



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 1006581-4 A2



(22) Data do Depósito: 19/04/2010

(43) Data da Publicação Nacional: 23/06/2020

(54) **Título:** POLIMORFO CRISTALINO, MÉTODOS PARA PREPARAR UM POLIMORFO CRISTALINO, COMPOSIÇÕES FUNGICIDAS E MÉTODO PARA CONTROLAR DOENÇAS DE PLANTA

(51) **Int. Cl.:** C07D 417/14; A01N 43/80.

(30) **Prioridade Unionista:** 08/03/2010 US 61/311,512; 22/04/2009 US 61/171,573.

(71) **Depositante(es):** E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY.

(72) **Inventor(es):** MARY ANN HANAGAN; MATTHEW RICHARD OBERHOLZER; RAFAEL SHAPIRO; ROBERT JAMES PASTERIS.

(86) **Pedido PCT:** PCT US2010031546 de 19/04/2010

(87) **Publicação PCT:** WO 2010/123791 de 28/10/2010

(85) **Data da Fase Nacional:** 20/10/2011

(57) **Resumo:** POLIMORFO CRISTALINO, MÉTODO PARA PREPARAR UM POLIMORFO CRISTALINO, COMPOSIÇÃO DE FUNGICIDA E MÉTODO PARA CONTROLAR DOENÇAS DE PLANTA CAUSADAS POR PATÓGENOS FÚNGICOS DE PLANTA Trata-se de formas sólidas de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona e (Composto 1). Métodos para a preparação de formas sólidas do Composto 1 e para a conversão de uma forma sólida do Composto 1 em outro são descritos. São descritas composições fungicidas que compreendem uma quantidade fungicidamente efetiva de uma forma sólida do Composto 1 e pelo menos um componente adicional selecionado do grupo consistindo de surfactantes, diluentes sólidos e carreadores líquidos. Composições que compreendem uma mistura de uma forma sólida do Composto 1 e pelo menos outro fungicida ou inseticida são também descritas. E também são descritos métodos para controlar doenças de planta causadas por patógenos fúngicos de planta que compreendem aplicar a uma planta ou porção da mesma, ou a uma semente de planta, uma quantidade fungicidamente efetiva de uma forma sólida do Composto 1.

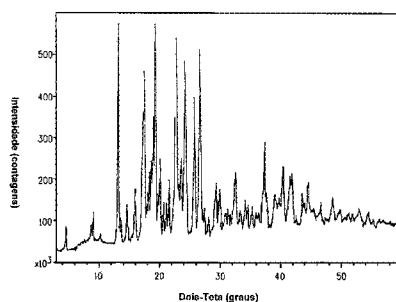


Fig. 1

**“POLIMORFO CRISTALINO, MÉTODOS PARA PREPARAR UM
POLIMORFO CRISTALINO, COMPOSIÇÕES FUNGICIDAS E MÉTODO
PARA CONTROLAR DOENÇAS DE PLANTA”**

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A técnica se refere a formas sólidas de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-etanona e suas composições, e métodos de seus usos como fungicidas.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

10 O estado sólido de compostos químicos pode ser amorfo (ou seja, nenhuma ordem de faixa longa nas posições de átomos) ou cristalino (ou seja, átomos dispostos em um padrão ordenadamente repetido). Enquanto apenas uma forma de cristal é conhecida para o estado sólido de muitos compostos, polimorfos foram descoberto para alguns compostos. O termo "polimorfo" se
15 refere a uma forma de cristal particular (ou seja, estrutura de malha de cristal) de um composto químico que pode existir em mais de uma forma de cristal no estado sólido. Os polimorfos podem diferir nas propriedades químicas e físicas (ou seja, fisicoquímicas) como forma do cristal, densidade, dureza, cor, estabilidade química, ponto de fusão, hidrosopicidade, suspensibilidade e taxa
20 de dissolução, e tais propriedades biológicas como disponibilidade biológica.

Prever propriedades fisicoquímicas como ponto de fusão para uma forma de cristal ou formas de cristal no qual o estado sólido de um composto químico pode existir permanece impossível. Além disso, até mesmo prever se o estado sólido de um composto pode estar presente em mais de uma forma de
25 cristal não é possível.

A publicação de Patente PCT WO 08/013925 descreve a amida azocíclica fungicida 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona e

métodos para sua preparação, assim como a utilidade deste composto como um fungicida. Novas formas sólidas deste composto, suas composições e métodos de sua preparação e uso foram descobertas agora.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

5 Esta invenção se refere a formas sólidas de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-etanona (Composto 1). Mais particularmente, esta invenção é direcionada a um polimorfo cristalino do Composto 1 designado como Forma B definido por um padrão de difração de raio-X de pó
10 que tem pelo menos as posições de reflexão 2 θ 14.902, 18.123, 18.87, 20.204, 20.883, 21.79, 24.186 e 26.947.

 Esta invenção também se refere a métodos para a preparação direta de várias formas sólidas do Composto 1 (ou seja, não iniciando com outras formas sólidas do Composto 1). Mais particularmente, esta invenção é
15 direcionada a um método para preparar um polimorfo cristalino desejado do Composto 1 que compreende: formar uma mistura de reação ao colocar em contato 2-bromo-1-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil]etanona e 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidinacarbotioamida na presença de um solvente alcanol; neutralizar a mistura de reação com base; e
20 adicionar água e cristais de semente do polimorfo cristalino desejado à mistura de reação. Esta invenção também se refere a métodos para a conversão de uma forma sólida do Composto 1 em outro. Mais particularmente, esta invenção é direcionada a um método para preparar um polimorfo cristalino do Composto 1 designado como Forma B, o método que compreende: misturar
25 um polimorfo cristalino do Composto 1 designado como Forma A definido por um padrão de difração de raio-X de pó que tem pelo menos as posições de reflexão 2 θ 13,321, 17,353, 17,563, 19,329, 22,93, 24,326, 25,852 e 26,792 com um solvente que compreende um alcanol para formar uma pasta;

adicionar cristais de semente de polimorfo de Forma B à pasta; e manter a pasta enquanto o polimorfo de Forma A converte em polimorfo de Forma B.

Esta invenção também se refere a uma composição de fungicida que compreende (a) pelo menos uma forma sólida do Composto 1; e (b) pelo menos um componente adicional selecionado a partir do grupo que consiste em surfactantes, diluentes sólidos e veículos líquidos.

Esta invenção também se refere a uma composição de fungicida que compreende (a) pelo menos uma forma sólida do Composto 1; e (b) pelo menos outro fungicida (por exemplo, pelo menos outro fungicida que tem um local de ação diferente) e/ou inseticida.

Esta invenção se refere ainda a um método para controlar doenças de planta causada por patógenos fúngicos de planta que compreende aplicar a uma planta ou porção do mesmo, ou a uma semente de planta, uma quantidade fungicidamente efetiva de pelo menos uma forma sólida do Composto 1 (por exemplo, como uma composição descrita nesta invenção).

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Figura 1 é um padrão de difração de raio-X de pó de polimorfo de cristal de Forma A do Composto 1 que mostra contagem absoluta de intensidade em gráfico contra posições de reflexão 2θ . A Figura 2 é um padrão de difração de raio-X de pó de polimorfo de cristal de Forma B do Composto 1 mostra contagem absoluta de intensidade em gráfico contra posições de reflexão 2θ .

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Como utilizado nesta invenção, os termos "compreende", "que compreende", "inclui", "incluindo", "tem", "que tem", "contém" ou "contendo" ou qualquer outra variação dos mesmos, pretendem cobrir uma inclusão não-exclusiva. Por exemplo, uma composição, processo, método, artigo, ou aparelho que compreende uma lista de elementos não está necessariamente

limitada apenas àqueles elementos, mas pode incluir outros elementos não expressamente listados ou inerentes a tal composição, processo, método, artigo, ou aparelho. Além disso, exceto se expressamente mencionado em contrário, "ou" se refere a um inclusivo ou e não a um exclusivo ou. Por exemplo, uma condição A ou B é satisfeita por qualquer um dos seguintes: A é verdadeiro (ou presente) e B é falso (ou não presente), A é falso (ou não presente) e B é verdadeiro (ou presente), e ambos A e B são verdadeiros (ou presentes).

E também, os artigos indefinidos "um" e "uma" precedendo um elemento ou componente da invenção pretendem ser não-restritivos com relação ao número de ocorrências (ou seja, exemplos) do elemento ou componente. Portanto, "um" ou "uma" deve ser lido para incluir um ou pelo menos um, e a forma de palavra singular do elemento ou componente também inclui o plural exceto se o número obviamente significar singular.

Como referido na presente descrição e reivindicações, "planta" inclui membros do Reino Vegetal, particularmente plantas de semente (Spermatopsida), em todos os estágios, incluindo plantas jovens (por exemplo, sementes em germinação se desenvolvendo em mudas) e maduras, estágios de reprodução (por exemplo, plantas produzindo flores e sementes). Porções de plantas incluem membros geotrópicos crescendo tipicamente abaixo da superfície do meio de crescimento (por exemplo, solo), como raízes, tuberosidades, bulbos e rizomas, e também membros crescendo acima do meio de crescimento, como folhagem (incluindo caules e folhas), flores, frutos e sementes.

Como referido nesta invenção, o termo "muda", utilizado sozinho ou em uma combinação de palavras significa um planta jovem desenvolvendo-se a partir do embrião de uma semente.

O termo "miscível em água" no contexto de "solvente miscível em

água" significa um solvente líquido (incluindo misturas de compostos solventes) que é completamente solúvel em água (e solúvel em água no solvente) em todas as proporções na temperatura do meio (por exemplo, reação) que compreende o solvente miscível em água. Metanol, etanol, acetona e
5 acetonitrila são exemplos de solventes miscíveis em água.

Por outro lado, o termo "imiscível em água" no contexto de uma substância que é um "composto orgânico imiscível em água", "componente líquido imiscível em água" ou "veículo líquido imiscível em água" denota que a substância não é solúvel em água (e solúvel em água na substância) em todas
10 as proporções em temperaturas relevantes (para composições formuladas em torno da temperatura ambiente, por exemplo, cerca de 20°C). Substâncias tipicamente imiscíveis em água utilizadas como veículos líquidos ou outros componentes líquidos em composições formuladas têm pouca solubilidade em água e água tem pouca solubilidade nas substâncias imiscíveis em água.
15 Amiúde as substâncias imiscíveis em água utilizadas em formulação são solúveis em água em uma extensão de menos de cerca de 1%, ou menos de cerca de 0,1%, ou ainda menos de cerca de 0,01% por peso a cerca de 20°C.

A expressão "fase líquida contínua" no contexto de composições líquidas formuladas se refere à fase líquida formada pelo veículo líquido. A fase
20 líquida contínua fornece o meio líquido em massa no qual outros componentes em formulação são dissolvidos, dispersos (como particulados sólidos) ou emulsificados (como gotículas líquidas). Quando o veículo líquido é aquoso (água opcionalmente contendo compostos solúveis em água dissolvidos), um emulsificado líquido no veículo líquido aquoso é formado por um componente
25 líquido imiscível em água.

Realizações da presente invenção incluem:

Realização 1. O polimorfo cristalino de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-

(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona (Composto 1) designado como Forma A no Sumário da Invenção e definido por padrão de difração de raio-X de pó que tem pelo menos as posições de reflexão 2 θ

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

Realização 2. O polimorfo cristalino de 1-[4-[4-[5-(2,6-
 5 difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazoli]-2-tiazoli]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona (Composto 1) designado como Forma B no Sumário da Invenção e definido por padrão de difração de raio-X de pó que tem pelo menos as posições de reflexão 2 θ

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

Realização 3. O método descrito no Sumário da Invenção para
 10 preparar um polimorfo cristalino desejado do Composto 1 que compreende formar uma mistura de reação preparada ao colocar em contato 2-bromo-1-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazoli]etanona e 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidinacarbotoioamida na presença de um solvente alcanol; neutralizar a mistura de reação com base; e adicionar
 15 água e cristais de semente do polimorfo cristalino desejado à mistura de reação.

Realização 4. O método da Realização 3 em que a mistura de reação é formada ao colocar em contato 2-bromo-1-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil]etanona e 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidinacarbotioamida em um razão molar variando a partir de
5 cerca de 1,2:1 a cerca de 1:1,2.

Realização 5. O método da Realização 4 em que a razão molar é cerca de 1:1.

Realização 6. O método de qualquer uma de Realizações 3 a 5 em que o solvente alcanol é selecionado a partir de alcanóis inferiores (ou seja,
10 alcanóis C₁-C₄) (incluindo misturas dos mesmos).

Realização 7. O método da Realização 6 em que o solvente alcanol é selecionado a partir de metanol e etanol (incluindo misturas dos mesmos).

Realização 8. O método de qualquer uma das Realizações 3 a 7
15 em que a 2-bromo-1-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil]etanona e 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidinacarbotioamida são colocados em contato na presença do solvente alcanol a uma temperatura de reação de pelo menos cerca de 20°C.

Realização 9. O método da Realização 8 em que a temperatura
20 de reação é de pelo menos cerca de 45°C.

Realização 10. O método de qualquer uma das Realizações 3 a 9 em que a 2-bromo-1-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil]etanona e 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidinacarbotioamida são colocadas em contato na presença do solvente alcanol a uma temperatura de
25 reação não maior do que cerca de 60°C.

Realização 11. O método da Realização 10 em que a temperatura de reação não é maior do que cerca de 55°C.

Realização 12. O método de qualquer uma das Realizações 3 a

11 em que a base compreende um sal de metal álcali de ácido carbônico ou um ácido carboxílico.

Realização 13. O método da Realização 12 em que a base compreende acetato de sódio ou bicarbonato de sódio.

5 Realização 14. O método da Realização 13 em que a base compreende acetato de sódio.

Realização 15. O método de qualquer uma das Realizações 3 a 14 em que pelo menos cerca de 1 equivalente da base (relativo ao reagente selecionado a partir de 2-bromo-1-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-
10 isoxazolil]etanona e 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidinacarbotioamida que está em menor quantidade molar) é adicionado para neutralizar a mistura de reação.

Realização 16. O método de qualquer uma das Realizações 3 a 15 em que não mais do que cerca de 1,5 equivalentes da base são adicionados
15 para neutralizar a mistura de reação.

Realização 17. O método de qualquer uma das Realizações 3 a 16 que compreende uma etapa adicional em que um segundo solvente alcanol é adicionado à mistura de reação após a etapa de colocar em contato 2-bromo-1-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil]etanona e 1-[2-[5-metil-3-
20 (trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidinacarbotioamida na presença do (primeiro) solvente alcanol e antes da etapa de neutralizar a mistura de reação com base.

Realização 18. O método de qualquer uma das Realizações 3 a 17 em que a água é adicionada em uma quantidade de pelo menos cerca de
25 5% do volume do solvente alcanol ou solventes formando a mistura de reação.

Realização 19. O método da Realização 18 em que a água é adicionada em uma quantidade de pelo menos cerca de 10% do volume do solvente alcanol ou solventes formando a mistura de reação.

Realização 20. O método de qualquer uma das Realizações 3 a 19 em que a água é adicionada em uma quantidade até cerca de 50% do volume do solvente alanol ou solventes formando a mistura de reação.

Realização 21. O método da Realização 20 em que a água é
5 adicionada em uma quantidade até cerca de 40% do volume do solvente alanol ou solventes formando a mistura de reação.

Realização 22. O método da Realização 21 em que a água é adicionada em uma quantidade até cerca de 30% do volume do solvente alanol ou solventes formando a mistura de reação.

10 Realização 23. O método da Realização 22 em que a água é adicionada em uma quantidade até cerca de 25% do volume do solvente alanol ou solventes formando a mistura de reação.

Realização 24. O método de qualquer uma das Realizações 3 a 23 que compreende após adicionar a água e os cristais de semente à mistura
15 de reação da etapa adicional de resfriar a mistura de reação a uma temperatura abaixo cerca de 40°C.

Realização 25. O método da Realização 24 em que após adicionar a água e os cristais de semente à mistura de reação a mistura de reação é resfriada a uma temperatura abaixo cerca de 30°C.

20 Realização 26. O método de qualquer uma das Realizações 3 a 25 em que os cristais de semente são polimorfos Forma A da Realização 1.

Realização 27. O método de qualquer uma das Realizações 3 a 25 em que os cristais de semente são polimorfos Forma B da Realização 2.

Realização 27a. O método de qualquer uma das Realizações 3 a
25 27a em que a mistura de reação é agitada após adicionar os cristais de semente.

Realização 27b. O método da Realização 27a em que a mistura de reação é agitada por agitação após adicionar os cristais de semente.

Realização 28. O método descrito no Sumário da Invenção para preparar o polimorfo de Forma B da Realização 2 que compreende misturar o polimorfo de Forma A da Realização 1 com um solvente que compreende um alcanol para formar uma pasta; adicionar cristais de semente do polimorfo de Forma B à pasta; e manter a pasta enquanto o polimorfo de Forma A converte em polimorfo de Forma B.

Realização 29. O método da Realização 28 em que pelo menos cerca de 5% por volume de água (relativo ao volume de componentes diferentes de água no solvente que compreende um alcanol) é adicionado ao solvente que compreende um alcanol.

Realização 30. O método da Realização 29 em que pelo menos cerca de 10% por volume de água é adicionado ao solvente que compreende um alcanol.

Realização 31. O método da Realização 30 em que pelo menos cerca de 20% por volume de água é adicionado ao solvente que compreende um alcanol.

Realização 32. O método de qualquer uma das Realizações 28 a 31 em que não mais do que cerca de 50% por volume de água (relativo ao volume de componentes diferente de água no solvente que compreende um alcanol) é adicionado ao solvente que compreende um alcanol.

Realização 33. O método da Realização 32 em que não mais do que cerca de 40% por volume de água é adicionado ao solvente que compreende um alcanol.

Realização 34. O método da Realização 33 em que não mais do que cerca de 30% por volume de água é adicionado ao solvente que compreende um alcanol.

