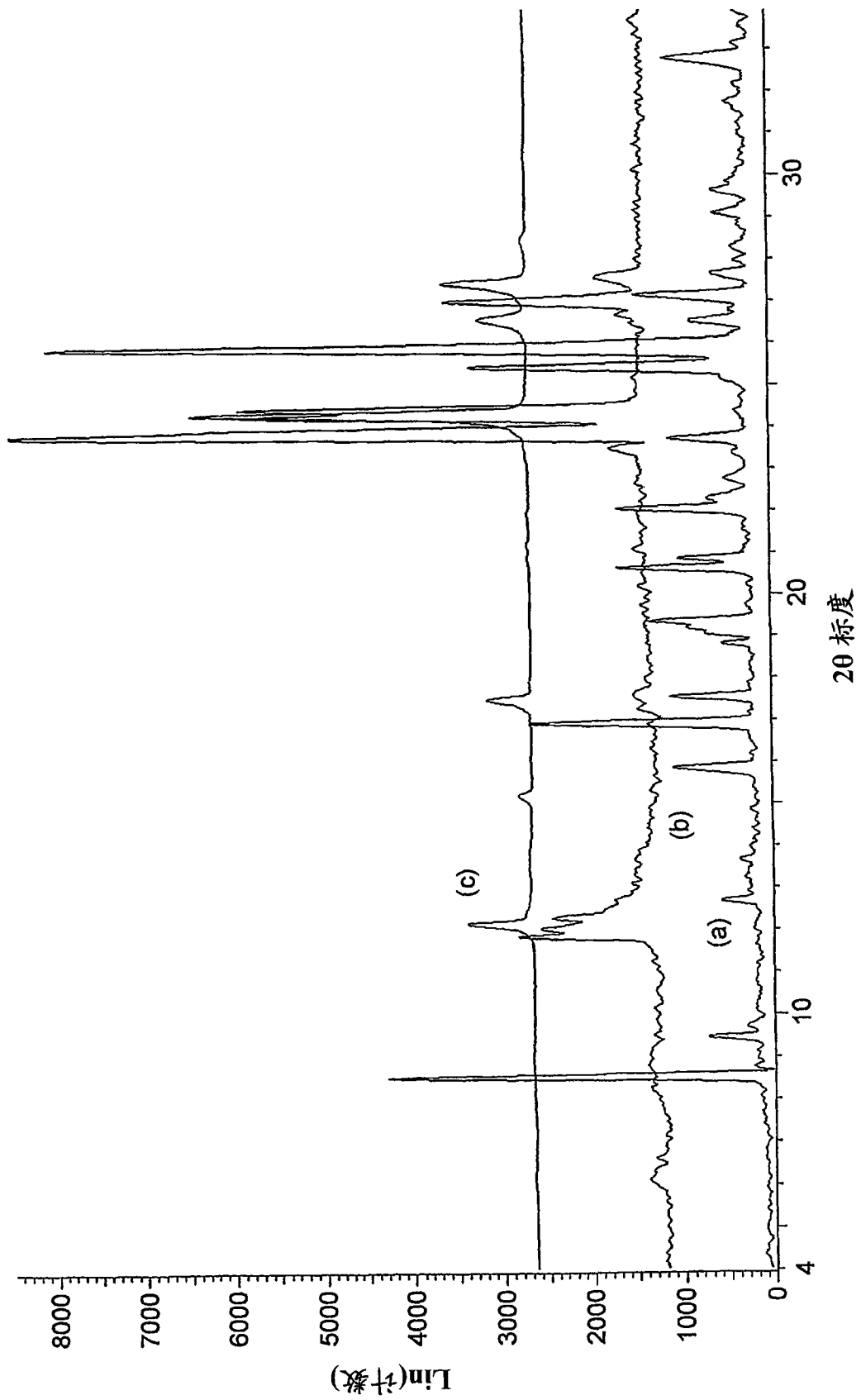


图 10

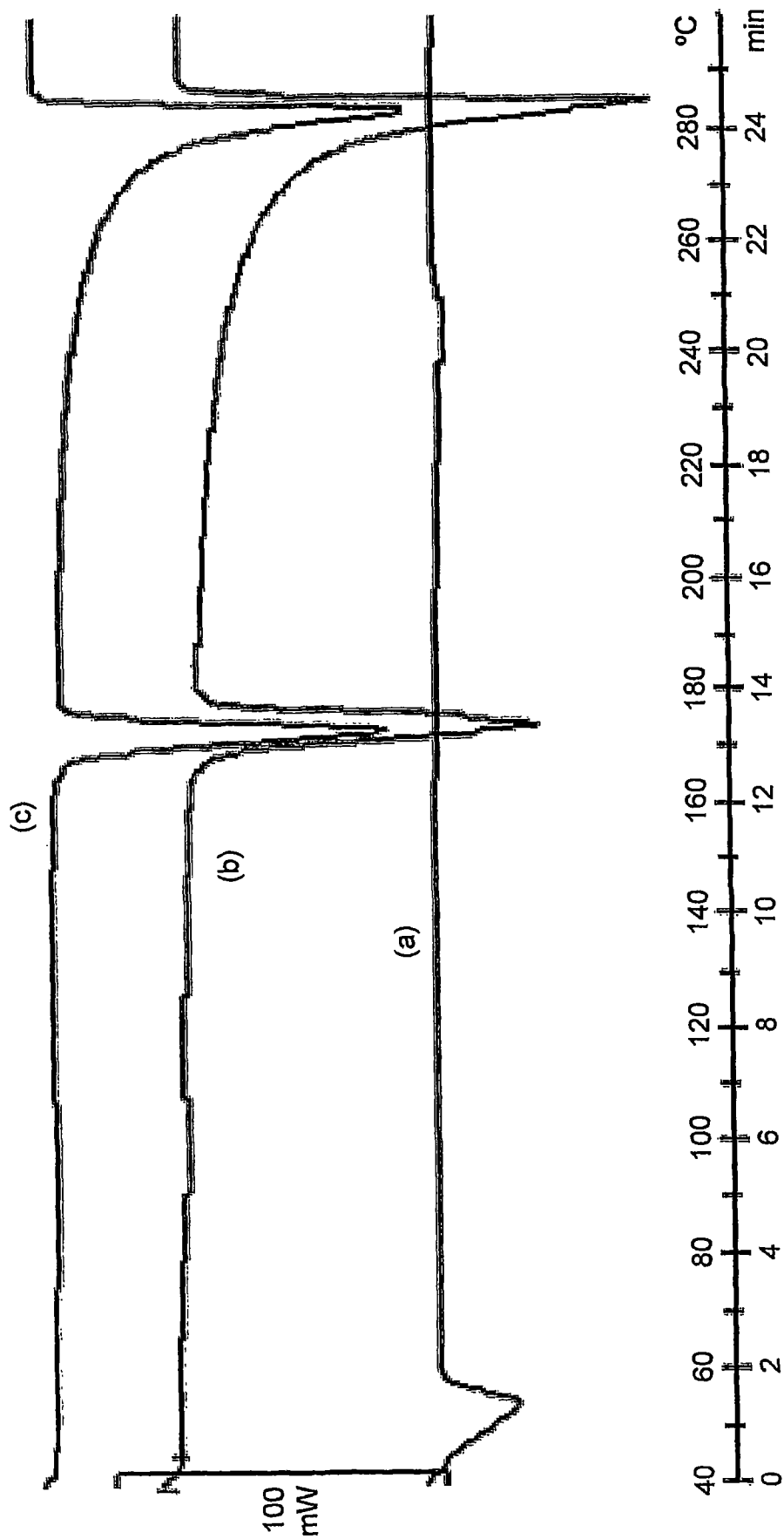


图 11

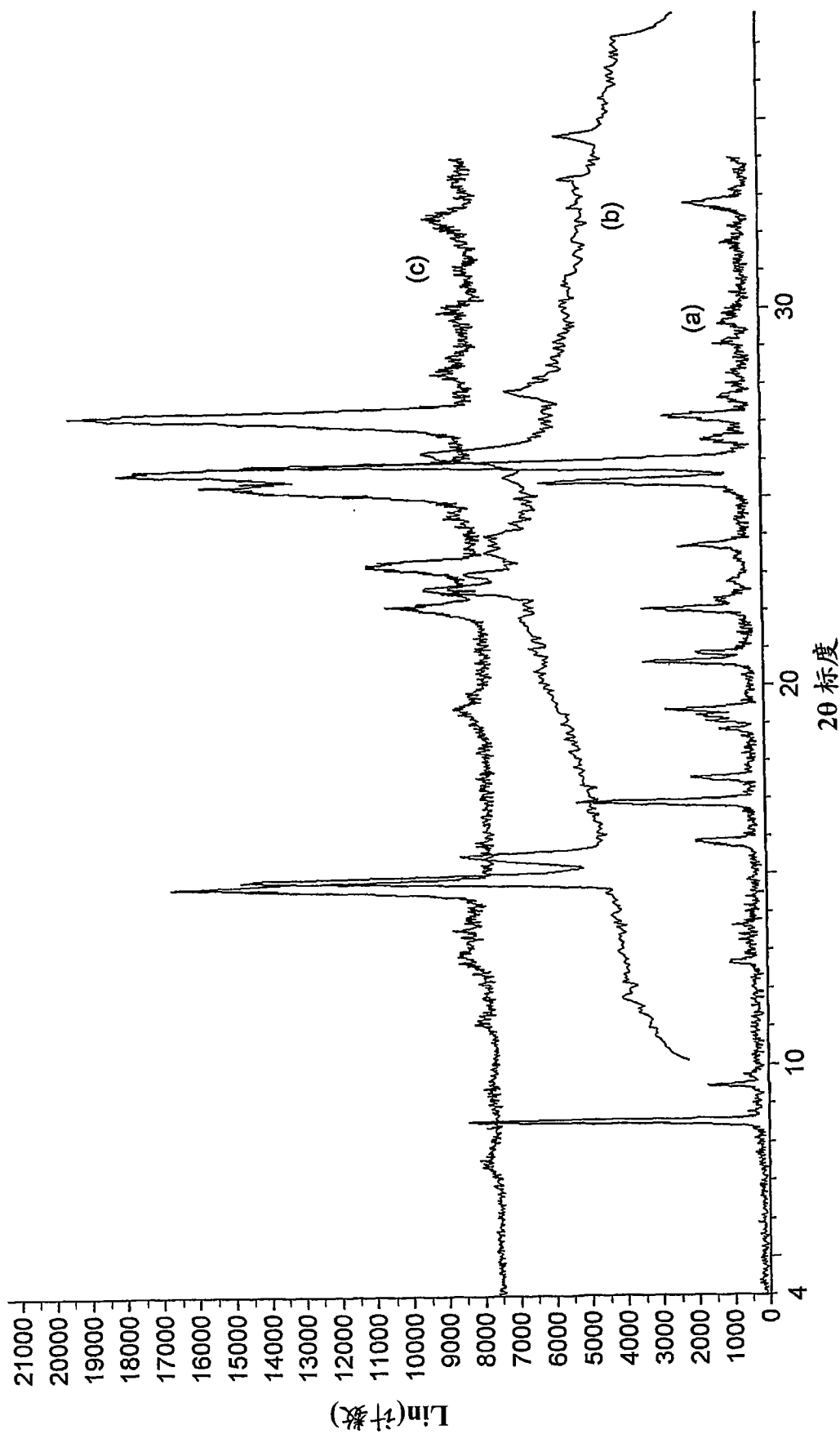