Realização 35. O método de qualquer uma das Realizações 29 a 34 em que o solvente que compreende um alcanol contém não mais do que

cerca de 5% por volume de água antes de a água ser adicionada.

Realização 36. O método de qualquer uma das Realizações 29 a 35 em que o solvente que compreende um alanol que é misturado com polimorfo de Forma A consiste essencialmente de um ou mais alcanóis e
5 opcionalmente água (e opcionalmente contendo Composto 1 dissolvido).

Realização 36a. O método de Realizações 28 a 36 em que a pasta consiste essencialmente do Composto 1 (em uma ou mais formas sólidas ou dissolvidas) e um ou mais alcanóis, e opcionalmente água.

Realização 36b. O método de qualquer uma das Realizações 28 a
10 36a em que o alanol é selecionado a partir de alcanóis inferiores (ou seja, alcanóis C₁-C₄) (incluindo misturas dos mesmos).

Realização 36c. O método da Realização 36b em que o alanol é selecionado a partir de metanol e etanol (incluindo misturas dos mesmos).

Realização 36d. O método da Realização 36c em que o alanol é
15 metanol.

Realização 36e. O método de qualquer uma das Realizações 28 a 36a em que a pasta consiste essencialmente do Composto 1 com metanol ou com metanol e água, ou consiste essencialmente de uma mistura do Composto 1 com etanol ou com etanol e água.

20 Realização 37. O método de qualquer uma das Realizações 28 a 36e em que a pasta é mantida a uma temperatura de pelo menos cerca de 20°C antes da etapa de adicionar os cristais de semente do polimorfo de Forma B e então continuar durante a etapa de manter a pasta enquanto o polimorfo de Forma A converte em polimorfo de Forma B.

25 Realização 38. O método da Realização 37 em que a pasta é mantida a uma temperatura de pelo menos cerca de 30°C antes da etapa adicionar os cristais de semente do polimorfo de Forma B e então continuar durante a etapa de manter a pasta enquanto o polimorfo de Forma A converte

em polimorfo de Forma B.

Realização 39. O método da Realização 38 em que a pasta é mantida a uma temperatura de pelo menos cerca de 40°C antes da etapa de adicionar os cristais de semente do polimorfo de Forma B e então continuar
5 durante a etapa de manter a pasta enquanto o polimorfo de Forma A converte em polimorfo de Forma B.

Realização 40. O método da Realização 39 em que a pasta é mantida a uma temperatura de pelo menos cerca de 50°C antes da etapa de adicionar os cristais de semente do polimorfo de Forma B e então continuar
10 durante a etapa de manter a pasta enquanto o polimorfo de Forma A converte em polimorfo de Forma B.

Realização 41. O método de qualquer uma das Realizações 28 a 40 em que a pasta é mantida a uma temperatura não maior do que cerca de 100°C antes da etapa de adicionar os cristais de semente do polimorfo de
15 Forma B e então continuar durante a etapa de manter a pasta enquanto o polimorfo de Forma A converte em polimorfo de Forma B.

Realização 42. O método da Realização 41 em que a pasta é mantida a uma temperatura não maior do que cerca de 80°C antes da etapa de adicionar os cristais de semente do polimorfo de Forma B e então continuar
20 durante a etapa de manter a pasta enquanto o polimorfo de Forma A converte em polimorfo de Forma B.

Realização 43. O método da Realização 42 em que a pasta é mantida a uma temperatura não maior do que cerca de 60°C antes da etapa de adicionar os cristais de semente do polimorfo de Forma B e então continuar
25 durante a etapa de manter a pasta enquanto o polimorfo de Forma A converte em polimorfo de Forma B.

Realização 44. O método de qualquer uma das Realizações 28 a 43 em que a pasta é agitada durante a etapa de manter a pasta enquanto o

polimorfo de Forma A converte em polimorfo de Forma B.

Realização 45. O método da Realização 44 em que a pasta é mexida para agitar a pasta.

Realização 46. O método de qualquer uma das Realizações 28 a 45 que compreende ainda a etapa adicional de coletar o polimorfo de Forma B (após manter a pasta enquanto o polimorfo de Forma A converte no polimorfo de Forma B).

Realização 47. Um método de qualquer uma das Realizações 28 a 46 em que o polimorfo de Forma A misturado com o solvente alcanol é em admistura com o polimorfo de Forma B.

Realização 48. A composição de fungicida que compreende (a) pelo menos uma forma sólida de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona; e (b) pelo menos um componente adicional selecionado a partir do grupo que consiste em surfactantes, diluentes sólidos, e veículos líquidos.

Realização 49. A composição da Realização 48 em que o componente (a) compreende polimorfo de Forma A da Realização 1.

Realização 50. A composição da Realização 48 em que componente (a) compreende polimorfo de Forma B da Realização 2.

Realização 51. A composição da Realização 50 que compreende um veículo líquido que forma uma fase líquida contínua no qual o componente (a) é disperso.

Realização 52. A composição da Realização 51 em que o veículo líquido que forma a fase líquida contínua compreende água (ou seja, o veículo líquido é um veículo líquido aquoso).

Realização 53. A composição da Realização 52 em que água é pelo menos cerca de 50% por peso do veículo líquido que forma a fase líquida contínua.

Realização 54. A composição da Realização 53 em que água é pelo menos cerca de 60% por peso do veículo líquido que forma a fase líquida contínua.

Realização 55. A composição da Realização 54 em que água é
5 pelo menos cerca de 70% por peso do veículo líquido que forma a fase líquida contínua.

Realização 56. A composição da Realização 55 em que água é pelo menos cerca de 80% por peso do veículo líquido que forma a fase líquida contínua.

10 Realização 57. A composição da Realização 56 em que água é pelo menos cerca de 90% por peso do veículo líquido que forma a fase líquida contínua.

Realização 58. A composição de qualquer uma das Realizações 50 a 57 que compreende:

15 (a) a partir de cerca de 1 a cerca de 25% de polimorfo de Forma B da Realização 2;

(b1) a partir de cerca de 50 a cerca de 70% de água;

(b2) a partir de cerca de 0,5 a cerca de 10% de um componente surfactante que tem uma propriedade dispersante; e

20 (c) a partir de cerca de 0,1 a cerca de 5% de um componente de agente de suspensão; por peso baseado no peso total da composição.

Realização 59. A composição da Realização 58 em que o componente (b2) (ou seja, o componente surfactante que tem uma propriedade dispersante) compreende pelo menos um agente dispersante selecionado a
25 partir do grupo que consiste em álcoois alcóxilados, copolímeros com enxerto de metil metacrilato, copolímeros de bloco baseados em ácido poli-12-hidroxiesteárico e polietilenoglicol e copolímeros de bloco de óxido de polietileno óxido-polipropileno.

Realização 60. A composição de qualquer uma das Realizações 51 a 59 contendo menos de cerca de 5% por peso de compostos orgânicos imiscíveis em água em uma fase líquida.

Realização 61. A composição da Realização 60 contendo menos de cerca de 1% por peso de compostos orgânicos químicos imiscíveis em água em uma fase líquida.

Realização 62. A composição de qualquer uma das Realizações 51 a 61 em que a fase líquida contínua é a única fase líquida na composição (ou seja, a composição é uma composição líquida de fase única).

Realização 63. A composição de qualquer uma das Realizações 52 a 57 que compreende ainda um componente líquido imiscível em água.

Realização 64. A composição da Realização 63 em que o componente líquido imiscível em água é emulsificado na fase líquida contínua.

Realização 65. A composição da Realização 63 ou 64 que compreende:

(a) a partir de cerca de 10 a cerca de 25% de polimorfo de Forma B da Realização 2;

(b1) a partir de cerca de 30 a cerca de 50% de água;

(b2) a partir de cerca de 5 a cerca de 20% de um componente surfactante que tem uma propriedade dispersante; e (c) a partir de cerca de 0,1 a cerca de 5% de um componente de agente de suspensão; e

(d) a partir de cerca de 5 a cerca de 40% do componente líquido imiscível em água; por peso baseado no peso total da composição.

Realização 66. A composição da Realização 65 em que componente (b2) (ou seja, o componente surfactante que tem uma propriedade dispersante) também tem uma propriedade emulsificante.

Realização 67. A composição de qualquer uma das Realizações 63 a 66 em que o componente líquido imiscível em água (ou seja, componente

(d)) compreende pelo menos uma substância selecionada a partir de ésteres glicerol de ácidos graxos, ésteres alquila inferiores de ácidos graxos e óleos minerais.

Realização 68. A composição da Realização 67 em que o
5 componente (d) compreende pelo menos uma substância selecionada a partir de ésteres metila de ácidos graxos e ésteres glicerol de ácidos graxos de cadeia média (C₇ a C₉).

Realização 69. A composição de qualquer uma das Realizações
65 a 68 em que o componente (b2) compreende pelo menos uma substância
10 selecionada do grupo que consiste em sulfonatos dodecilbenzeno de cálcio, sulfatos etoxilados de amina de sebo, surfactantes etoxilados não-iônicos (por exemplo, óleo etoxilado de rícino e tristirilfenóis etoxilados), hexaésteres de ácido graxo de sorbitol etoxilado, poliglicosídeos de alquila, copolímeros de bloco baseados em ácido poli-12-hidroxisteárico e polietilenoglicol, álcoois
15 alcoxilados e copolímeros de bloco de óxido de polietileno óxido-polipropileno.

Realização 69a. A composição de qualquer uma das Realizações
65 a 68 em que o componente (b2) compreende pelo menos uma substância selecionada do grupo que consiste em cálcio sulfonatos de dodecilbenzeno, sulfatos etoxilados de amina de sebo, surfactantes etoxilados não-iônicos (por
20 exemplo, óleo etoxilado de rícino e tristirilfenóis etoxilados), copolímeros de bloco baseados em ácido poli-12-hidroxisteárico e polietilenoglicol, álcoois alcoxilados e copolímeros de bloco de óxido de polietileno óxido-polipropileno.

Realização 70. A composição de qualquer uma das Realizações
63 a 69 que compreende ainda um componente antiespumante em uma
25 quantidade a partir de cerca de 0,01% a cerca de 5% por peso da composição.

Realização 71. A composição de qualquer uma das Realizações
63 a 70 que compreende ainda um componente biocida em uma quantidade a partir de cerca de 0,001% a cerca de 1% por peso da composição.

Realização 72. A composição de qualquer uma das Realizações 63 a 71 que compreende ainda um componente anticongelante em uma quantidade a partir de cerca de 1% a cerca de 10% por peso da composição.

Realização 73. A composição de qualquer uma das Realizações 63 a 62 que compreende ainda um componente de tampão de pH em uma quantidade a partir de cerca de 0,1% a cerca de 10% da composição por peso.

Realização 74. A composição da Realização 51 em que o veículo líquido que forma a fase líquida contínua é imiscível em água.

Realização 75. A composição da Realização 74 em que a composição contém não mais do que cerca de 10% água por peso.

Realização 76. A composição da Realização 75 em que a composição contém não mais do que cerca de 5% água por peso.

Realização 77. A composição de qualquer uma das Realizações 74 a 76 que compreende:

(a) a partir de cerca de 1 a cerca de 20% de polimorfo de Forma B da Realização 2;

(b1) a partir de cerca de 10 a cerca de 60% do componente líquido imiscível em água;

(b2) a partir de cerca de 2 a cerca de 15% de um componente surfactante que tem uma propriedade dispersante; e

(c) a partir de cerca de 0,1 a cerca de 10% de um componente de agente de suspensão; por peso baseado no peso total da composição.

Realização 78. A composição da Realização 77 em que o componente (b2) (ou seja, o componente surfactante que tem uma propriedade dispersante) também tem uma propriedade emulsificante.

Realização 79. A composição da Realização 77 ou 78 que compreende ainda água em uma quantidade a partir de cerca de 0,1 a cerca de 5% por peso.

Realização 80. A composição de qualquer uma das Realizações 77 a 79 em que o componente (b1) compreende pelo menos uma substância selecionada do grupo que consiste em ésteres glicerol de ácidos graxos de cadeia média (C₇ a C₉), ésteres alquil inferiores de ácidos graxos e óleos 5 minerais.

Realização 81. A composição de qualquer uma das Realizações 77 a 80 em que o componente (b2) compreende pelo menos uma substância selecionada do grupo que consiste em sulfonatos dodecilbenzeno de cálcio, sulfatos etoxilados de amina de sebo, surfactantes etoxilados não-iônicos (por 10 exemplo, óleo etoxilado de rícino e tristirilfenóis etoxilados), poliglicosídeos de alquila, hexaésteres de ácido graxo de sorbitol etoxilado, triésteres de ácido graxo de sorbitan e resinas alquídicas de polietilenoglicol.

Realização 81a. A composição de qualquer uma das Realizações 77 a 80 em que o componente (b2) compreende pelo menos uma substância 15 selecionada do grupo que consiste em sulfonatos dodecilbenzeno de cálcio, sulfatos etoxilados de amina de sebo, surfactantes etoxilados não-iônicos (por exemplo, óleo etoxilado de rícino e tristirilfenóis etoxilados) e resinas alquídicas de polietilenoglicol.

Realização 82. A composição de qualquer uma das Realizações 77 a 81 em que o componente (c) compreende pelo menos uma substância 20 selecionada do grupo que consiste em sílica defumada, sílicas organicamente modificadas e argilas de bentonita organicamente modificadas.

Realização 83. A composição de qualquer uma das Realizações 48 a 82 em que a composição compreende ainda um ou mais ingredientes ativos adicionais selecionados a partir de fungicidas e inseticidas.

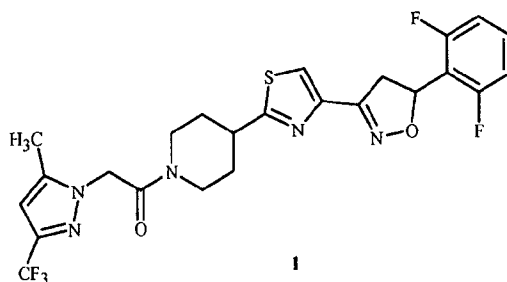
25 Realização 84. A composição da Realização 83 em que o um ou mais ingredientes ativos adicionais estão em uma quantidade a partir de 0,1 a cerca de 40% por peso da composição.

As realizações desta invenção, incluindo as Realizações 1 a 84

acima assim como quaisquer outras realizações descritas nesta invenção, podem ser combinadas de qualquer maneira.

O Composto 1 é 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-

il]etanona e tem a seguinte estrutura molecular:



A estrutura molecular do Composto 1 pode existir como dois estereoisômeros distintos (ou seja, enantiômeros). Entretanto, a presente invenção se refere a um mistura racêmica do Composto 1 que compreende quantidades iguais de dois possíveis enantiômeros.

O estado sólido do Composto 1 foi descoberto agora como sendo preparável em mais de uma forma sólida. Estas formas sólidas incluem uma forma sólida amorfa, na qual não há ordem de faixa longa nas posições de moléculas (por exemplo, espumas e vidros). Estas formas sólidas também incluem formas cristalinas, nas quais moléculas constituintes são dispostas em um padrão ordenadamente repetido estendendo-se em todas as três dimensões espaciais. O termo "polimorfo" se refere a uma forma cristalina particular de um composto químico que pode existir em mais de uma estrutura de cristal (por exemplo, tipo malha) no estado sólido. O termo "polimorfos agrupados" se refere a formas cristalinas particulares de um composto que tem diferente agrupamento de cristal. As formas cristalinas do Composto 1 nesta invenção se referem a realizações que incluem um único polimorfo (ou seja, forma cristalina única) e a realizações que incluem uma mistura de polimorfos (ou seja, formas cristalinas diferentes). Os polimorfos podem diferir em tais propriedades químicas, físicas e

biológicas como formato de cristal, densidade, dureza, cor, estabilidade química, ponto de fusão, higroscopicidade, suspensibilidade, taxa de dissolução e disponibilidade biológica. Aquele versado na técnica compreenderá que um polimorfo do Composto 1 pode exibir efeitos benéficos (por exemplo, adequação para preparação de formulações úteis, desempenho biológico aprimorado) relativo a outro polimorfo ou uma mistura de polimorfos do Composto 1. As diferenças com relação à estabilidade química, filtrabilidade, solubilidade, higroscopicidade, ponto de fusão, densidade de sólido e capacidade de fluidez podem ter um efeito significativo no desenvolvimento de métodos e formulações de produção, e a qualidade e eficácia de agentes de tratamento de planta. A preparação e isolamento de polimorfos particulares do Composto 1 agora foram alcançados.

Uma forma cristalina de polimorfo do Composto 1 é designada como Forma A. Esta forma sólida é não-solvatada e racêmica. A Forma A pode ser definido por difração de pó por raio-X (XRPD), análise de estrutura por raio-X de cristal único e Calorimetria Diferencial por Varredura (DSC).

O padrão de difração de raio-X de pó de polimorfo de Forma A do Composto 1 é mostrado na Figura 1. Os valores 2θ correspondentes são tabulados na Tabela 1 de Exemplo de Caracterização 1. O polimorfo de Forma A do Composto 1 pode ser identificado por um padrão de difração de raio-X de pó que tem pelo menos as posições de reflexão 2θ

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

A difração por raio-X de cristal único também pode ser

utilizada para caracterizar o polimorfo de Forma A. Uma descrição completa de difração por raio-X de cristal único de polimorfo de Forma A é fornecido em Exemplo de Caracterização 2. Os cristais de polimorfo de Forma A têm uma célula de unidade de triclinica e exibem tipicamente um morfologia tipo agulha.

O polimorfo de Forma A do Composto 1 também pode ser definido por Calorimetria Diferencial por Varredura. DSC indica que o ponto de fusão do polimorfo de Forma A é cerca de 127°C. Os detalhes de um experimento DSC são fornecidos no Exemplo de Caracterização 3. O polimorfo de Forma A é fisicamente estável e não-hidratado em sua forma sólida pura (mostrado no Exemplo de Caracterização 4).