图 12

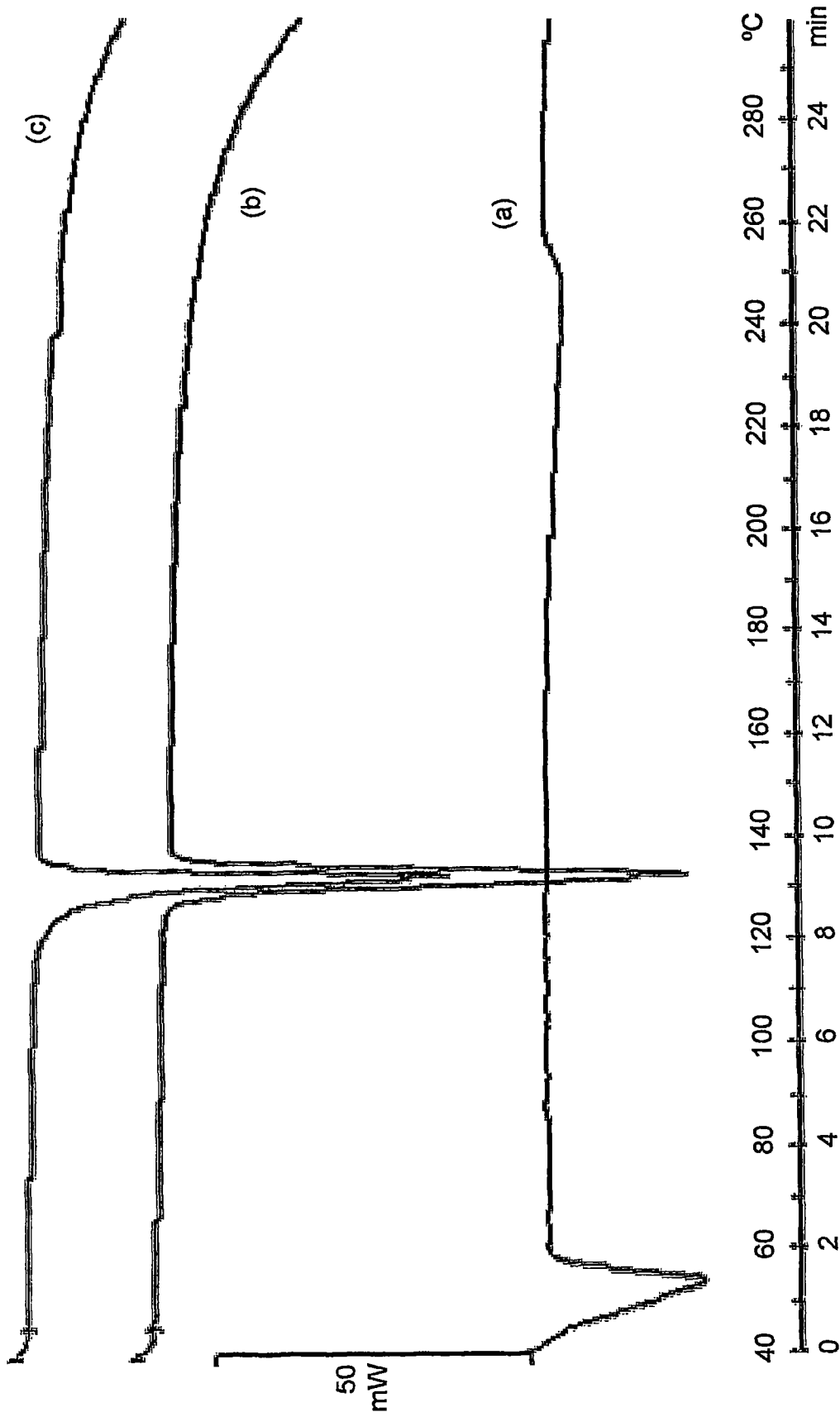