O polimorfo de Forma A do Composto 1 pode ser preparado ao dissolver a forma sólida amorfa do Composto 1 em um solvente em temperatura ambiente (ilustrado no Exemplo de Preparação 1) ou próxima ao ponto de ebulição do solvente e então resfriar de volta à temperatura ambiente ou menor. Metanol, etanol ou misturas de metanol e água são particularmente solventes úteis para este método. O polimorfo de Forma A também pode ser preparado diretamente durante a preparação do Composto 1 (ver Exemplos de Preparação 1 e 2).

Uma segunda forma cristalina de polimorfo do Composto 1, designado como Forma B, foi originalmente isolada a partir de uma solubilidade/experimento de determinação MSZW (largura de zona metaestável) para cristal de Forma A (ver Exemplo de Preparação 3). Esta forma sólida é não-solvatada e racêmica. O polimorfo de Forma B pode ser definido por difração de pó por raio-X, análise de estrutura por raio-X de cristal único e Calorimetria Diferencial por Varredura.

O padrão de difração de raio-X de pó de polimorfo de Forma B do Composto 1 é mostrado na Figura 2. Os valores de 2θ correspondentes

são tabulados na Tabela 2 de Exemplo de Caracterização 1. O polimorfo de Forma B do Composto 1 pode ser identificado por um padrão de difração de raio-X de pó que tem pelo menos as posições de reflexão 2θ

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

A difração por raio-X de cristal único também pode ser utilizada para caracterizar polimorfo de Forma B. Uma descrição completa de difração por raio-X de cristal único de polimorfo de Forma B é fornecida no Exemplo de Caracterização 5. Os cristais de polimorfo de Forma B têm uma célula de unidade ortorrômbica e exibem tipicamente uma morfologia tipo lâmina.

A difração por raio-X de cristal único mostra que polimorfo de formas A e B são polimorfos agrupados que contêm primariamente conformações moleculares diferentes do Composto 1. A Forma A contém tipicamente uma conformação molecular e a Forma B é tipicamente composta de uma mistura de cerca de 71% de uma conformação e cerca de 29% de outra conformação. A menor conformação molecular em Forma B se assemelha à conformação molecular em Forma A. A principal diferença entre a maior conformação molecular em Forma B e a conformação molecular em Forma A envolve girar a ligação do anel de piperidina para o anel de tiazol.

O polimorfo de Forma B do Composto 1 também pode ser definido por Calorimetria Diferencial por Varredura. DSC indica que o ponto

de fusão de polimorfo de Forma B é cerca de 148°C. Os detalhes de um experimento DSC são fornecidos no Exemplo de Caracterização 3. O polimorfo de Forma B é fisicamente estável e não-hidratado em sua forma sólida pura (mostrado no Exemplo de Caracterização 4).

5 O polimorfo de Forma B pode ser preparado ao aquecer o sólido polimorfo de Forma A em metanol/água e então resfriar, adicionar cristais de semente de polimorfo de Forma B e filtrar (Exemplo de Preparação 4). O polimorfo de Forma B também pode ser preparado diretamente durante a preparação do Composto 1 (Exemplo de Preparação

10 5). A estabilidade relativa das formas polimórficas A e B do Composto 1 foi definido com Calorimetria Diferencial por Varredura e um experimento de interconversão competitiva (ver Exemplo de Caracterização 6). Estes experimentos corroboram a conclusão que o polimorfo de Forma B é mais termodinamicamente estável do que o polimorfo de Forma A e logo a

15 transformação de polimorfo de Forma A em polimorfo de Forma B é irreversível. O Composto 1 também pode existir como um sólido amorfo. O padrão XRPD para sólido amorfo Composto 1 não mostra sinais significativo e logo é prontamente distinguido a partir dos padrões de polimorfo de Formas A e B.

20 A forma amorfa do Composto 1 também pode ser definido por Calorimetria Diferencial por Varredura Modulada (MDSC). Como descrito no Exemplo de Caracterização 7, a temperatura de transição de vidro de uma forma amorfa do Composto 1 foi determinada por ser cerca de 68°C. A forma amorfa do Composto 1 é estável e não-hidratada em sua forma

25 sólida pura (mostrado no Exemplo de Caracterização 4).

A forma sólida amorfa pode ser preparada por evaporação até secar das soluções contendo Composto 1 em um solvente (por exemplo, espuma obtida a partir de concentração de solvente de cromatografia no

Exemplo de Preparação 1), ao resfriar o Composto 1 fundido (obtido ao aquecer qualquer forma sólida acima do ponto de fusão), ou por secagem por aspersão de uma solução do Composto 1.

Como mencionado anteriormente, o polimorfo de Forma A e B
5 pode ser preparado diretamente durante a preparação do Composto 1. Um método para preparar polimorfo de Forma A ou Forma B diretamente a partir de materiais iniciais precursores é mostrado no Esquema 1. O método envolve misturar um composto da Fórmula 2 e um composto da Fórmula 3 na presença de um solvente alcanol. Quando a reação é
10 completada, a mistura é tratada com base para neutralizar o equivalente de ácido gerado. A mistura de reação é então diluída com água para dissolver sais e encorajar o produto a cristalizar a solução. E também, cristais de semente do polimorfo cristalino desejado são adicionados para fazer com que o produto cristalize na forma polimórfica particular.

15 A reação de Esquema 1 pode ser realizada ao utilizar um leve excesso de um dos compostos iniciais da Fórmula 2 ou 3. De forma típica, a razão molar do composto da Fórmula 2 ao composto da Fórmula 3 está na faixa de cerca de 1,2:1 a cerca de 1:1,2. Digna de nota é um razão molar de cerca de 1:1 (por exemplo, 1,05: 1). Embora solventes miscíveis
20 em água (por exemplo, acetona, acetonitrila ou álcoois) geralmente funcionam para reação preparar o Composto 1, solventes alcanóis funcionam particularmente bem para a reação que forma o Composto 1 e a cristalização de polimorfo de Forma A ou B. Dignos de nota são alcanóis inferiores (ou seja, C₁-C₄). Metanol e etanol são particularmente úteis para
25 solubilizar materiais iniciais e promover cristalização limpa de produto. O grupo de saída X no composto da Fórmula 3 pode ser, por exemplo, cloreto, brometo, iodeto, metanossulfonato ou trifluorometanossulfonato. Cloreto, iodeto e especialmente brometo são grupos de saída

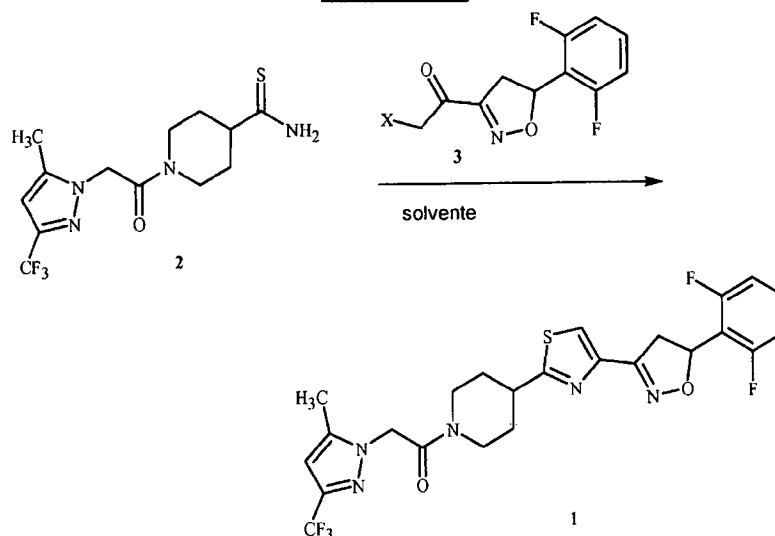
particularmente úteis para este método. Quando X for Cl (ou seja, cloreto), ele pode ser convertido in situ em Br (ou seja, brometo) ao adicionar um equivalente de um sal brometo (por exemplo, brometo de sódio, brometo de lítio ou brometo de tetrabutylamônio) à mistura de reação. Os compostos da Fórmula 2 e 3 reagem para formar o Composto 1 em temperatura ambiente; entretanto, a mistura de reação também pode ser aquecida até a temperatura de refluxo do solvente. Aquecer até ou próximo ao ponto de ebulição do solvente é particularmente útil para fornecer um taxa de reação mais rápida. As reações ocorrem em ou próximo ao ponto de ebulição do solvente são completadas em cerca de 0,5 hora a cerca de 1,5 horas.

Após a conclusão da reação, a mistura de reação é geralmente diluída com mais solvente alcano (por exemplo, 0,5 a 1,5 vezes o volume de solvente original) para promover agitação, e então base e água são adicionadas. O solvente alcano adicionado subsequentemente para promover agitação pode ser um solvente alcano diferente a partir daquele utilizado para conduzir a reação, mas o solvente alcano é tipicamente o mesmo. A reação forma 1 equivalente (relativo ao reagente limitante - ou seja, o composto da Fórmula 2 ou 3 que estava em menor quantidade molar) de ácido, que na ausência de base adicionaria próton ao produto da Fórmula 1. Portanto tipicamente pelo menos cerca de 1 equivalente de uma base é adicionado para neutralizar o ácido formado. Mais de 1 equivalente de base pode ser adicionado, embora para minimizar o custo e descarte de dejetos, tipicamente não mais do que cerca de 1,5 equivalente de base é adicionado. Uma vasta variedade de bases pode ser utilizada para neutralizar o ácido formado, e mesmo bases comparativamente fracas são adequadas. Bases solúveis em água são preferíveis, porque a base em excesso e ácido conjugado formado a partir da neutralização do ácido são solúveis na reação contendo água meio e

logo não contamina o produto em cristalização. Exemplos de bases solúveis em água adequadas incluem sais de metal alcali de ácido carbônico e ácido carboxílico. Bicarbonato de sódio e acetato de sódio são particularmente úteis para este método, porque elas são bases solúveis em
5 água disponíveis a baixo custo.

Água é adicionada à mistura de reação para intensificar solubilidade de subprodutos e reduzir a solubilidade do produto, logo promovendo cristalização limpa do polimorfo desejado. A quantidade de água adicionada tipicamente varia a partir de cerca de 5% a cerca de 30%
10 por volume relativo à fase líquida. Além disso, a base e água, um agente oxidante é opcionalmente adicionado para remover impurezas malcheirosas contendo enxofre derivadas a partir da tioamida da Fórmula 2. Uma solução aquosa de peróxido de hidrogênio é particularmente útil para este propósito. Quando o peróxido de hidrogênio é adicionado, a
15 quantidade é tipicamente cerca de 5 a 20 mol % relativo à quantidade de tioamida da Fórmula 2 utilizada na reação.

Após a adição de base e água, a mistura de reação é deixada para resfriar a cerca de 15 a 25°C abaixo do ponto de ebulição do solvente, no qual cristais de semente de ponto do polimorfo desejado são adicionados. Resfriar a
20 mistura de reação evita a dissolução dos cristais de semente antes de serem capazes de iniciar cristalização do produto. Após a adição dos cristais de semente, a mistura de reação é preferivelmente agitada (por exemplo, mexida ou agitada) para promover nucleação e crescimento incipiente de cristal. A agitação é opcionalmente continuada enquanto a cristalização ocorre. A mistura de reação é
25 preferivelmente resfriada a cerca de 10 a cerca de 20°C para garantir cristalização completa do produto a partir da mistura de reação e para facilitar o manuseio da mistura de reação. A mistura é então filtrada para coletar o polimorfo cristalino desejado do Composto 1.

ESQUEMA 1

em que X é Cl, Br, I, OS(O)₂CH₃ ou OS(O)₂CF₃

O polimorfo de Forma B pode ser preparado a partir de polimorfo de Forma A, porque polimorfo de Forma B é a forma cristalina mais termodinamicamente estável. A conversão de polimorfo de Forma A em polimorfo de Forma B pode ser consumado por misturar polimorfo de Forma A com um solvente alcanol para formar uma pasta, adicionar cristais de semente de polimorfo de Forma B à pasta, e manter a pasta enquanto o polimorfo de Forma A converte em polimorfo de Forma B.

Os solventes que compreendem um alcanol funcionam bem para a conversão de polimorfo de Forma A em polimorfo de Forma B, porque o polimorfo de Forma A é de certa forma solúvel em alcanóis, e não apenas a polaridade de alcanóis limita a solubilidade da Forma B, mas a solubilidade pode ser facilmente reduzida ainda mais por adição de água. Alcanóis baratos que funcionam bem para esta conversão são alcanóis inferiores (ou seja, alcanóis C₁-C₄), aos quais pode ser adicionada água (tipicamente até cerca de 30% por volume). Dignos de nota particular são os alcanóis metanol e etanol. Um exemplo da conversão de polimorfo de Forma A na Forma B em etanol puro é descrito no experimento de

interconversão competitiva do Exemplo de Caracterização 6. Adicionar água a um solvente que compreende um alcanol reduz a solubilidade de polimorfo de Forma B, permitindo com isso recuperação de Forma B mais completa e, portanto, eficiente a partir da mistura de reação. Incluir água também pode aumentar a taxa de cristalização de polimorfo de Forma B. De forma típica, pelo menos cerca de 5% por volume até cerca de 50% por volume de água é adicionado relativo ao volume de componentes (por exemplo, alcanóis) no solvente diferente de qualquer água já no solvente. De forma típica, o solvente que compreende um alcanol contém não mais do que cerca de 5% por volume de água antes de adicionar água. E também tipicamente após adição de água, o solvente contém cerca de 5% por volume até cerca de 33% por volume de água. O tempo e temperatura necessários para completar a conversão de polimorfo de Forma A em polimorfo de Forma B são inversamente proporcionais. Para a conversão de polimorfo de Forma A em polimorfo de Forma B, a temperatura da mistura de reação é tipicamente pelo menos cerca de 5°C e não mais do que cerca de 100°C. Uma vez que metanol e etanol normalmente entram em ebulição em temperaturas consideravelmente mais baixas do que 100°C, quando o solvente compreende metanol ou etanol, a temperatura é tipicamente não mais do que cerca de 60°C. Em temperaturas mais baixas (por exemplo, 5 a 25°C) a reação é lenta, exigindo cerca de 12 a cerca de 48hs para completar a conversão em polimorfo de Forma B. Em temperaturas mais altas (por exemplo, 45 a 60°C) a reação é rápida, exigindo cerca de 0,5 a cerca de 4hs para completar a conversão em polimorfo de Forma B. Um exemplo de uma conversão realizada nesta faixa de temperatura superior é descrita no Exemplo de Preparação 4. A conclusão da conversão pode ser facilmente determinada ao filtrar sólido a partir de uma alíquota e comparar seu ponto de fusão com os pontos de

fusão conhecida de polimorfo de Formas A e B.

Embora adicionar cristais de semente de polimorfo de Forma B para iniciar a conversão é necessário (como ilustrado em Exemplo Preparativo 3), a adição de cristais de semente garante que a conversão começa sem atraso e pode ajudar a acelerar a conversão. Um exemplo da conversão com cristais de semente é descrito no Exemplo de Preparação 4. A conversão do polimorfo geralmente se beneficia de alguma forma de agitação (por exemplo, agitação ou ao mexer) e, portanto, o equipamento para conversão de polimorfo geralmente permite agitação. De forma particular, no início da conversão de polimorfo, a cristalização de polimorfo de Forma B pode ser acelerada ao agitar a mistura de reação, mas a conversão pode ser concluída na ausência de agitação. O Exemplo de Preparação 4 descreve uma reação em que a conversão foi iniciada por agitação na presença de cristais de semente e concluída ao resfriar sem agitação.

As realizações desta invenção também se referem a misturas de polimorfo de Formas A e B do Composto 1. A mistura de polimorfo de Formas A e B pode ser preparado simplesmente ao misturar uma amostra de polimorfo de Forma A com uma amostra de polimorfo de Forma B. Qualquer método útil para misturar pós é adequado para este método. De forma alternativa, as misturas de polimorfo de Forma A e B do Composto 1 podem ser preparadas a partir de polimorfo de Forma A ao isolar a mistura de cristais após vários períodos de tempo (determinados por ponto de fusão de alíquotas) como descrito nos procedimentos de conversão acima. Este método também pode ser utilizado para aumentar a quantidade de polimorfo B que começa com uma mistura de formas de cristal de polimorfo.

Sem elaboração posterior, acredita-se que a pessoa versada

na técnica ao utilizar a descrição mencionada pode utilizar a presente invenção. Os seguintes Exemplos devem, portanto, ser compreendidos como meramente ilustrativos, e não limitantes da descrição em qualquer forma.

5

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 1

PREPARAÇÃO DE POLIMORFO A DO COMPOSTO 1

A uma solução mexida de 2-cloro-1-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil]etanona (obtida após um procedimento similar ao Exemplo 7, Etapa C em Publicação de Patente PCT WO 08/013925) (2,64 g, 10,2 mmol) em acetona (64 mL) foi adicionada 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidinacarbotoioamida (obtida após o procedimento em Exemplo 8, Etapa C em Publicação de Patente PCT WO 08/013925) (3,40 g, 10,2 mmol) e brometo de sódio (1,57 g, 15,3 mmol). A mistura de reação foi refluxada por 3 horas, resfriada à temperatura ambiente e então tratada com bicarbonato de sódio sólido (0,92 g, 11,0 mmol) por 30 minutos. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre água e diclorometano. A fase orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada para fornecer o produto de reação bruto como um óleo. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (120 g) ao utilizar 50 a 100% acetato de etila em hexanos como eluente para fornecer o produto como uma espuma sólida. A espuma vítrea foi tomada em metanol à temperatura ambiente, a partir da qual o produto cristalizou como agulhas (2,0 g, m.p. 127 a 130°C).

15

20

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 2

OUTRA PREPARAÇÃO DE POLIMORFO A DO COMPOSTO 1

25

A uma solução de 2-bromo-1-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil]etanona (obtida seguinte um procedimento similar ao Exemplo 12, Etapa E em Publicação de Patente PCT WO 08/013925) (192 g, 0,63 mol) em metanol (500 mL) foi adicionada 1-[2-[5-metil-3- (trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-

il]acetil]-4-piperidinacarbotoioamida (obtida após o procedimento no Exemplo 8, Etapa C em Publicação de Patente PCT WO 08/013925) (220 g, 0,66 mol), e a mistura de reação foi mecanicamente mexida em temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio. Os sólidos se dissolveram gradualmente e a
5 mistura de reação aqueceu até 42°C. A mistura de reação foi aquecida até 48°C por 1,5 hs, e então a fonte de calor foi removida par deixar a mistura de reação resfriar. Metanol (1 L) foi adicionado à mistura de reação, seguido por adição gota a gota de uma solução de acetato de sódio (54 g, 0,66 mol) em água (120 mL) e peróxido de hidrogênio aquoso (7 g de 35 % por peso). A
10 mistura de reação foi aquecida até 50°C, e água (80 mL) foi adicionada gota a gota, seguida pela remoção da fonte de calor externa. Após a mistura de reação ter resfriado até 38°C e se tornar turva, cristais de semente de polimorfo de Forma A foram adicionados. Uma suspensão espessa gradualmente se formou quando a mistura se resfriou até cerca de 34°C. A pasta foi então
15 resfriada externamente até 20°C. Os sólidos foram coletados por filtragem, lavados com metanol/água gelada (2:1 por volume) e secos sob vácuo a 50°C para fornecer 264 g de polimorfo de Forma A do Composto 1 como um sólido branco (m.p. 125 a 128°C).

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 3

20 PREPARAÇÃO ORIGINAL DE POLIMORFO B A PARTIR DE POLIMORFO A

Um método politérmico foi utilizado para medir a solubilidade e largura de zona metaestável (MSZW) de polimorfo de Forma A. Um Reator Controlado de Laboratório LARA™ com um sonda de turvação foi utilizado para detectar o desaparecimento de sólidos durante as rodadas de dissolução e o
25 início de cristalização durante experimentos sucessivos de resfriamento. Uma quantidade conhecida de polimorfo de Forma A (7,2 g ou 5,4 g) foi carregada em um recipiente pré-resfriado contendo 250 mL de metanol/água (3:1 por volume). As suspensões foram continuamente mexidas a 400 rpm. Dois perfis

de aquecimento aquecendo de 5°C a 60°C e resfriando de 60°C a 5°C a 0,40 e 0,75°C/min foram aplicados. As mudanças de densidade ópticas detectadas por transmitância de luz foram utilizadas para rastrear a dissolução e cristalização do material durante este ciclo de temperatura. Os ajustes de
5 concentração foram efetuados ao variar a quantidade de polimorfo de Forma A adicionado a um volume fixo de solvente.

Os perfis de dissolução/cristalização (% de transmitância vs temperatura) foram obtidos nas duas concentrações (29 mg/mL e 21 mg/mL). Os perfis a partir da segunda rodada foram atípicos com relação ao sólido
10 original de polimorfo de Forma A. Os sólidos resultantes isolados por filtração a partir de ambos os experimentos exibiu padrões XRPD que não foram característicos de polimorfo de Forma A. Esta nova forma sólida do Composto 1 foi definido ainda por análise por raio-X de cristal único e Calorimetria Diferencial por Varredura e determinada por ser um novo polimorfo (Forma B).

15

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 4

PREPARAÇÃO DE POLIMORFO B DO COMPOSTO 1 A PARTIR DE POLIMORFO A

O polimorfo de Forma A do Composto 1 (210 g) foi combinada com metanol (1.5 L) em um frasco Morton equipado com agitação magnética e aquecida até 60°C. Água (150 mL) foi adicionada por 30 minutos enquanto a mistura foi
20 mantida em 55 a 60°C, e então cristais de semente de polimorfo de Forma B (10 g) foram adicionados à mistura. A temperatura foi mantida em 55°C por 20 minutos durante os quais a pasta afinou. A mistura foi transferida para um frasco Erlenmeyer e foi deixada para descansar a cerca de 45°C por 15 minutos. A pasta foi filtrada e o filtrado retornou ao frasco Morton. O sólido coletado foi lavado com 2 x 100 mL
25 metanol/água (4:1 por volume), e as lavagens foram retornadas ao frasco Morton. O sólido úmido foi seco em um forno a vácuo a 60°C. O filtrado e lavagens no frasco Morton foram reaquecidos até 55°C e polimorfo de Forma A (200 g) foi adicionado. O procedimento foi repetido com esta mistura e duas vezes mais com porções

adicionais de polimorfo de Forma A pra fornecer um total de 840 g de polimorfo de Forma B fundindo-se a 146 a 148°C.

EXEMPLO DE PREPARAÇÃO 5

PREPARAÇÃO DE POLIMORFO B DO COMPOSTO 1

5 A uma solução de 2-bromo-1-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazolil]etanona (obtida seguinte um procedimento similar ao Exemplo 12, Etapa E em Publicação de Patente PCT WO 08/013925) (12 g, 40 mmol) em metanol (45 mL) foi adicionada 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidinacarbotoamida (obtida após o procedimento em Exemplo 8, Etapa C em

10 Publicação de Patente PCT WO 08/013925) (14 g, 42 mmol) e a mistura de reação foi magneticamente mexida em temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi aquecida até 55°C por 30 minutos e mantida em tal temperatura por mais 30 minutos. Metanol (45 mL) foi adicionado, seguido por uma solução aquosa de acetato de sódio (3,5 g em 8 mL). A mistura resfriou até 50°C, e

15 água (6.5 mL) foi adicionada gota a gota. Quando a massa de reação se tornou enevoadada, cristais de semente de polimorfo de Forma B foram adicionados, e a mistura foi deixada para resfriar até 47°C, em cuja temperatura a cristalização começou a ocorrer. Água adicional (18,5 mL) foi adicionada, e a mistura deixada para resfriar até temperatura ambiente e então até 10°C com resfriamento externo

20 (banho de gelo). A pasta foi filtrada e os sólidos foram lavados com 50% metanol/água (2 x 10 mL). Após o sólido ter sido seco a ar por 2 horas, o ponto de fusão foi determinado (140 a 145°C). A ampla faixa de fusão sugeriu a presença de algum polimorfo de Forma A, então o sólido foi induzido em reformação de pasta em 3:1 metanol/água (120 mL) e mexido em temperatura ambiente de um dia para

25 o outro. O sólido foi então coletado por filtragem, lavado com 50% metanol/água (2 x 10 mL) e seco em ar por 1 hora e em um forno a vácuo a 50°C por 18 horas. O sólido branco resultante (20 g) apresentou um ponto de fusão acentuado (143 a 145°C) consistente com polimorfo de Forma B.

EXEMPLO DE CARACTERIZAÇÃO 1

EXPERIMENTOS DE DIFRAÇÃO DE RAIO-X DE PÓ

A difração de raio-X de pó foi utilizada para identificar as fases cristalizadas de ambas as Formas A e B de polimorfo do Composto

5 1. Para caracterizar polimorfo de Formas A e B, dados foram obtidos com um Philips X'PERT Modelo 3040 difractômetro de pó automatizado. Amostras em temperatura ambiente foram processadas em um modo de batelada com um alterador multiposição de amostra Modelo PW 1775 ou Modelo PW 3065. O difractômetro foi equipado com uma fenda variável

10 automática, um detector de estado sólido X'Celerator, e um filtro de níquel. A radiação foi Cu (K α), 45 kV, 40 mA. As amostras foram pós agrupados em um suporte de amostra de alumínio. Os dados foram coletados em ângulos 2 θ a partir de 2 a 60 graus ao utilizar uma varredura contínua com um tamanho de etapa equivalente de 0,03 graus e um tempo de contagem

15 de 2,0 segundos por etapa. O software MDI/Jade foi utilizado com o banco de dados do Comitê Internacional para Dados de Difração para identificação de fase e comparação de padrões de difração das amostras com tais materiais de referência.

TABELA 1

20

RAIO-X 2 θ MAXIMA PARA POLIMORFO A DO COMPOSTO 1

<u>2θ</u>	<u>2θ</u>	<u>2θ</u>	<u>2θ</u>	<u>2θ</u>	<u>2θ</u>	<u>2θ</u>
4,595	17,563	22,116	29,924	35,937	43,67	51,904
8,773	18,104	22,684	30,388	36,409	43,974	52,962
9,145	18,366	22,93	30,841	37,348	44,624	54,268
10,293	18,69	23,621	31,306	37,691	45,533	54,3447
13,321	18,996	24,326	31,692	39,028	46,661	55,353
13,701	19,329	25,852	32,109	39,771	47,5	56,401
14,685	19,81	26,792	32,565	40,441	48,63	56,938
15,515	20,118	27,412	33,302	41,083	49,556	58,087
15,99	20,717	28,087	34,131	41,66	49,834	583,507
17,086	21,194	28,583	34,53	41,887	50,646	59,265
17,353	21,615	29,331	35,246	42,609	51,198	

TABELA 2**RAIO-X 2 θ MÁXIMA PARA POLIMORFO B DO COMPOSTO 1**

<u>2θ</u>	<u>2θ</u>	<u>2θ</u>	<u>2θ</u>	<u>2θ</u>	<u>2θ</u>	<u>2θ</u>
9,594	19,208	25,807	32,145	38,355	47,204	55,279
1301	19,508	26,208	32,756	39,081	47,776	56,395
14,081	20,204	26,947	33,513	40,615	48,547	57,101
14,489	20,883	27,413	33,825	41,416	48,95	58,479
14,902	21,79	27,814	34,388	41,932	49,669	58,931
15,931	22,718	28,255	35,201	42,515	50,814	
16,1	23,328	29,127	35,389	43,308	51,403	
16,998	24,1836	29,318	36,264	43,853	52,479	
17,503	24,422	29,891	36,728	44,416	53,151	
18,123	25,224	30,651	37,039	46,234	54,347	
18,87	25,469	31,492	37,469	46,564	54,903	

EXEMPLO DE CARACTERIZAÇÃO 2**DIFRAÇÃO DE RAIO-X DE CRISTAL ÚNICO**

5 Uma agulha incolor de polimorfo de Forma A do Composto 1 que tem dimensões aproximadas de 0,56 x 0,13 x 0,04 mm foi montada em uma fibra de vidro em orientação aleatória. A examinação preliminar e coleta de dados foram realizadas com radiação Mo K α (λ = 0,71073 Å) em um difractômetro Nonius KappaCCD equipado com um monocromador de feixe

10 incidental de cristal de grafite. Os refinamentos foram realizados em um computador estação de trabalho ao executar o programa SHELX97 em um sistema operacional LINUX. As constantes de célula e uma matriz de orientação para coleta de dados foram obtidas a partir de refinamento de

15 menos quadrados ao utilizar os ângulos de configuração de 16278 reflexões na faixa 2° < θ < 27°. A mosaicidade refinada a partir de Denzo/Scalepack é de 0,68° indicando qualidade de cristal moderada. O grupo espacial foi determinado pelo programa XPREP. Não houve ausências sistemáticas, e o grupo espacial foi determinado por ser P -1 (n° 2). Os dados foram coletados até um valor 2 θ máximo de 54,9°, a uma temperatura de 150 $\pm$ 1K.

20 Os parâmetros de célula triclínica e volume calculado foram

determinados por ser: $a = 6,2489(2) \text{ \AA}$, $b = 10,0340(5) \text{ \AA}$, $c = 19,2458(10) \text{ \AA}$, $\alpha = 83,1638(18)^\circ$, $\beta = 88,2845(19)^\circ$, $\gamma = 85,174(3)^\circ$, $V = 1193.67(9) \text{ \AA}^3$. O peso molecular do Composto 1 é de $539,53 \text{ g mol}^{-1}$. Com $Z = 1$, a densidade resultante foi calculada por ser $1,501 \text{ g cm}^{-3}$. O grupo espacial foi determinado por ser $P - 1$ ($n^\circ 2$). A estrutura de cristal de Forma A adota um grupo espacial centrossimétrico, apesar da presença de um centro quiral em C22. O grupo espacial não-quiral ocorre porque a Forma A cristaliza como um racemato com camadas alternadas de R e S configurações moleculares absolutas. O Composto 1 adota uma única conformação nesta forma de polimorfo. Os dados de raio-X de cristal único são listados nas Tabelas 3 e 4. As coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros equivalentes de deslocamento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) são listados e $U(\text{eq})$ é definido como um terço do traço do tensor U_{ij} ortogonalizado. Os desvios padrão estimados são mostrado em parêntesis.

TABELA 315 **COORDENADAS ATÔMICAS E SEUS DESVIOS PADRÃO ESTIMADOS PARA POLIMORFO DE****FORMA A**

Átomo	x	y	z	U(eq)
S15	0,08617(10)	0,07506(6)	0,09057(3)	0,02888(19)
F1	0,6509(2)	0,12563(19)	-0,47798(9)	0,0562(6)
F2	0,5325(3)	0,33158(18)	-0,50243(9)	0,0545(6)
F3	0,3923(3)	0,17644(19)	-0,54884(8)	0,0505(6)
F25	-1,1151(2)	0,24418(15)	0,31793(8)	0,0404(5)
F29	-0,4850(2)	0,46381(15)	0,26681(8)	0,0358(4)
O7	0,4288(3)	0,13635(17)	-0,22611(9)	0,0327(5)
O21	-0,7571(3)	0,38682(18)	0,16391(9)	0,0309(5)
NI	0,1681(3)	0,2291(2)	-0,33351(10)	0,0251(6)
N2	0,3275(3)	0,2679(2)	-0,37866(10)	0,0280(6)
N8	0,3129(3)	0,2991(2)	-0,15860(10)	0,0248(5)
N18	-0,1609(3)	0,29174(19)	0,06342(10)	0,0235(5)
N20	-0,5695(3)	0,3651(2)	0,12246(10)	0,0263(6)
C3	0,3141(4)	0,1919(3)	-0,43008(13)	0,0269(7)
C4	0,1495(4)	0,1056(3)	-0,41880(14)	0,0312(8)

<u>Átomo</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	<u>z</u>	<u>U(eq)</u>
C5	0,0568(4)	0,1321(2)	-0,35583(13)	0,0270(7)
C6	0,1402(4)	0,2931(3)	-0,27018(13)	0,0266(7)
C7	0,3078(4)	0,2355(2)	-0,21600(12)	0,0235(6)
C9	0,1545(4)	0,4054(3)	-0,13909(14)	0,0262(7)
C10	0,0191(4)	0,3496(3)	-0,07777(13)	0,0229(7)
C11	0,1587(4)	0,2908(3)	-0,01565(13)	0,0234(7)
C12	0,3373(4)	0,1893(3)	-0,03802(14)	0,0273(7)
C13	0,4610(4)	0,2492(3)	-0,10195(14)	0,0282(8)
C14	0,0194(4)	0,2315(2)	0,04337(12)	0,0232(7)
C16	-0,1423(4)	0,0948(3)	0,14017(13)	0,0261(7)
C17	-0,2532(4)	0,2142(2)	0,11896(12)	0,0228(6)
C19	-0,4565(4)	0,2613(2)	0,15104(12)	0,0230(6)
C22	-0,7599(4)	0,2817(3)	0,22422(13)	0,0257(7)
C23	-0,5472(4)	0,1960(3)	0,21839(14)	0,0266(7)
C24	-0,7990(4)	0,3514(2)	0,28886(12)	0,0239(6)
C25	-0,9766(4)	0,3342(2)	0,33245(13)	0,0273(7)
C26	-1,0239(4)	0,4035(3)	0,38979(14)	0,0350(8)
C27	-0,8830(5)	0,4950(3)	0,40448(14)	0,0355(8)
C28	-0,6995(5)	0,5157(3)	0,36317(14)	0,0334(8)
C29	-0,6646(4)	0,4439(3)	0,30746(13)	0,0271(7)
C31	0,4699(4)	0,2064(3)	-0,48928(14)	0,0347(8)
C51	-0,1311(5)	0,0752(3)	-0,31645(17)	0,0377(9)

TABELA 4**COORDENADAS DE HIDROGÊNIO E SEUS DESVIOS PADRÃO ESTIMADOS PARA****POLIMORFO DE FORMA A**

<u>Átomo</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	<u>z</u>	<u>U(eq)</u>
H4	0,106(4)	0,044(3)	-0,4467(14)	0,038(8)
H11	0,232(4)	0,363(3)	-0,0003(13)	0,028(7)
H16	-0,185(4)	0,029(2)	0,1774(13)	0,024(6)
H22	-0,883(4)	0,227(2)	0,2185(12)	0,024(6)
H26	-1,159(4)	0,391(3)	0,4176(14)	0,039(8)
H27	-0,914(4)	0,543(3)	0,4446(15)	0,043(8)

Átomo	x	y	z	U(eq)
H28	-0,601(4)	0,573(3)	0,3733(15)	0,044(9)
H62	-0,004(4)	0,280(2)	-0,2527(12)	0,025(6)
H71	0,149(4)	0,389(3)	-0,2825(12)	0,024(6)
H91	0,236(4)	0,479(3)	-0,1279(13)	0,035(7)
H92	0,066(4)	0,440(2)	-0,1789(13)	0,027(7)
H101	-0,087(4)	0,419(3)	-0,0644(13)	0,030(7)
H102	-0,066(4)	0,279(2)	-0,0938(12)	0,020(6)
H121	0,442(4)	0,164(2)	0,0000(13)	0,027(7)
H122	0,274(4)	0,108(3)	-0,0494(13)	0,030(7)
H131	0,535(4)	0,331(3)	-0,0894(14)	0,037(7)
H132	0,566(3)	0,184(2)	-0,1181(11)	0,013(5)
H231	-0,451(4)	0,201(2)	0,2570(13)	0,025(7)
H232	-0,570(4)	0,098(3)	0,2172(13)	0,031(7)
H51A	-0,098(5)	0,037(3)	-0,2691(17)	0,051(9)
H51B	-0,245(5)	0,143(3)	-0,3110(15)	0,054(9)
H51C	-0,179(5)	0,005(3)	-0,3431(17)	0,059(10)

EXEMPLO DE CARACTERIZAÇÃO 3

EXPERIMENTES DE CALORIMETRIA DIFERENCIAL POR VARREDURA

A calorimetria diferencial por varredura foi realizada em um Calorímetro Diferencial por Varredura Q2000 de Análise Térmica. Uma amostra (2.3 mg) foi colocada em uma panela de DSC de alumínio. A célula de amostra foi aquecida sob uma purga de nitrogênio a 10°C/minuto. O metal índio foi utilizado como padrão de calibração.