图 13

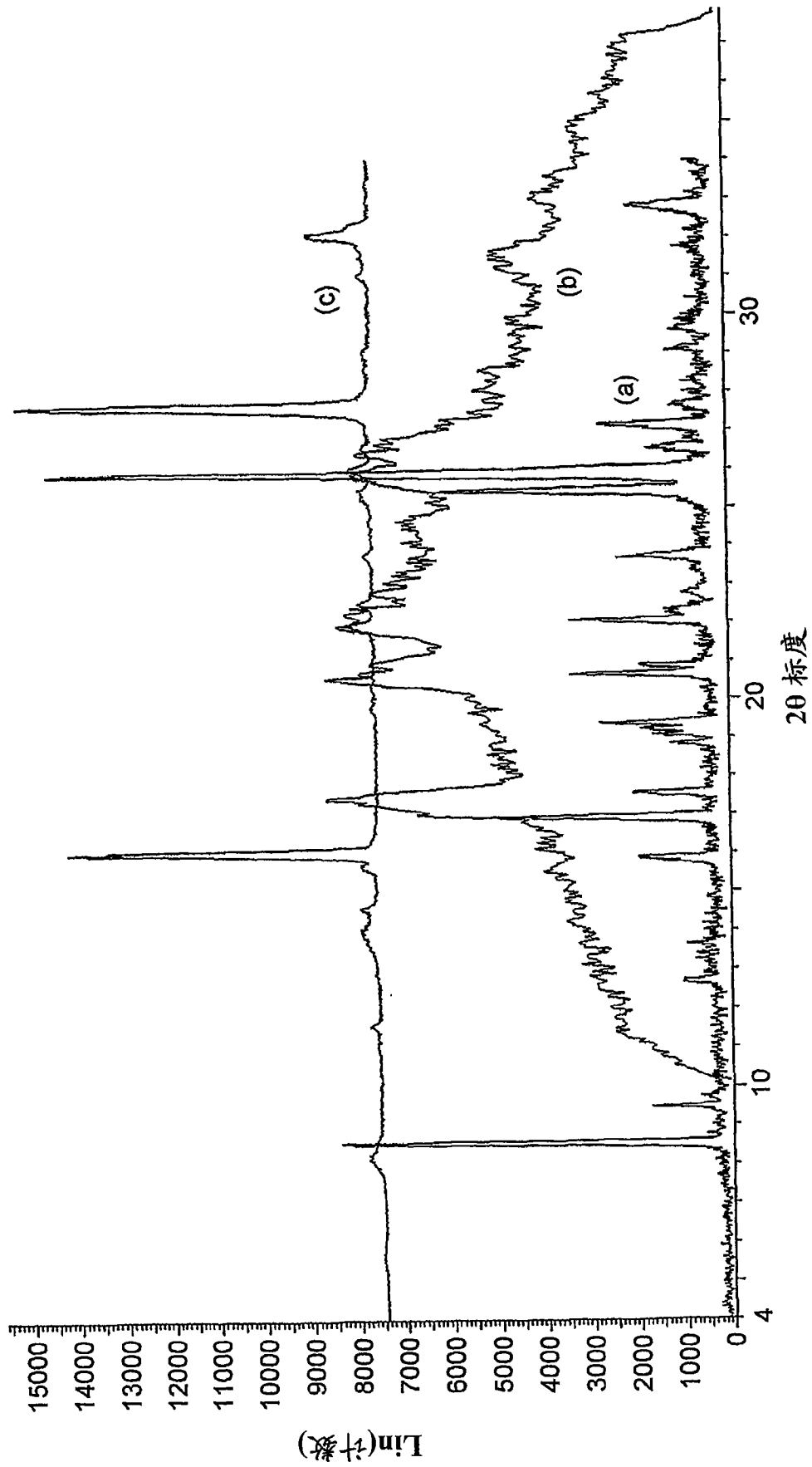


图 14