A curva de DSC para o polimorfo de Forma A do Composto **1** foi observada por exibir uma endoterma acentuada, confirmada como a fusão por microscopia eletrônica, com uma temperatura inicial em 120°C (máximo de sinal em 127°C). O calor de fusão foi determinado em 63 J/g.

A curva de DSC para polimorfo de Forma B do Composto **1** foi observada por exibir uma endoterma acentuada, confirmado como a fusão por

microscopia eletrônica, com uma temperatura inicial em 144°C (máximo de sinal em 148°C). O calor de fusão foi determinado em 82 J/g.

EXEMPLO DE CARACTERIZAÇÃO 4

EXPERIMENTOS DE ESTABILIDADE PARA FORMAS SÓLIDAS DO COMPOSTO 1

5 A estabilidade física de polimorfo de Forma A foi definida. Amostras de Forma A mantidas em 40, 60, e 80°C por 4 dias permaneceram inalteradas por XRPD. Amostras de Forma A exposta a 53, 75, e 85% de umidade relativa em temperatura ambiente (10 dias) também permaneceram inalteradas, como determinado por XRPD.

10 A estabilidade física de polimorfo de Forma B foi definida. Amostras de Forma B mantidas a 40°C e 25°C por 4 dias permaneceram inalteradas por XRPD. Amostras de Forma B exposta a 85% de umidade relativa em temperatura ambiente (10 dias) também permaneceram inalteradas, as determinada por XRPD.

 A estabilidade física do material amorfo foi definida. Amostras amorfas
15 do Composto 1 expostas a temperaturas (60, 80 e 100°C) e umidades (75 e 85% de umidade relativa) elevadas por 10 a 12 dias permaneceram inalteradas por XRPD. Isto indica que o sólido amorfo é fisicamente estável nestas condições.

EXEMPLO DE CARACTERIZAÇÃO 5

DIFRAÇÃO DE RAIO-X DE CRISTAL ÚNICO POR POLIMORFO DE FORMA B

20 Uma placa retangular de polimorfo de Forma B do Composto 1 que tem dimensões aproximadas de 0,20 x 0,09 x 0,02 mm foi montado em uma fibra de vidro em orientação aleatória. A examinação preliminar e coleta de dados foram realizadas com radiação Mo K_{α} ($\lambda = 0.71073$ Å) em um difractômetro Bruker Apex-II CCD equipado com um monocromador de feixe incidental de cristal de grafite. Os
25 refinamentos foram realizados em um computador de estação de trabalho ao executar o programa SHELX97 em um sistema operacional LINUX. As constantes de célula e uma matriz de orientação por coleta de dados foram obtidas a partir de refinamento de menos quadrados ao utilizar os ângulos de configuração de 16001

reflexões na faixa de $1,63^\circ < \theta < 24,15^\circ$. Os dados foram integrados ao utilizar o programa SAINT. O grupo espacial foi determinado pelo programa XPREP. O grupo espacial foi determinado por ser Pbc_a (n° 2) baseado nas ausências sistemáticas. Os dados foram coletados até um valor de 2θ máximo de $48,30^\circ$, a uma

5 temperatura de $173 \pm 1\text{K}$.

Os parâmetros de célula ortorrômbica e volume calculado foram determinador por ser: $a = 13,434(3)\text{ \AA}$, $b = 14,661(3)\text{ \AA}$, $c = 24,237(5)\text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 4773,5(17)\text{ \AA}^3$. O peso molecular do Composto **1** é de $539,53\text{ g mol}^{-1}$. Com $Z = 8$ a densidade resultante foi calculada por ser $1,501\text{ g cm}^{-3}$. O grupo

10 espacial foi determinado por ser Pbc_a. A estrutura de cristal de polimorfo de Forma B adota um grupo espacial central consistente por um racemato. Uma extremidade da molécula é desordenada. O Composto **1** adota duas diferentes conformações neste polimorfo (uma conformação em 71% de abundância e outra em 29% de abundância). Os dados de raio-X de cristal único são listados nas Tabelas 5 e 6.

15 Note que os átomos são numerados diferentemente do que para polimorfo de Forma A (por exemplo, o centro quiral onde o anel de isoxazolina se une ao anel de difluorofenil é C18 em Forma B e C22 em Forma A). As coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros equivalentes de deslocamento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) são listados e $U(\text{eq})$ é definido como um terço do traço do tensor de U_{ij} ortogonalizado. Os

20 desvios padrão estimados são mostrado em parêntesis.

TABELA 5

COORDENADAS ATÔMICAS E SEUS DESVIOS PADRÃO ESTIMADOS PARA POLIMORFO DE

FORMA B

<u>Átomo</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	<u>z</u>	<u>U(eq)</u>
S(1)	4497(1)	1123(1)	3429(1)	45(1)
O(1)	4707(3)	5575(3)	4272(2)	52(1)
F(1)	6512(3)	8851(2)	5106(2)	68(1)
N(1)	6152(3)	6775(3)	4036(2)	34(1)

Átomo	x	y	z	U(eq)
C(1)	5888(4)	8118(4)	4318(2)	36(2)
F(2)	6022(3)	9684(2)	4436(1)	64(1)
N(2)	6265(3)	7323(3)	4485(2)	34(1)
C(2)	5540(4)	8080(4)	3775(2)	37(1)
F(3)	4960(3)	8975(2)	4944(2)	71(1)
N(3)	5673(3)	4324(3)	4220(2)	40(1)
C(3)	5711(4)	7204(4)	3604(2)	36(1)
N(4)	6402(3)	1167(3)	3370(2)	37(1)
C(4)	5840(5)	8899(4)	4695(3)	47(2)
N(5)	7714(4)	-85(3)	2816(2)	57(2)
C(5)	5497(5)	6720(4)	3078(2)	53(2)
C(6)	6429(4)	5818(3)	4073(2)	39(2)
C(7)	5518(4)	5224(4)	4200(2)	36(1)
C(8)	6633(4)	3874(4)	4154(2)	44(2)
C(9)	6529(4)	3061(3)	3759(2)	38(2)
C(10)	5748(4)	2392(3)	3965(2)	33(1)
C(11)	4759(4)	2905(4)	4046(2)	41(2)
C(12)	4898(4)	3719(4)	4427(2)	42(2)
C(13)	5651(4)	1587(3)	3591(2)	34(1)
C(14)	6073(4)	443(4)	3044(2)	39(2)
C(15)	5070(4)	328(4)	3032(2)	40(2)
C(16)	6758(4)	-148(5)	2759(2)	55(2)
O(2)	8210(3)	-832(3)	2529(2)	31(1)
C(17)	6468(5)	-985(5)	2423(3)	41(2)
C(18)	7448(5)	-1473(5)	2325(3)	35(2)
C(19)	7691(6)	-1711(6)	1742(3)	27(2)
C(20)	7695(6)	-1087(5)	1315(3)	32(2)
C(21)	7878(8)	-1279(8)	777(5)	54(3)
C(22)	8032(7)	-2083(8)	631(4)	56(3)
C(23)	8080(8)	-2831(8)	992(4)	46(3)
C(24)	7899(6)	-2598(7)	1563(3)	37(2)

Átomo	x	y	z	U(eq)
F(4)	7507(3)	-199(3)	1453(2)	50(2)
F(5)	7894(3)	-3249(3)	1975(2)	55(2)
O(2')	8096(9)	-369(10)	2270(6)	51(4)
C(17)	6361(10)	-510(12)	2161(7)	25(5)
C(18')	7349(12)	-517(12)	1837(7)	48(6)
C(19')	7621(15)	-1409(10)	1565(6)	29(6)
C(20')	7696(15)	-2233(12)	1832(7)	37(6)
C(21')	7952(15)	-3081(13)	1631(9)	39(6)
C(22')	8094(15)	-3067(12)	1146(8)	24(6)
C(23')	8102(12)	-2381(10)	746(7)	8(4)
C(24')	7820(20)	-1482(13)	992(8)	69(10)
F(4')	7558(10)	-2236(10)	2390(5)	79(5)
F(5')	7714(10)	-679(10)	714(5)	77(5)

TABELA 6

COORDENADAS DE HIDROGÊNIO PARA POLIMORFO DE FORMA B

Átomo	x	y	z	U(eq)
H(2A)	5252	8550	3573	45
H(5A)	6109	6499	2922	80
H(5B)	5185	7132	2824	80
H(5C)	5061	6214	3149	80
H(6A)	6922	5740	4361	47
H(6B)	6724	5625	3727	47
H(8A)	6870	3664	4509	53
H(8B)	7114	4304	4007	53
H(9A)	6343	3280	3396	46
H(9B)	7165	2752	3727	46
H(10A)	5964	2169	4327	39
H(11A)	4514	3113	3691	49
H(11B)	4268	2494	4202	49
H(12A)	4276	4052	4456	50
H(12B)	5077	3506	4793	50
H(15A)	4742	-124	2833	49
H(17A)	6010	-1369	2627	49
H(17B)	6161	-810	2077	49

Átomo	x	y	z	U(eq)
H(18A)	7466	-2028	2550	42
H(21A)	7889	-812	517	65
H(22A)	8121	-2195	256	67
H(23A)	8216	-3422	875	55
H(17C)	6071	-1114	2186	29
H(17D)	5881	-94	1999	29
H(18B)	7363	-19	1568	58
H(21B)	8006	-3601	1848	47
H(22B)	8230	-3641	1002	29
H(23B)	8260	-2472	377	9

EXEMPLO DE CARACTERIZAÇÃO 6

EXPERIMENTOS DE ESTABILIDADE RELATIVA PARA POLIMORFO DE FORMA A E FORMA B

A estabilidade relativa das formas polimórficas A e B do Composto 1 foi definida com Calorimetria Diferencial por Varredura e um experimento de interconversão competitiva. As transições de fase de sólidos podem ser termodinamicamente reversíveis ou irreversíveis. Os polimorfos cristalinos que se transformam reversivelmente em uma temperatura de transição específica (T_{tr}) são chamados de polimorfos enantiotrópicos. Se os polimorfos cristalinos não são interconversíveis, o sistema é monotrópico (ou seja, um polimorfo é termodinamicamente estável relativo ao outro por toda a faixa de temperatura até a fusão). A relação entre formas pode ser determinada pela aplicação da regra de calor de suão (Burger, A.; Ramberger, R. Mikrochim. Acta [WeinJ, 1979 II, 259 a 271). A regra diz que se a maior forma de fusão tem o menor calor de fusão, então as duas formas são enantiotrópicas. Do contrário, elas são monotrópicas. Baseado nesta regra, os dados de DSC (medidos no Exemplo de Caracterização 3) mostram que o polimorfo de Forma A (mp - 120°C, $\Delta H_f = 64$ J/g) e polimorfo de Forma B (mp ~ 144°C, $\Delta H_f = 82$ J/g) são monotropicamente relacionados. Mais especificamente, o polimorfo de Forma B é a mais forma estável ao longo da faixa de temperatura até fusão.

Para corroborar esta conclusão, um experimento de

interconversão competitiva entre polimorfo de Formas A e B foi realizada em etanol em temperatura ambiente. Quantidades iguais de Formas A e B foram adicionadas a etanol saturado e a suspensão foi continuamente mexida por 4 dias. Os sólidos foram recuperados por filtração a vácuo e identificados como polimorfo de Forma B por XRPD. Isto indica que polimorfo de Forma B é mais estável do que o polimorfo de Forma A sob estas condições, consistentes com a previsão a partir dos dados de DSC para polimorfo de Formas A e B.

EXEMPLO DE CARACTERIZAÇÃO 7

EXPERIMENTO DE CALORIMETRIA DIFERENCIAL POR VARREDURA MODULADA

A Calorimetria Diferencial por Varredura Modulada foi realizada em um Calorímetro Diferencial por Varredura TA Instruments 2920 equipado com um sistema de resfriamento refrigerado (RCS). O Composto 1 (4,4 mg) foi colocado em um panela de alumínio de DSC. As medições de temperatura e capacidade de calor foram calibradas ao utilizar metal índio e safira como padrões de calibração, respectivamente. A temperatura de transição de vidro foi determinada por ser cerca de 68°C a partir da meia-altura/inflexão da mudança de etapa no fluxo reversível de calor versus curva de temperatura.

FORMULAÇÃO/UTILIDADE

Uma forma sólida do Composto 1 geralmente será utilizada como um ingrediente ativo de fungicida em uma composição, ou seja, formulação, com pelo menos um componente adicional selecionado a partir do grupo que consiste em surfactantes, diluentes sólidos e veículos líquidos (ou seja, fluidos líquidos que veiculam os ingredientes ativos e possivelmente outros ingredientes; também chamados diluentes líquidos). Os ingredientes de formulação ou de composição são selecionados por ser consistentes com as propriedades físicas do ingrediente ativo, modo de aplicação e fatores ambientais como tipo de solo, umidade e temperatura.

Formulações úteis de ingredientes ativos de fungicida geralmente

incluem ambas as composições líquidas e sólidas. As composições líquidas incluem soluções (por exemplo, concentrados emulsificáveis), emulsões (incluindo microemulsões), dispersões e suspensões, e combinações destas formas (por exemplo, suspo-emulsões). O termo "suspensão" particularmente se refere a uma dispersão de particulados que foi estabilizada por adição de um aditivo químico para minimizar ou interromper sedimentação do ingrediente ativo. Em uma dispersão ou suspensão de particulados (por exemplo, concentrado de suspensão aquosa e formulações de dispersão de óleo), um veículo líquido forma uma fase líquida contínua no qual os particulados (por exemplo, de uma forma sólida do Composto 1) são dispersos ou suspensos. Em uma composição que combina uma suspensão ou dispersão de particulados com uma emulsão contendo um segundo líquido (imiscível) (por exemplo, uma formulação de suspo-emulsão), um veículo líquido forma uma fase líquida contínua na qual não apenas os particulados são suspensos, mas também gotículas (ou seja, fase líquida não-contínua) do segundo líquido são emulsificadas.

As dispersões e suspensões podem ser aquosas (ou seja, contendo majoritariamente água como o veículo líquido) ou não-aquosas (ou seja, que compreendem compostos orgânicos imiscíveis em água, normalmente referidos como "óleo", como o veículo líquido) de acordo com a natureza do veículo líquido que forma a fase líquida contínua. Os tipos gerais de composições líquidas aquosas incluem concentrados solúveis, concentrados de suspensão, suspensões de cápsula, emulsões concentradas, microemulsões e suspo-emulsões. Logo, em suspo-emulsões o veículo líquido que forma a fase líquida contínua é aquoso (ou seja, contém água como seu principal constituinte) e um componente líquido imiscível em água é emulsificado no veículo líquido aquoso. Os tipos gerais de composições líquidas não-aquosas incluem concentrados emulsificáveis,

concentrados microemulsificáveis, concentrados dispersíveis e dispersões de óleo. Os concentrados de suspensão contêm particulados dispersos em uma fase líquida contínua e existem como dispersões de particulado em adição à água. Suspo-emulsões e dispersões de óleo formam dispersões e emulsões de particulados que coexistem em adição à água, em que um ou mais destas fases pode conter ingrediente ativo. (Nas composições presentes, as dispersões de particulado compreendem uma forma sólida do Composto 1.)

Os tipos gerais de composições sólidas incluem poeiras, pós, grânulos, pelotas, perolados, pastilhas, tabletes, filmes preenchidos (incluindo revestimentos de semente) e similares, que podem ser dispersíveis em água ("molhável") ou solúveis em água. Os filmes e revestimentos formados a partir de líquidos formadores de filme são particularmente úteis para tratamento de semente, em adição às aplicações tanto em tipos de formulação líquido e quanto sólida em geral. Os ingredientes ativos podem ser encapsulados (incluindo microencapsulados) e formados ainda em uma suspensão líquida ou dispersão ou em uma formulação sólida, para proteger o ingrediente ativo ou controlar ou retardar a liberação do ingrediente ativo em aplicação ao alvo. De forma alternativa, toda a formulação, incluindo o ingrediente ativo, pode ser encapsulada (ou "sobrerrevestida"). O encapsulamento também pode controlar ou retardar a liberação do ingrediente ativo. As composições de alta força podem ser preparadas e utilizadas como intermediários para uso subsequente ao preparar formulações líquidas e sólidas de baixa força.

Embora as formas sólidas do Composto 1 de acordo com a presente invenção podem ser utilizadas para preparar soluções líquidas, concentrados emulsificáveis e emulsões ao combinar com um solvente que dissolve as formas sólidas, as formas sólidas podem apenas reter sua identidade em composições

formuladas contendo o Composto 1 como um sólido (por exemplo, partículas). As composições fungicidas da presente invenção em que a composição compreende pelo menos uma forma sólida do Composto 1 logo inclui composições líquidas contendo Composto 1 as um sólido (por exemplo, dispersões, suspensões, suspo-emulsões) e composições sólidas do Composto 1.

Embora ambos o polimorfo de Forma A e a forma sólida amorfa do Composto 1 podem ser utilizados para preparar composições fungicidas da presente invenção, o polimorfo de Forma B é particularmente útil por que forma composições fungicidas, especialmente composições líquidas, que têm excelente estabilidade física assim como química. Embora ambos o polimorfo de Forma A e a forma sólida amorfa do Composto 1 sejam relativamente estáveis quando isolados e mantidas próximos à temperatura ambiente, eles são ainda assim termodinamicamente instáveis relativos ao polimorfo de Forma B. Portanto, eles são inerentemente suscetíveis à conversão para o Polimorfo de Forma B. Contato com solventes geralmente promove conversão de formas de cristal. Portanto, as composições líquidas que compreendem polimorfo de Forma A ou a forma sólida amorfa do Composto 1 são particularmente vulneráveis a recristalização espontânea para o Polimorfo de Forma B. Devido à nucleação mínima e crescimento lento, os cristais de polimorfo de Forma B formados serão relativamente poucos, mas grandes. Isto pode resultar tanto eficácia biológica diminuída quanto em deposição aumentada do ingrediente ativo, porque alta atividade biológica e suspensibilidade dependem de tamanho de partícula pequena de ingrediente ativo sólido disperso em composições líquidas. Ao utilizar o polimorfo de Forma B para preparar composições fungicidas remove o risco de recristalização posterior nas composições. Desta forma, digna de nota é uma composição de fungicida desta invenção que compreende polimorfo de Forma B.