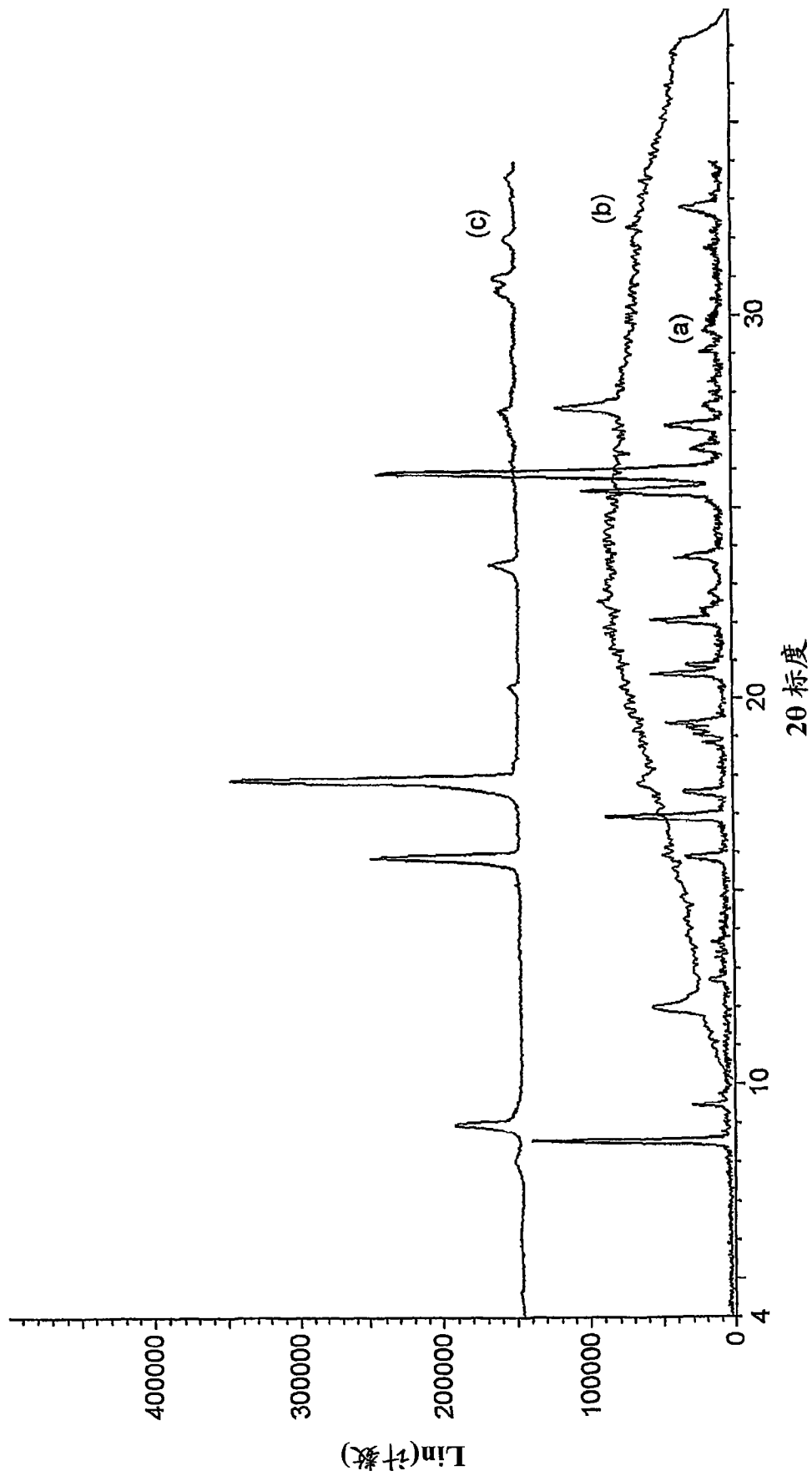


图 15

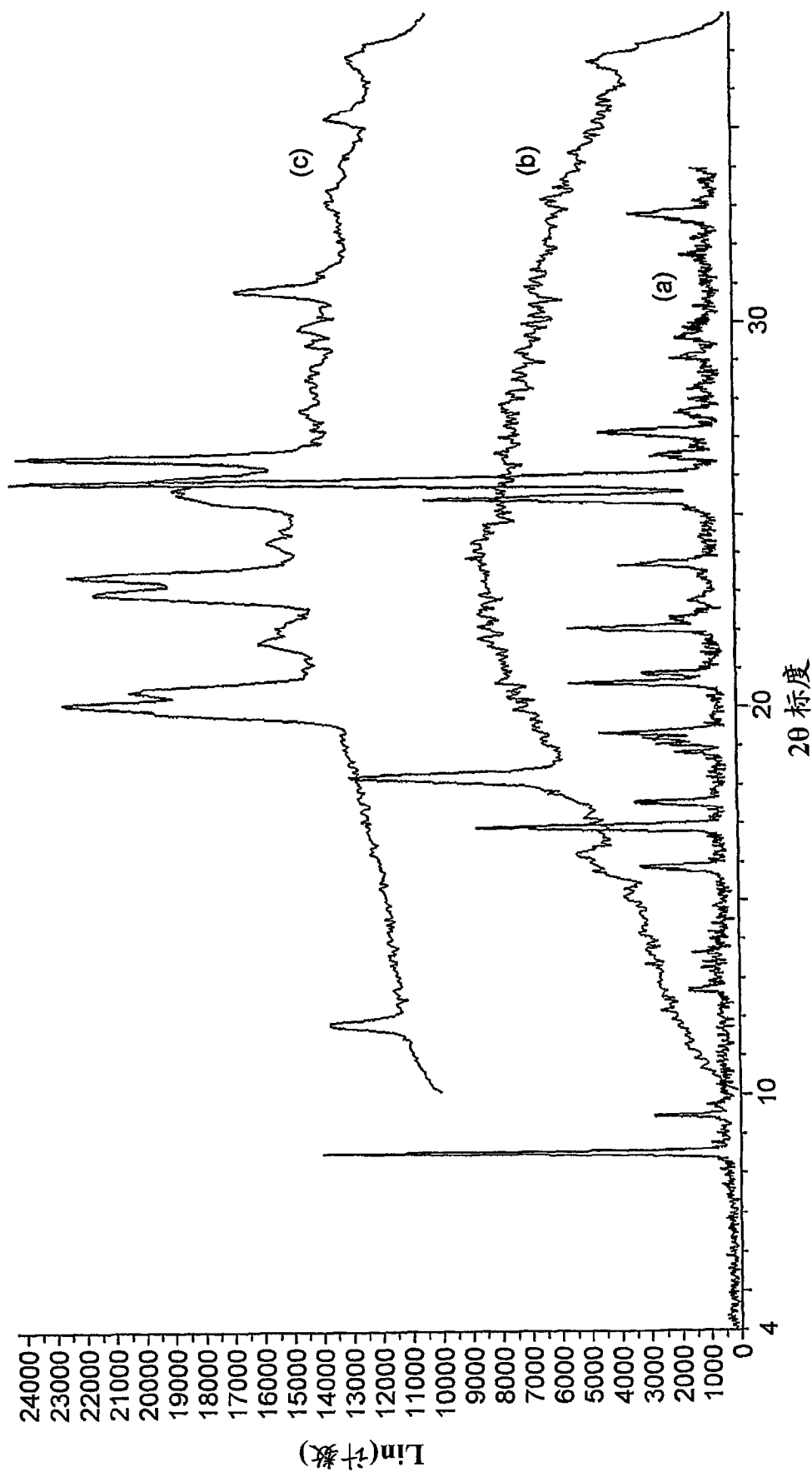


图 16

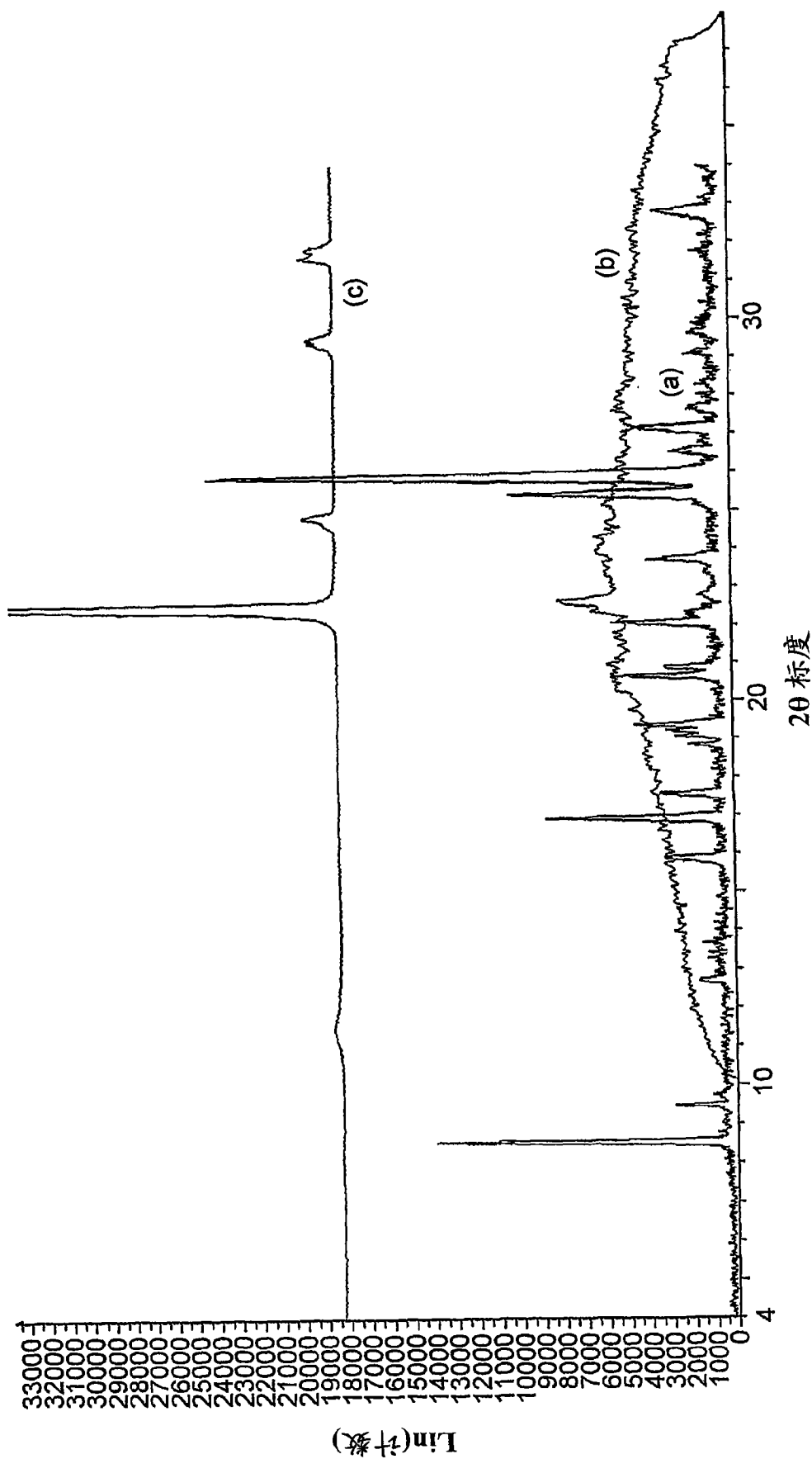