Embora qualquer forma do Composto 1 pode ser utilizada para preparar composições líquidas em que o Composto 1 é completamente dissolvido (por exemplo, soluções, concentrados emulsificáveis), o polimorfo de Forma B é vantajosamente utilizado para desenvolver receitas de formulação para estes tipos de composições líquidas. Consistente com seu alto ponto de fusão, o polimorfo de Forma B é geralmente menos solúvel do que o polimorfo de Forma A e a forma sólida amorfa do Composto 1. Portanto, os tipos e quantidades de solventes definidos como suficientes para dissolver completamente o polimorfo de Forma B fornecerá receitas para formulações estáveis, enquanto que os tipos e quantidades de solventes definidos como suficientes para dissolver completamente o polimorfo de Forma A ou a forma sólida amorfa do Composto 1 pode resultar em cristalização posterior de polimorfo de Forma B a partir da composição. Depois que os tipos e quantidades de solventes foram determinados como suficientes para solubilidade de polimorfo de Forma B, qualquer forma do Composto 1 pode ser então utilizada para produzir a composição. Outras formas do Composto 1 podem ser produzidas com menos custo do que o polimorfo de Forma B, e logo preferível por produzir as composições nas quais o Composto 1 é dissolvido.

As formulações líquidas e sólidas que compreendem pelo menos uma forma sólida do Composto 1 conterão tipicamente quantidades efetivas de ingrediente ativo, diluente sólido ou veículo líquido, e surfactante dentro das seguintes faixas aproximadas, que adicionam até 100 por cento por peso. As faixas gerais de quantidades de ingrediente ativo (ou seja, uma forma sólida do Composto 1 e opcionalmente outros ingredientes ativos), diluente e componentes surfactantes na presente composição que compreende pelo menos uma forma sólida do Composto 1 são como a seguir:

<u>Percentual de Peso</u>			
	<u>Ingrediente ativo</u>	<u>Diluyente</u>	<u>Surfactante</u>
Grânulos dispersíveis em água, tabletes e pós	0,001 a 90	0 a 99,999	0 a 25
Dispersões de óleo, suspensões aquosas	1 a 60	40 a 99	0 a 50
Poeiras	1 a 25	70 a 99	0 a 5
Grânulos e péletes	0,001 a 95	5 a 99,999	0 a 20
Composições de alta resistência	90 a 99	0 a 10	0 a 10

Os diluentes sólidos incluem, por exemplo, argilas tradicionais e organicamente modificadas como bentonita, montmorilonita, atapulgita e caulim, gipsita, celulose, dióxido de titânio, óxido de zinco, amido, dextrina, açúcares (por exemplo, lactose, sacarose), sílica, talco, mica, terra de diatomácea, ureia, carbonato de cálcio, carbonato e bicarbonato de sódio, e sulfato de sódio. Os diluentes sólidos típicos são descritos em Watkins et al., *Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers*, 2ª Edição, Dorland Books, Caldwell, New Jersey.

Os veículos líquidos para formulação de ingredientes ativos agrícolas são geralmente líquidos em temperatura ambiente (por exemplo, 20°C). Os veículos líquidos incluem "aquoso" (ou seja, água opcionalmente contendo compostos solúveis em água dissolvidos) e "imiscível em água" (por exemplo, compostos orgânicos contendo líquidos imiscíveis em água e, no máximo, uma quantidade de água insignificante (por exemplo, não mais do que cerca de 5% por peso)).

O termo "veículo líquido aquoso" como utilizado nesta invenção particularmente se refere a um veículo líquido que compreende água como o componente principal (ou seja, pelo menos 50% por peso). Em adição à água, um veículo líquido aquoso pode conter compostos solúveis em água

dissolvidos, incluindo solventes miscíveis em água como *N*-alquilpirrolidonas (por exemplo, *N*-metilpirrolidinona), mono- e di-éteres alquil de glicóis e poliglicóis (por exemplo, éteres monometil de mono-, di- e tri-propileno glicol), etileno glicol, trietileno glicol, propileno glicol, dipropileno glicol, polipropileno glicol, carbonato de propileno, glicerina, álcoois, que podem ser lineares, ramificados, saturado ou insaturado (por exemplo, metanol, etanol, *n*-propanol, álcool isopropílico) e sulfóxido de dimetila.

O termo "veículo líquido imiscível em água" como utilizado nesta invenção particularmente se refere a um veículo líquido que compreende um ou mais compostos orgânicos imiscíveis em água em uma quantidade total de pelo menos cerca de 50%, mais tipicamente pelo menos cerca de 60%, 70%, 80%, 90% ou 95% do veículo por peso. Neste contexto, composto orgânico se refere a moléculas contendo carbono assim como outros átomos. Um ou mais compostos orgânicos imiscíveis em água que formam veículos líquidos imiscíveis em água pela presente invenção são tipicamente solúveis em água até uma extensão de menos de cerca de 0,1%, ou menos de cerca de 0,01%, ou menos de cerca de 0,001% por peso a 20°C. Assim, compostos orgânicos líquidos imiscíveis em água são descritos como "óleos". Exemplos de compostos orgânicos imiscíveis em água adequados como veículos líquidos imiscíveis em água por composições da presente invenção incluem, mas não estão limitados a: óleos minerais, também conhecidos como vaselina líquida, parafina líquida, óleo de parafina, parafinas normais, isoparafinas e óleo parafínicos, formados por uma mistura de cadeia longa, hidrocarbonetos líquidos obtidos a partir de petróleo. Óleos minerais estão comercialmente disponíveis junto a múltiplas fontes, como um óleo mineral puro ou mesclas de óleo mineral com emulsificantes, por exemplo, Isopar® H (Deutsche Exxon Chemicals) ou Suremix® (DuPont, USA).

E também úteis como compostos orgânicos imiscíveis em água

adequados, como veículos líquidos imiscíveis em água para composições da presente invenção são óleos de origem vegetal e animal. Estes óleos são geralmente obtidos ao espremer ou extração de solvente de semente de planta (por exemplo, óleos de oliva, rícino, linhaça, gergelim, milho (maís), amendoim, girassol, semente de uva, açafrão, semente de algodão, soja, canola, coco e 5 palmiste) e o fracionamento de gorduras de origem animal (por exemplo, gordura bovina, gordura suína, banha, óleo de fígado de bacalhau, óleo de peixe). Estes óleos compreendem em sua maioria glicerídeos de ácido graxo, ou seja, ésteres de glicerol de ácidos graxos saturados e insaturados (tipicamente C_6-C_{22}) Ácidos graxos alquilados (por exemplo, metilado, etilado, 10 butilado) obtidos por transesterificação de ésteres de glicerol de origem vegetal e animal, incluindo produtos de grau superior que foram purificados ainda mais por destilação, são comercialmente disponíveis e também úteis como veículos líquidos imiscíveis em água pelas presentes composições. Os ésteres de ácido 15 graxo de alcanóis C_1-C_4 (ou seja, ácidos graxos esterificados com alcanóis C_1-C_4 em vez de glicerol) têm baixas viscosidades do que óleos de semente. As porções de ácido graxo destes ésteres tipicamente consistem de uma porção química de carboxilato ligada à cadeia de hidrocarboneto, que pode ser ramificada ou não-ramificada. A última é mais típica de ésteres de origem 20 vegetal ou animal. Dignos de nota particular são os ésteres de ácido graxo que são ácidos graxos esterificados com alcanóis C_1-C_2 (ésteres alquil inferiores de ésteres graxos) por razões incluindo propriedades físicas favoráveis, disponibilidade comercial e custo. Os ésteres de alcanóis de ácido graxo em uma composição da presente invenção também podem ser derivados de uma 25 mistura de álcoois (por exemplo, metanol e etanol).

A cadeia de hidrocarboneto de ésteres de ácido graxo comercialmente disponível pode ser saturada ou insaturada, com o grau de insaturação tipicamente não sendo maior do que 1 ou 2 ligações duplas

carbono-carbono. Os ésteres de ácido graxo formados a partir de ácidos graxos contendo tanto números pares e ímpares de carbono na cadeia de hidrocarboneto são úteis nas composições da presente invenção. Embora as composições da presente invenção possam incluir cadeias curtas de ésteres de ácido graxo (C_4-C_6), misturas com ésteres de ácidos graxos de cadeia mais longa ($C_{10}-C_{22}$) são preferidas e úteis em controlar a polaridade e volatilidade da composição, a solubilidade do ingrediente ativo no veículo líquido imiscível em água e a solubilidade do veículo líquido imiscível em água e outros veículos líquidos aquosos da presente invenção (por exemplo, a fase líquida contínua de um suspo-emulsão). Dignos de nota são ácidos graxos obtidos a partir de fontes naturais, contendo tipicamente um número par de carbono átomos ($C_{10}-C_{22}$) e ésteres de alcanóis destes ácidos graxos por razões de disponibilidade comercial e custo. Os ésteres de ácido graxo ($C_{10}-C_{22}$) com um número par de carbono átomos incluem: ácido erúico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oléico, ácido linoléico e ácido linolênico.

As composições de ácido graxo de comercialmente disponíveis obtidas a partir de fontes naturais (por exemplo, óleos de semente) consistem tipicamente de ácidos graxos que têm uma faixa de comprimentos de cadeia e diferentes graus de insaturação. Estas misturas podem ser úteis nas composições da presente invenção sem precisar primeiro separar os ésteres de ácido graxo. Digna de nota é uma composição líquida da invenção em que o veículo líquido compreende ésteres metil de ácido graxo derivados de óleos de semente de girassol, soja, algodão ou linhaça ou canola, e particularmente canola (por exemplo, canolato de metila) ou soja (por exemplo, sojato de metila).

Os ésteres de alcanóis de ácido graxo e métodos para sua preparação são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, "biodiesel"

tipicamente compreende ésteres de ácido graxo de etanol ou mais comumente metanol. Duas vias principais utilizadas para preparar ésteres de alcanóis de ácido graxo são transesterificação iniciando com outro éster de ácido graxo (amiúde um éster de ocorrência natural com glicerol) e esterificação direta
5 iniciando com o ácido graxo. Uma variedade de métodos é conhecida para estas vias. Por exemplo, esterificação direta pode ser consumada ao colocar em contato um ácido graxo com um álcool na presença de um catalisador forte de ácido como ácido sulfúrico. A transesterificação pode ser consumada ao colocar em contato um éster de ácido graxo iniciador com o álcool na
10 presença de um catalisador forte de ácido como ácido sulfúrico, mas mais comumente uma base forte como hidróxido de sódio.

E também úteis como veículos líquidos imiscíveis em água por composições líquidas da presente invenção são ésteres alcoxilados de ácido graxo, incluindo glicerídeos alcoxilados de ácido graxo. Além da utilidade como
15 veículos líquidos, ésteres alcoxilados de ácido graxo também são úteis como surfactantes e pode auto-emulsificar. Triglicerídeos polialcoxilados (também conhecidos como triglicerídeos alcoxilados, glicerídeos alcoxilados de ácido graxo, e glicerídeos polialcoxilados de ácido graxo) são amiúde referidos como surfactantes "semi-naturais", pois eles são geralmente efetuados a partir de
20 alcoxilação (por exemplo, etoxilação ou propoxilação) de ésteres de glicerol de ácido graxo (ou seja, ésteres de ácido graxo de glicerol) de origem natural como óleos vegetais (muitos dos quais também são referidos como óleos de semente). A alcoxilação se refere à inserção de unidades de oxietileno que têm a fórmula " $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{-}$ ", que pode ser opcionalmente substituída com alquila,
25 (ou seja, unidades alcoxil) em moléculas de éster. Os termos mais específicos "etoxilação" e "propoxilação" se referem, respectivamente, à inserção de unidades de oxietileno (ou seja, oxietileno substituído de metil) e unidades de oxipropileno. Os triglicerídeos polialcoxilados logo são geralmente

reconhecidos por compreender unidades de oxietileno, opcionalmente substituídas de alquila, interpostas entre a espinha glicerol e os substituintes de éster derivados de ácido graxo. Mais especificamente, triglicerídeos polietoxilados compreendem unidades insubstituídas de oxietileno. Em uma molécula de triglicerídeo polialcoxilado, cadeias de unidades de oxietileno 5 opcionalmente substituídas de alquila são interpostas entre a espinha de glicerol e um ou mais dos três substituintes de éster derivado de ácido graxo. Os triglicerídeos polialcoxilados contêm tipicamente a partir de cerca de 3 a cerca de 100, mais tipicamente a partir de cerca de 5 a cerca de 50 e mais tipicamente ainda a partir de cerca de 10 a cerca de 30, unidades derivadas a 10 partir de um ou mais óxidos de alquilenos como óxido de etileno ou óxido de propileno. De forma típica, as unidades são derivadas a partir de óxido de etileno, óxido de propileno ou combinações do mesmo, e mais tipicamente ainda as unidades são derivadas a partir de óxido de etileno.

15 Em um método, ésteres de glicerol de ácido graxo (por exemplo, óleos vegetais) são polietoxilados em um processo envolvendo tipicamente aquecimento com uma quantidade catalítica de um hidróxido de metal alcali ou alcóxido, opcionalmente uma quantidade catalítica de um álcool (por exemplo, glicerol), e uma quantidade de óxido de etileno dependendo da extensão de 20 etoxilação desejada. Estas condições aparentemente etoxilam porções químicas de álcool baseadas em glicerol com óxido de etileno para formar espécies etoxiladas (tipicamente que compreende múltiplas unidades derivadas de óxido de etileno em uma cadeia), que condensam na extremidade terminal da cadeia derivada de óxido de etileno com porções químicas carboxílicas para 25 formar ligações de éster (por exemplo, a transesterificação catalisada por base), liberando com isso mais porções químicas de álcool baseadas em glicerol, que são então etoxiladas e condensadas com porções químicas carboxílicas para formar ésteres. A etoxilação continua até que o montante de

óxido de etileno adicionado é consumido. Sob estas condições, grupos hidroxila em cadeias alquila ou alquenila de um ácido carboxílico (por exemplo, ácido ricinoléico em óleo de rícino) também podem ser etoxilados. A preparação de ésteres etoxilados de ácido graxo (incluindo triglicerídeos polietoxilados) por este método é descrita em Patente GB 1.050.497 e Patente U.S. 6.103.770. Embora este método seja útil para preparar o componente de triglicerídeo polialcoxilado para a presente composição, a alcoxilação de ésteres graxos ao utilizar hidróxidos de metal ou alcóxidos pode levar a uma porção significativa dos ésteres graxos iniciadores não-alcoxilados, como é relatado por Cox e Werasooriya, *Journal of the American Oil Chemists' Society* 1997, 74(1), 847 a 859. Além disso, dependendo das condições de reação, quantidades significativas de impurezas de ácido graxo alcoxilado (também conhecido como alcoxilado de ácido graxo) podem se formar.

Em uma realização da presente composição, a quantidade de triglicerídeos não-modificados (por exemplo, não-alcoxilados) é minimizada. Para esta realização, o componente de triglicerídeo polialcoxilado no veículo líquido é preparado por processos que minimizam triglicerídeos não-modificado residuais. Um processo de etoxilação que minimiza triglicerídeos não-modificado residuais envolve aquecer ésteres de glicerol de ácido graxo (ou seja, triglicerídeos) com óxido de etileno na presença de um catalisador heterogêneo de hidrotalcita calcinado ou hidrofobicizado (por exemplo, modificado por ácido graxo) como descrito na Patente U.S. 5.292.910 e Publicação de Patente PCT WO 90/13533, particularmente na presença de um co-catalisador (por exemplo, hidróxido de lítio, sais de metal alcalino terroso, sais de estanho) como descrito na Patente U.S. 6.008.392. A etoxilação ao utilizar um catalisador heterogêneo de hidrotalcita calcinado ou hidrofobicizado também minimiza a formação de impurezas alcoxiladas (por exemplo, etoxilado) de ácido graxo. Cox e Werasooriya, *Journal of the American Oil*

Chemists' Society 1997, 74(1), 847 a 859 descreve outro processo de etoxilação que minimiza triglicerídeos não-modificados residuais por uso de um alcóxietoxilado catalisador de cálcio e de alumínio preparado como descrito na Patente U.S. 4,775.653.

5 Em cada um dos processos de alcoxilação descritos acima, ésteres de glicerol de ácido graxo podem ser propoxilados ao substituir óxido de propileno por todo ou parte do óxido de etileno em procedimentos de alcoxilação. Além disso, ésteres de glicerol de ácido graxo podem ser alcóxilados ao utilizar outros óxidos de alquilenos (por exemplo, óxido de
10 butileno).

Exemplos de compostos orgânicos adicionais que são úteis como veículos líquidos na composição da presente invenção incluem: hidrocarbonetos aromáticos, alifáticos desaromatizados, alquilbenzenos, alquilnaftalenos, cetonas (por exemplo, ciclohexanona, 2-heptanona, isoforona
15 e 4-hidroxi-4-metil-2-pentanona), ésteres (por exemplo, acetato de isoamila, acetato de hexila, acetato de heptila, acetato octila, acetato de nonila, acetato de tridecila e acetato de isobonrila, incluindo ésteres de glicerol (por exemplo, triacetato de glicerol) e ésteres como ésteres de lactato alquilados, ésteres dibásicos e γ -butirolactona), álcoois, que podem ser lineares, ramificados,
20 saturados ou insaturados, (por exemplo, *n*-hexanol, 2-etilhexanol, *n*-octanol, decanol, álcool isodecílico, isooctadecanol, álcool cetílico, álcool laurílico, álcool tridecílico, álcool oleílico, ciclohexanol, álcool tetrahidrofurfurílico, álcool diacetona e álcool benzílico) e limoneno. Veículos líquidos adicionais são descritos em Marsden, *Solvents Guide*, 2ª Edição, Interscience, New York,
25 1950.