图 17

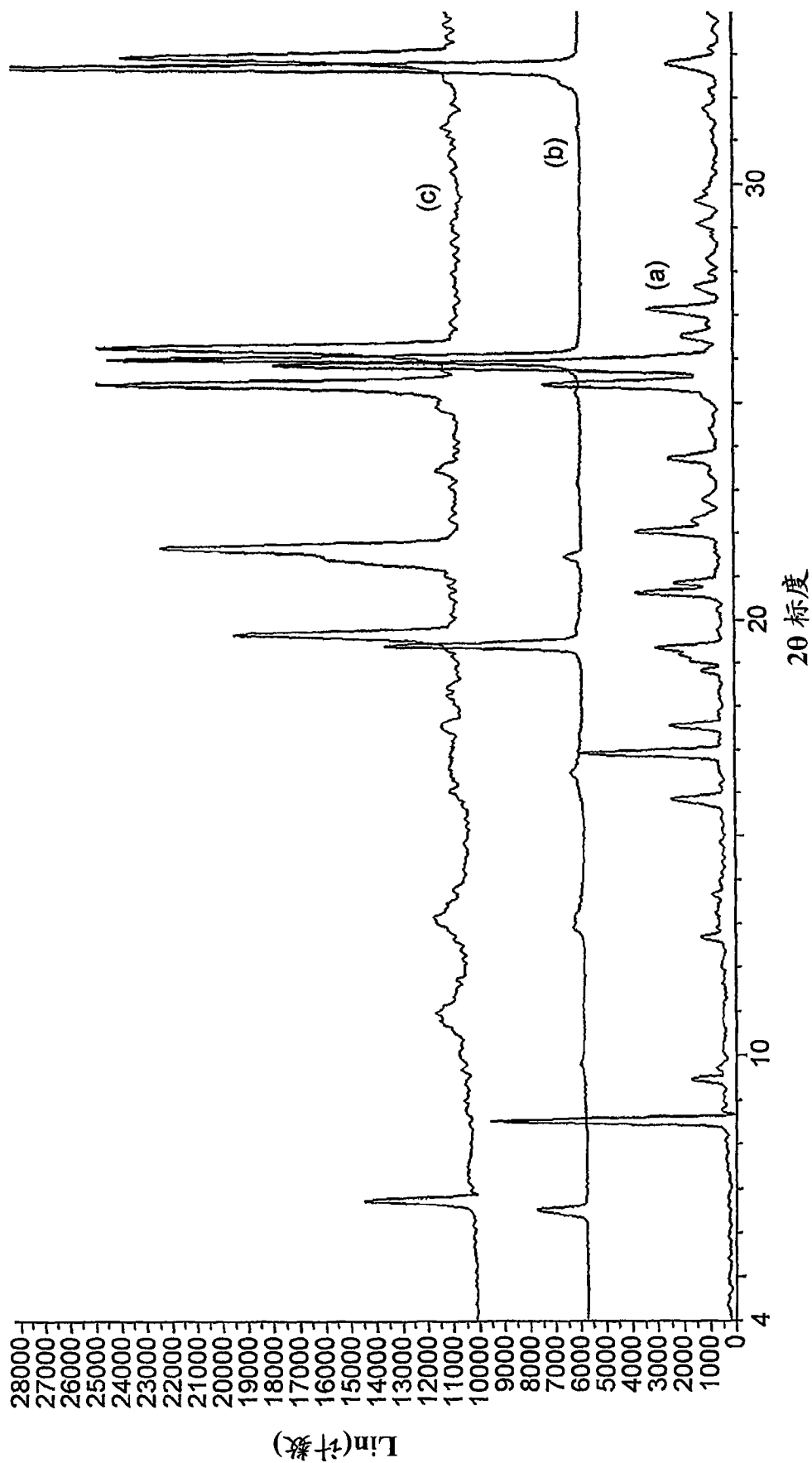