Como já mencionado, composições de suspo-emulsão compreendem uma fase líquida contínua formada por um veículo líquido aquoso na qual particulados (por exemplo, de uma forma sólida de Compostos

1) são dispersos ou suspensos, e além disso um componente líquido imiscível em água é emulsificado no veículo aquoso. O termo "componente líquido imiscível em água" como utilizado nesta invenção particularmente se refere a um líquido imiscível em água que compreende um ou mais compostos orgânicos imiscíveis em água em uma quantidade total de pelo menos cerca de 50%, mais tipicamente pelo menos cerca de 60%, 70%, 80%, 90% ou 95% do veículo por peso. Um ou mais compostos orgânicos imiscíveis em água que forma o componente líquido imiscível em água pela presente invenção (por exemplo, formulações de suspo-emulsão) são tipicamente solúveis em água até uma extensão de menos de cerca de 1%, ou menos de cerca de 0,1%, ou menos de cerca de 0,01% por peso a 20°C. Componentes líquidos imiscíveis em água particularmente úteis para as composições de suspo-emulsão da presente invenção são os que compreendem pelo menos uma substância selecionada do grupo que consiste em ésteres de glicerol de ácidos graxos (por exemplo, óleos de origem vegetal e animal), ésteres alquila inferiores de ácidos graxos (alternativamente nomeados de ésteres de ácido graxo de alcanóis inferiores) e óleos minerais. Estes compostos orgânicos imiscíveis em água (substâncias) já foram descritos na descrição acima de veículos líquidos imiscíveis em água.

As composições sólidas e líquidas da presente invenção amiúde incluem um ou mais surfactantes. "Surfactante" é uma abreviação para agente ativo de superfície, que reflete a tendência de absorver em superfícies e meios internos. As moléculas surfactantes consistem tipicamente de pelo menos duas partes, uma que é solúvel em um solvente específico, ou mistura de solventes (liofílico), e um que é insolúvel (liofóbico). Quando água é o solvente, as porções insolúveis em água e solúveis em água do surfactante são referidas como as porções hidrofóbicas e hidrofílicas, respectivamente. A porção hidrofóbica ou não-polar é geralmente óleo ou solúvel em solvente. A porção

polar, ou grupo "principal", tipicamente confere um grau de solubilidade em água ao surfactante, e pode ser iônica ou não-iônica. O tamanho relativo dos grupos hidrofóbicos e hidrofílicos, em grande parte, determina as propriedades ativas de superfície do surfactante.

- 5 Considerando o tipo e número de grupos funcionais disponíveis para formar a porção hidrofílica de uma molécula surfactante, os surfactantes são amiúde classificados como sendo não-iônicos, aniônicos ou catiônicos. Os surfactantes não-iônicos têm um grupo ou grupos funcionais polares que não ionizam em contato com água. Os surfactantes não-iônicos úteis para as
- 10 presentes composições incluem, mas não estão limitadas a: álcoois lineares e ramificados, alquilfenóis, ácidos graxos, glicóis, aminas ou outros compostos e os produtos resultantes de sua alcoilação (por exemplo, etoxilações, propoxilação), incluindo produtos baseados em natural e álcoois sintéticos, e misturas dos mesmos; alquilpolissacarídeos; etoxilados de amina,
- 15 alcanolamidas e alcanolamidas etoxiladas; triglicerídeos alcoxilados (por exemplo, óleos de soja, rícino e canola etoxilados); alquilfenóis alcoxilados (por exemplo, etoxilados octilfenóis, etoxilados nonilfenóis, etoxilados dinonilfenóis e etoxilados dodecilfenóis preparados a partir dos fenóis e óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno ou misturas dos mesmos); enxerto aleatório
- 20 polimérico e polímeros de bloco preparados a partir de óxido de etileno ou óxido de propileno e polímeros de bloco reversos em que os blocos terminais são preparados a partir de óxido de propileno; acrílico, copolímeros de enxerto de acrilato/metacrilato e acrílico/estireno, opcionalmente contendo polioxietileno ou polioxipropileno; ácido graxo e/ou óleos etoxilados (por exemplo, ésteres
- 25 metil etoxilados); tristirilfenóis etoxilados, (por exemplo, aqueles preparados a partir de óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno ou misturas dos mesmos); ésteres de ácido graxo, ésteres de glicerol, derivados baseados em lanolina, ésteres de sorbitan e sorbitol e seus alcoxilados correspondentes (por

exemplo, ésteres de ácido graxo de sorbitan polietoxilados, ésteres de ácido graxo de sorbitol polietoxilados e ésteres de glicerol de ácido graxo polietoxilados e outros derivados de sorbitan como ésteres de sorbitan); copolímeros de bloco de óxido de polialquileno; copolímeros de polietilenoglicol; resinas de peg (polietilenoglicol) de alcido, polímeros de enxerto ou polímeros tipo pente e tipo estrela; copolímeros de enxerto de metilmetacrilato; metacrilatos de butila e isobutila; acrilato de etileno; etileno/anidrido malêico; copolímeros de acetato de vinil etileno e similares; polietilenoglicóis (pegs); ésteres de ácido graxo de polietilenoglicol; surfactantes baseados em silicone; e derivados de açúcar como ésteres de sacarose, poliglicosídeos de alquila em que o número de unidades de glicose, (ou outras unidades de açúcar) referido como grau de polimerização (D. P.), pode variar a partir de 1 a 3 e as unidades de alquila podem variar a partir de C₆ a C₁₄ (ver Pure and Applied Chemistry 72, 1255 a 1264), e polissacarídeos de alquila.

Os surfactantes não-iônicos amiúde envolvem alcoxilação como etoxilação ou propoxilação. Como é bem conhecido na técnica, os termos "etoxilação" e "propoxilação" se referem ao processo que resulta na formação ou anexação de cadeias que compreendem uma ou mais unidades de oxietileno (-OCH₂CH₂-) ou oxipropileno (-OCH₂CH₂CH₂-) formadas por reação de etileno ou óxido de propileno com grupos hidroxila presentes na química alvo resultando em sua esterificação, por exemplo, conversão de alquilfenol em etoxilado de alquilfenol. Se mais de uma unidade de oxietileno está geralmente presente em cada molécula de surfactante, "polioxietileno" pode ser incluído no nome do surfactante, ou alternativamente um número de POE (polioxietileno) pode ser incluído no nome para indicar o número médio de unidades de oxietileno por molécula.

Os surfactantes aniônicos são moléculas ativas de superfície nas

quais o grupo hidrofílico conectado à porção lipofílica das moléculas forma um íon negativo (ou seja, ânion) quando colocada em solução aquosa. Grupos hidrofílicos portadores de carga comumente encontrados em surfactantes aniônicos incluem: carboxilatos, sulfatos, sulfonatos e fosfatos.

- 5 Os surfactantes aniônicos úteis incluem, mas não estão limitados a: ácidos sulfônicos, sulfatos e sulfonatos (por exemplo, ácidos sulfônicos de alquilarila e seus sais), sulfonatos de alquilbenzeno e seus derivados, sulfatos de éter estiril fenol e sulfonatos de óleos e ácidos graxos, derivados de sulfonato de difenila, lignina e derivados de lignina como ligninossulfonatos,
- 10 sulfonatos de olefina, sulfato de éter de estiril fenol, sulfatos e sulfonatos de óleos e ácidos graxos, sulfatos e sulfonatos de alquilfenóis etoxilados, sulfatos de álcoois, sulfatos de álcoois etoxilados, sulfonatos de aminas e amidas como *N,N*-alquiltauratos; álcool carboxilado ou etoxilados de alquilfenol, alquilfenóis etoxilados, álcoois, álcoois etoxilados, álcool carboxilado ou etoxilados de
- 15 alquilfenol; derivados de sulfonato de difenila; lignina e derivados de lignina como ligninossulfonatos; ácidos maléico ou succínico ou seus anidridos; sulfonatos de olefina; ésteres de fosfato (por exemplo, ésteres de fosfato de alcóxilados de álcool, ésteres de fosfato de alcóxilados de alquilfenol e surfactantes poliméricos de fosfato como copolímeros aleatórios, copolímeros
- 20 de bloco); etoxilados de estiril fenol; surfactantes baseados em proteína; derivados sarcosina; sulfato de éter de estiril fenol; sulfonatos de benzeno, cumeno, tolueno, xileno, e dodecil e tridecilbenzenos; sulfonatos de naftalenos condensados; sulfonatos de naftaleno e naftaleno de alquila; sulfonatos de petróleo fracionado; sulfosuccinamatos; e sulfossuccinatos e seus derivados
- 25 como sais de sulfosuccinato de dialquila.

Um surfactante catiônico é uma molécula ativa de superfície na qual o grupo hidrofílico conectado à porção lipofílica da molécula forma um íon positivo (ou seja, cátion) quando colocada em solução aquosa.

Surfactantes catiônicos úteis incluem, mas não estão limitados a: amidas e amidas etoxiladas; aminas como *N*-alquil propanodiaminas, tripropilenotriaminas e dipropilenotetraminas, e aminas etoxiladas, diaminas etoxiladas e aminas propoxiladas (preparadas a partir das aminas e óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno ou misturas dos mesmos); sais de amina como acetatos de amina e sais de diamina; sais de amônio quaternário como sais quaternários, sais quaternários etoxilados e sais diquaternários; e óxidos de amina como óxidos de alquildimetilamina e óxidos de bis-(2-hidroxietyl)-alquilamina.

Os surfactantes não-iônicos, aniônicos e catiônicos e seus usos recomendados são descritos em um variedade de referências publicadas incluindo *McCutcheon's Emulsifiers and Detergents*, edições anuais Americana e Internacional publicadas pela Divisão McCutcheon, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; Sisely and Wood, *Encyclopedia of Surface Active Agents*, Chemical Publ. Co., Inc., New York, 1964; e A. S. Davidson e B. Milwidsky, *Synthetic Detergents*, Sétima Edição, John Wiley and Sons, New York, 1987.

Os surfactantes são amiúde classificados as agentes umectantes ou dispersantes. De forma alternativa, dependendo do uso pretendido, os surfactantes também são classificados por uma medida do balanço entre seus grupos polares e não-polares, por um valor conhecido como o balanço hidrófilo-lipófilo (HLB).

Quando adicionado à água ou a um líquido aquoso, os surfactantes que substancialmente reduziram a tensão superficial do líquido são tipicamente referidos como agentes umectantes, mesmo também podendo funcionar como dispersantes. Os surfactantes que têm uma afinidade mínima em tensão superficial, mas efetivamente particulados dispersos são tipicamente categorizados como dispersantes. Os dispersantes podem reduzir a tendência

de as partículas sólidas se unirem na presente composição antes de diluição ou após diluição com água. A união de partículas pode resultar em floculação (ou seja, partículas unidas frouxamente) ou coagulação (ou seja, partículas aglomeradas irreversivelmente). Os dispersantes, também chamados de
5 agentes de dispersão ou componente de dispersão, pode reduzir as forças de atração entre as partículas muito próximas. Na presente descrição e reivindicações, a habilidade de dispersar particulados em uma fase líquida contínua é chamada de "uma propriedade dispersante". Um componente surfactante (por exemplo, em composições formuladas) que compreende como
10 um constituinte pelo menos um dispersante ou outro surfactante que tem uma propriedade dispersante em adição a outras propriedades surfactantes é um componente surfactante que tem uma propriedade dispersante.

Uma vasta variedade de dispersantes é conhecida na técnica de formulação, incluindo aqueles descritos em *McCutcheon's Detergents e*
15 *Emulsifiers Annual*, Allured Publ. Corp., Ridgewood, New Jersey, assim como Sisely e Wood, *Enciclopedia of Surface Active Agents*, Chemical Publ. Co., Inc., New York, 1964. Exemplos de dispersantes incluem ligninossulfonatos, condensados de formaldeído de naftalenossulfonatos ou alquilnaftalenossulfonatos (por exemplo, MORWET D425),
20 metilnaftalenossulfonatos condensados (por exemplo, SUPRAGIL MNS/90), produtos de condensação aniônica de alquilfenol, formaldeído e opcionalmente sulfito de sódio, sais de ácidos policarboxílicos (por exemplo, ácidos poliacrílicos), ésteres de fosfato de etoxilados de tristirilfenol (por exemplo, SOPROPHOR 3D33), alcoxilados de álcoois (por exemplo, SYNPERONIC
25 A11), polímeros de bloco de polioxietileno/polioxipropileno (por exemplo, copolímeros de séries PLURONIC F108, ATLOX 4912, ATLAS G-5000, SYNPERONIC PE), óxido de etileno óxido-propileno baseado copolímeros de enxerto de ácido policarboxílico como copolímeros com enxerto de metil

metacrilato (por exemplo, ATLOX 4913) e copolímeros de enxerto de ácido poli-12-hidroxiesteárico, por exemplo, com polietilenoglicol (por exemplo, ATLOX 4912), e resinas alquídicas de polietilenoglicol (por exemplo, ATLOX 4914). Os dispersantes poliméricos, como ATLOX 4912, ATLOX 4914 e o sal de amônio de um sulfato de éter estirilfenil etoxilado, também têm propriedades emulsificantes fracas permitindo-os que funcionem como estabilizantes de emulsão após um suspo-emulsão ser formada ao utilizar equipamento de alta-energia/misturador de alto cisalhamento.

Dignas de nota como classes químicas particularmente úteis de dispersantes para composições aquosas (por exemplo, concentrados de suspensão aquosa, suspo-emulsões) da presente invenção são álcoois alcoxilados, copolímeros com enxerto de metacrilato de metila, copolímeros de bloco baseado em ácido poli-12-hidroxiesteárico e polietilenoglicol, e copolímeros de bloco de óxido de polióxido de etileno-polipropileno. As resinas alquídicas de polietilenoglicol são de nota como dispersantes para composições não-aquosas, porque em adição a isso tem uma propriedade dispersante, elas também têm uma significativa propriedade emulsificante, que ajuda a emulsificar o veículo imiscível em água das composições após diluição com água (por exemplo, em um tanque de aspersão).

Em adição à sua habilidade de molhar superfícies e dispersar partículas, surfactantes também podem ser úteis como emulsificantes. Uma medida do balanço entre as porções polares e não-polares de um surfactante, dado por um montante chamado de balanço hidrófilo-lipófilo (HLB), foi descoberto por ser extremamente útil em selecionar surfactantes para uso como emulsificantes. O HLB é um montante empírico que é representado por uma escala em que os materiais menos hidrofílicos têm os menores números de HLB. HLB em crescimento corresponde a caráter hidrofílico crescente. A determinação de HLB é feita por várias técnicas e está disponível por muitas

fontes, incluindo literatura de produto do fornecedor de surfactante e textos padrão de surfactante. Os surfactantes com valores de HLB de aproximadamente < 6 são em sua maioria insolúveis em água e fornece dispersões instáveis em água; surfactantes com valores de HLB de aproximadamente 6 a 10 formam dispersões leitosas em água; surfactantes com valores de HLB de aproximadamente >10 são solúveis e fornecem soluções translúcidas ou claras em água.

Os surfactantes que são úteis como emulsificantes residem tipicamente na interface óleo-água com sua porção lipofílica imersa nas gotículas de líquido imiscível em água e sua porção hidrofílica penetrando nos arredores da fase aquosa, com isso causando redução de tensão superficial. Os emulsificantes (componente emulsificante) podem prevenir a coalescência de gotículas de líquido imiscível em água em água e logo ajudar a manter estáveis as dispersões de gotículas de líquido imiscível em água em fase aquosa, que são conhecidos como emulsões. Os emulsificantes são particularmente relevantes para composições líquidas da presente invenção que são suspo-emulsões ou concentrados de suspensão/dispersão que em diluição com água forma suspensões de partículas de uma forma sólida do Composto 1 e também uma emulsão de gotículas de líquido que compreende outros componentes (por exemplo, adjuvantes, outros ingredientes ativos). Na presente descrição e reivindicações, a habilidade de emulsificar um líquido em uma fase líquida contínua é chamado de "uma propriedade emulsificante". Um componente surfactante (por exemplo, em composições formuladas) que compreende como um constituinte pelo menos um emulsificante ou outro surfactante que tem uma propriedade emulsificante em adição a outras propriedades surfactantes é um componente surfactante que tem uma propriedade emulsificante.

Dignas de nota como classes químicas particularmente úteis de

emulsificantes por composições líquidas da presente invenção que compreendem um componente líquido imiscível em água emulsificado em um veículo aquoso (por exemplo, suspo-emulsões) são sulfonatos dodecilbenzeno de cálcio, sulfatos etoxilados de amina de sebo, surfactantes etoxilados não-
5 iônicos (por exemplo, óleo etoxilado de rícino e tristirilfenóis etoxilados), hexaésteres de ácido graxo de sorbitol etoxilado, óleo etoxilado de rícino e poliglicosídeos de alquila. Dignos de nota como classes de emulsificantes particularmente úteis por composições não-aquosas que emulsificam em diluição com água (por exemplo, em um tanque de aspersão) são sulfonato
10 dodecilbenzeno de cálcio e mesclas de sulfonato dodecilbenzeno de cálcio com sulfatos etoxilados de amina de sebo e surfactantes etoxilados não-iônicos (por exemplo, óleo etoxilado de rícino e tristirilfenóis etoxilados), poliglicosídeos de alquila, hexaésteres de ácido graxo de sorbitol etoxilado e ácido graxo triésteres de sorbitan. As resinas alquídicas de polietilenoglicol também são
15 dignas de nota como surfactantes por tais composições não-aquosas, porque em adição a ter uma propriedade dispersante, eles também têm significativas propriedades emulsificantes assim como utilidade como ajudantes de deposição.