图 18

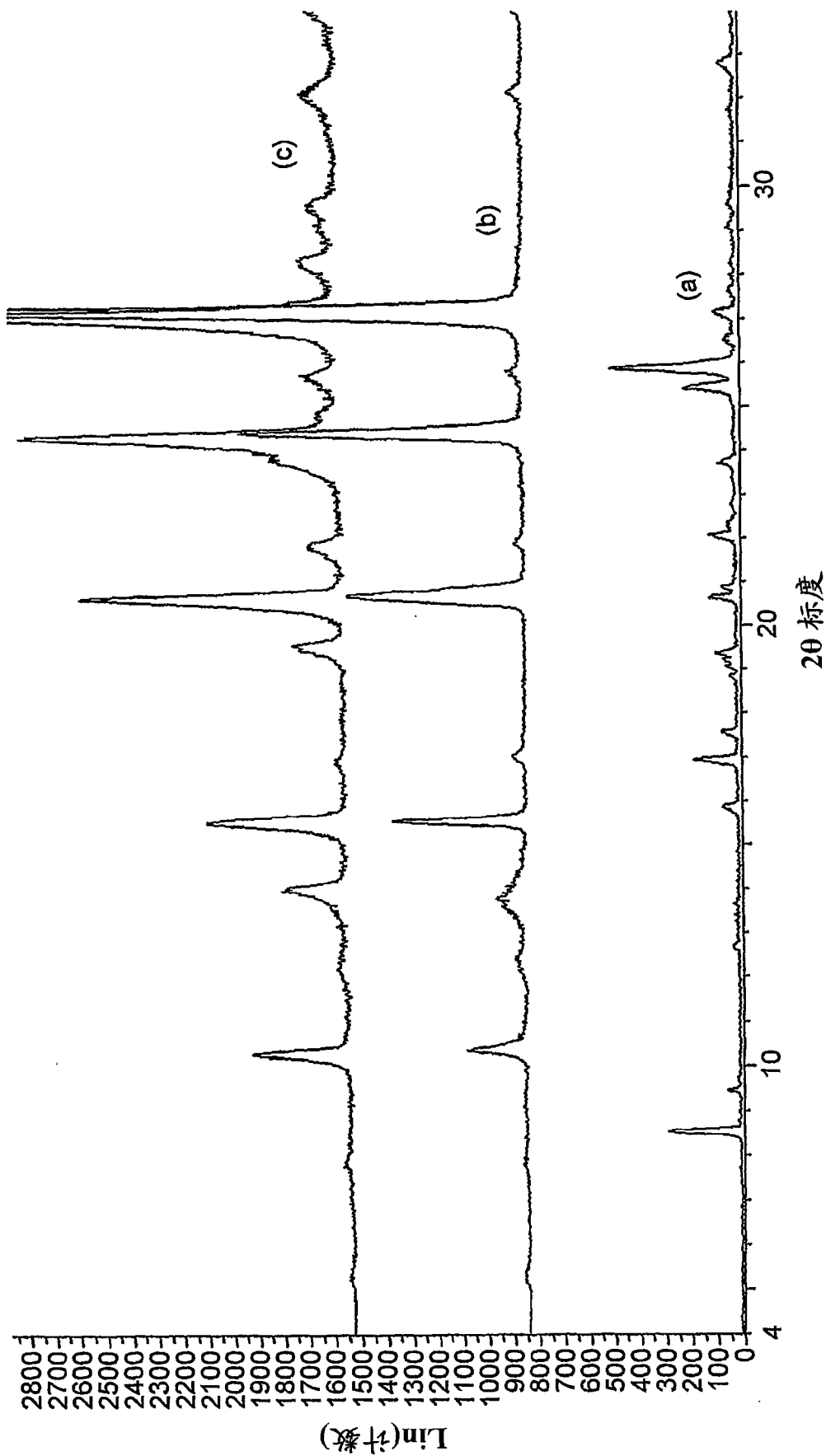


图 19