E também úteis pelas presentes composições são surfactantes
20 que foram descobertos por ser úteis como antiespumantes e desespumantes. Dignos de nota particular como antiespumantes pelas composições da presente invenção são emulsões de polidimetilsiloxano em água.

As composições desta invenção também podem conter auxiliários e aditivos de formulação, conhecidos por aqueles versados na técnica como
25 ajudantes de formulação (alguns dos quais pode ser considerados por também funcionar como diluentes sólidos, diluentes líquidos ou surfactantes). Tais auxiliários e aditivos de formulação podem controlar: pH (tampões ou componente de tampão de pH), aparecimento de espuma durante processo

(antiespumantes, desespumantes ou componente antiespumante), sedimentação dos ingredientes ativos durante armazenamento (agentes de suspensão ou componente de agente de suspensão), viscosidade (espessantes ou agregadores de viscosidade), crescimento microbiano em recipiente (antimicrobianos ou componente biocida), congelamento de produto (anticongelantes ou componente anticongelante), cor (corantes e pigmentos), lavagem (formadores de filme ou adesivos), evaporação (retardadores de evaporação), e outros atributos de formulação. Exemplos de auxílios e aditivos de formulação incluem aqueles listados em *McCutcheon's Volume 2: Functional Materials*, edições anuais Internacional e Norte-Americana publicada por Divisão McCutcheon, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; e Publicação PCT WO 03/024222.

As composições líquidas da presente invenção particularmente se beneficiam por incluir um ou mais agentes de formulação descritos nesta invenção como "agentes de suspensão". Os agentes de suspensão incluem espessantes e agentes estruturantes. Os espessantes são aditivos líquidos ou sólidos orgânicos ou inorgânicos que aumentam a viscosidade das dispersões aquosas ou não-aquosas. Os agentes estruturantes conferem estrutura às dispersões aquosas ou não-aquosas. O aumento da viscosidade ou da estrutura da dispersão por sua vez "estabiliza" a formulação ao retardar, minimizar ou eliminar a sedimentação do ingrediente ativo e/ou reduzir a taxa e grau de separação de fase que ocorre durante armazenamento. Muitos agentes de suspensão aumentam ambas a viscosidade e a estrutura. Uma extensa lista de espessantes e suas aplicações pode ser encontrada em *McCutcheon's 2005, Volume 2: Functional Materials* publicado por MC Publishing Company.

Os agentes de suspensão podem ser adicionados para formulações por muitas razões, por exemplo, para afetar as propriedades de

fluidez e dispersante de uma formulação. Entretanto, as duas razões primárias para seu uso são para inibir a formação de sedimento e o desenvolvimento de uma quantidade indesejável de separação de fase, ambas as quais podem ser percebidas como um sinal de má qualidade. A sedimentação e separação de fase geralmente ocorrem em dispersões em que a viscosidade é muito baixa para efetivamente impedir a taxa de deposição do ingrediente ativo e/ou em que há interação antagonística ou insuficiente entre os particulados da dispersão (ou seja, ingrediente ativo e agentes estruturantes) para formar uma rede estabilizada e auto-apoiada de particulados. As composições de concentrado de suspensão (SC), suspo-emulsão (SE) e dispersão de óleo (OD) são desejavelmente estabilizadas até uma extensão em que não mais do que um traço de sedimento se forme no fundo do recipiente e não mais do que cerca de 5 por cento de separação de fase seja visível após 18 meses a dois anos de armazenamento. Entretanto, dependendo da natureza do sedimento e facilidade com o qual o SC, SE, ou OD pode ser reconstituído (por exemplo, algumas inversões do recipiente), os sedimentos de até diversos milímetros e separação de fase de até cerca de 20 por cento também pode ser considerada aceitável.

Os agentes de suspensão são tipicamente incluídos em composições de SC, SE e OD e muitos foram descobertos por ser efetivos em baixas concentrações. Por exemplo, polissacarídeos podem engrossar a fase aquosa contínua de uma composição SC ou SE quando adicionados em uma quantidade menor do que de 0,5%; quantidades menores do que cerca de 0,2% são típicas de produtos de qualidade comercial atualmente no mercado.

Os agentes de suspensão da classe de materiais conhecida como argilas, argilas organicamente modificadas, sílica e sílicas organicamente modificadas funcionam bem sozinhos ou em combinação com os outros componentes nas composições da presente invenção. Os termos "argila" e

"sílica" na presente invenção se referem a materiais de ocorrência natural compostos primariamente de minerais de grãos finos que exibem um ou ambas as características de (1) plasticidade quando molhados ou (2) solidificação quando secos e/ou aquecidos. Sem ligação com qualquer teoria particular, argilas, argilas organicamente modificadas, sílica e sílica organicamente modificada são creditadas por aumentar a viscosidade através de formação de uma estrutura de rede frouxa que compreende argilas dispersas, argilas organicamente modificadas, sílica e partículas de sílica organicamente modificada, que são mantidas juntas por ligação de hidrogênio e/ou forças eletrostáticas de faixa longa.

As argilas são amiúde classificadas como estando em um de três grupos primários: caulinita, montmorilonita-esmectita, e illita. A maioria das argilas "naturais" são misturas destes diferentes tipos, junto com outros minerais desgastados. Embora a composição de argilas possa variar, muitas de suas propriedades resultam de seu tamanho de partícula fina, por exemplo, absorvência, afixação ou adesividade uma vez molhada e seca, plasticidade quando molhada, a habilidade de formar suspensões coloidais quando dispersa em água, e a tendência de flocular em água de várias durezas, ou seja, teor de eletrólito. A ampla faixa de propriedades únicas torna-as úteis em ambos os tipos de formulação sólidos e líquidos.

As argilas bentonita, por exemplo, são esmectitas formadas primariamente a partir da alteração de cinza vulcânica. Elas se inflam em exposição à umidade e têm a habilidade de absorver água e outros materiais com que entram em contato. De forma similar, argilas atapulgita são aluminossilicatos cristalinos de magnésio hidratados de ocorrência natural atapulgita que produzem uma estrutura de cadeia tridimensional que fornece propriedades absorventes únicas, tornando-as úteis como diluentes, aglutinantes e absorventes em composições sólidas, por exemplo, pós

molháveis, grânulos dispersíveis em água, grânulos extrusados.

As argilas bentonitas são também prontamente dispersíveis em água, e têm a habilidade de formar suspensões coloidais quando dispersas em água e a tendência de flocular em água dependendo de sua dureza, ou seja, 5 teor de eletrólito. Estas propriedades tornam as argilas bentonitas úteis como agentes estruturantes em concentrados de suspensão aquosa, suspo-emulsões e também em dispersões de óleo, dependendo da polaridade do veículo líquido imiscível em água.

As argilas atapulgita são aluminossilicatos cristalinos de magnésio 10 hidratados de ocorrência natural que produzem uma estrutura de cadeia tridimensional que resulta em propriedades coloidais únicas em ambos os veículos aquosos e líquidos imiscíveis em água. Estas propriedades tornam as argilas atapulgita úteis como agentes estruturantes em concentrados de suspensão aquosa, suspo-emulsões e dispersões de óleo.

15 As argilas bentonita que foram "organicamente modificadas" ao reagir cátions orgânicos, como um amônio quaternário, com a superfície do sal de sódio da argila bentonita são também particularmente adequadas para uso em dispersões de óleo espessantes ao formar uma estrutura de rede de partículas de bentonita. A reação muda a natureza da superfície das partículas 20 de argila de hidrofílica para hidrofóbica (alternativamente descrita como oleofílica). Esta funcionalização da superfície das partículas de argila fornece a estas argilas a habilidade de conferir várias características reológicas para formulações baseadas em solvente ou baseadas em óleo aos quais são adicionadas.

25 As argilas particularmente úteis adequadas para uso nos concentrados de suspensão aquosa, composições de concentrado de suspensão de revestimento de semente, suspo-emulsões e dispersões de óleo da presente invenção incluem, mas não estão limitadas a: argilas atapulgita,

como Attagel® 40 (BASF Corp.) e Attagel® 50 (BASF Corp.).

As argilas particularmente úteis adequadas para uso nas composições de dispersão de óleo da presente invenção também incluem, mas não estão limitadas a: bentonitas organicamente modificadas, como Garamite®
5 1458 (Southern Clay Products, Inc.), Bentone® 760 (Southern Clay Products, Inc.), Claytone® 40 (Southern Clay Products, Inc.) e Tixogel® EZIOO (Southern Clay Products, Inc.).

A sílica é uma substância cristalina branca ou incolor que consiste em dióxido de silício (SiO_2), que é encontrado abundantemente como quartzo,
10 areia, sílex, ágata e muitos outros minerais, e utilizada em muitas indústrias para fabricar uma ampla variedade de materiais, especialmente vidro e concreto. As partículas de sílica têm tipicamente grupos silanol (Si-OH) livres em sua superfície, tornando-as hidrofílicas.

As composições de sílica comercialmente disponíveis são
15 fabricadas por precipitação, secagem por aspersão ou hidrólise por chama de alta temperatura (sílica defumada). A superfície e tamanho das partículas de sílica dependem do processo particular de fabricação. As variações de superfície e tamanho das partículas de sílica por sua vez alteram as propriedades e funcionalidade da sílica que interage com os veículos aquosos
20 e líquidos imiscíveis em água da presente invenção.

A sílica defumada tem propriedades mais adequadas para as composições da presente invenção. A sílica defumada é hidrofílica devido aos grupos silanol (Si-OH) livres na superfície de suas partículas. A sílica defumada também compreende agregados de partícula submícron com área de superfície
25 excedendo $100 \text{ m}^2/\text{g}$. O tamanho de partícula submícron, natureza da superfície e grande área de superfície de sílica defumada unida promove o desenvolvimento de uma estrutura de rede e um aumento concomitante na viscosidade das composições líquidas da presente invenção. Além disso, a

• natureza hidrofílica de sílica defumada foi descoberta por permanecer funcional mesmo em composições que compreendem veículos líquidos imiscíveis em água, por exemplo, dispersões de óleo, contanto que o veículo líquido imiscível em água tenha polaridade suficiente para induzir a formação de uma estrutura de rede frouxa e subsequente aumento em viscosidade. Tais estruturas de rede frouxas ocorrem como um resultado da habilidade de as partículas de sílica de interagirem através de ligação de hidrogênio e/ou forças eletrostáticas de faixa longa.

Enquanto sílica precipitada mais grossa ou seca por aspersão também podem ser utilizadas nas composições da presente invenção, melhores resultados podem ser alcançados com sílica defumada especialmente quando desaglomerada por trituração molhada ou outros meios de redução de tamanho ou trituração.

Outra vantagem de sílica defumada hidrofílica é que ela tem um pH levemente ácido, por exemplo pH 4 a 6 por Aerosil® 200 (Evonik Degussa, GmbH), o que ajuda a prevenir degradação química de fungicidas sensíveis a base e crescimento de cristal resultando a partir de um aumento inaceitável em solubilidade de fungicidas que podem ser formulados juntos com o Composto 1 e cuja solubilidade aumenta à medida que o pH da composição aumenta, por exemplo, cimoxanil.

Por estas razões, a sílica defumada é a forma preferida de sílica por uso na preparação da suspo-emulsão, concentrado de suspensão e em composições de dispersão de óleo da presente invenção. Uma sílica defumada particularmente útil para preparar as composições da presente invenção é Aerosil® 200 (Evonik Degussa, GmbH).

A sílica também pode ser tornada hidrofóbica ao retirar os grupos silanol livres na superfície de partícula com grupos hidrofóbicos, por exemplo, ao reagir-los com clorotrimetilsilano, ou 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano. Tais

tratamentos de superfície resultam em "sílicas organicamente modificadas" que são adequadas para uso em composições em que um veículo líquido imiscível em água fornece a fase líquida contínua da suspensão, por exemplo, composições de dispersão de óleo da presente invenção. Uma sílica
5 hidrofobicamente modificada particularmente útil para preparar as composições da presente invenção é Aerosil® R972 (Evonik Degussa, GmbH).

Para obter uma viscosidade e estrutura de rede da adequada para estabilizar as composições da presente invenção, o uso de um único agente de suspensão pode não ser suficiente, porque tanto um aumento em viscosidade
10 e estruturação da suspensão ou dispersão são desejados. Até certa extensão, este problema pode ser superado em formulações contendo um veículo líquido imiscível em água pela adição de 0,1 a cerca de 3% por peso de pelo menos um solvente prótico, como água, um C₁-C₁₂ alanol (cadeia reta ou ramificada) ou um glicol C₂-C₃, que "ativa" a superfície de uma sílica hidrofílica e com isso
15 fornece estrutura e viscosidade suficientes para estabilizar a composição. Sem se ligar a qualquer teoria particular, uma possível explicação para a ativação de uma sílica hidrofílica pela adição de um solvente prótico é que prótons de transferência de solventes próticos (H⁺) para os grupos de superfície de silanol (Si-OH) na sílica, que permite que as partículas de sílica desenvolvam uma
20 carga, que por sua vez estende a faixa de forças interativas entre partículas de sílica, com isso aumentando a viscosidade e extensão da interação partícula-partícula resultando em uma rede estruturada de partícula capaz de estabilizar a dispersão.

Digna de nota é uma composição líquida da presente invenção
25 que compreende sílica defumada e um solvente prótico selecionado a partir de água, metanol, etanol e etileno glicol. Entretanto, por razões de custo e segurança ambiental, em composições de dispersão de óleo em que um solvente prótico é adicionado, água é preferida.

Outros agentes de suspensão que podem ser utilizados sozinhos ou em combinação para aumentar viscosidade ou conferir estrutura incluem polímeros solúveis no veículo líquido. Os polissacarídeos de alto peso molecular são agentes de suspensão úteis em composições em que a água
5 forma o veículo líquido. Surfactantes, incluindo as composições líquidas da presente invenção para promover dispersão e/ou emulsificação, amiúde interagem cooperativamente com agentes de suspensão para reduzir a tendência à deposição de partículas de formas sólidas do Composto 1.

A forma sólida amorfa do Composto 1 pode ser incorporada em
10 composições sólidas (por vezes chamadas de "secas") da presente invenção ao primeiro dissolver o Composto 1 em um solvente, aplicar a solução a um veículo sólido, e então evaporar o solvente. As formas cristalinas do Composto 1 (por exemplo, polimorfo de Formas A e B), incluindo suas misturas com outros ingredientes ativos, são tipicamente incorporadas às composições
15 sólidas da presente invenção ao primeiro moer a forma sólida do Composto 1 na presença de um diluente líquido ou seco. As formulações são amiúde preparadas ao utilizar processos de trituração a seco, que produzem diâmetros médios de partícula na faixa de 2 a 10 μm . As formulações sólidas também podem ser preparadas ao utilizar processos de trituração com líquido seguido
20 por remoção do líquido, geralmente água, ao utilizar tecnologias como secagem por aspersão. As formulações sólidas também podem ser preparadas ao combinar trituração a seco com a incorporação de água e/ou outro(s) líquido(s) adequado(s) para formar uma pasta adequada para extrusão, granulação por chapa ou leito de fluido, ou outra técnica de aglomeração, em
25 que uma etapa de secagem é amiúde, mas não sempre exigida para alcançar a composição, tamanho, formato e propriedades físicas desejadas da formulação pretendida. Poeiras e pós podem ser preparados ao mesclar e geralmente moer (como com um fresadora de martelo ou fresadora de energia fluida). Os

grânulos e pelotas podem ser preparados ao aspergir o material ativo sobre veículos granulares pré-formados ou por técnicas de aglomeração. Para mais informações com relação a técnicas de aglomeração, ver Browning, "Agglomeration", *Chemical Engineering*, December 4, 1967, págs. 147 a 148, 5 *Perry's Chemical Engineer's Handbook*, 4ª Edição, McGraw-Hill, New York, 1963, páginas 8 a 57 e seguintes, e WO 91/13546. Com frequência, pastas aquosas também podem ser preparadas ao utilizar técnicas de concentrado de suspensão (ver, por exemplo, U.S. 3.060.084), então posteriormente processados por secagem por aspensão para formar a composição seca, por 10 exemplo, poeira molhável ou grânulos dispersíveis em água. As pelotas podem ser preparadas como descrito em U.S. 4.172.714. Os grânulos dispersíveis e solúveis em água podem ser preparados como ensinado em U.S. 4.144.050, U.S. 3.920.442 e DE 3.246.493. Os tabletes podem ser preparados como ensinado em U.S. 5.180.587, U.S. 5.232.701 e U.S. 5.208.030. Os filmes 15 podem ser preparados como ensinado em GB 2.095.558 e U.S. 3.299.566.

Os métodos para produzir suspensões e dispersões de partículas em líquidos são bem conhecidos e incluem trituração com bolas, trituração com esferas, trituração com areia, trituração coloide ou trituração a ar combinados com mescla de alta velocidade. A preparação das dispersões e suspensões de 20 partículas nas composições líquidas presentes (por exemplo, concentrados de suspensão aquosa, dispersões de óleo, suspo-emulsões) tipicamente envolvem primeiro produzir uma pasta de uma forma sólida do Composto 1 e um ou mais dos outros ingredientes de formulação. Para preparar formulações aquosas de concentrado de suspensão, todos os ingredientes diferentes do 25 ingrediente ativo (por exemplo, uma forma sólida do Composto 1) são tipicamente primeiro combinados com a água, e então o ingrediente ativo é adicionado para formar a pasta. A preparação de suspo-emulsões pode começar com a preparação da porção de concentrado de suspensão aquosa

da suspo-emulsão, e o componente líquido imiscível em água e emulsificante são adicionados após o tamanho desejado de partícula da forma sólida do Composto 1 ser alcançado por trituração. Dependendo do tamanho de partícula da forma sólida do Composto 1 e quaisquer outros ingredientes ativos, uma
5 etapa inicial de pré-trituração pode ser utilizada para reduzir as dimensões da partícula na pasta até menos de um milímetro antes de meio de trituração. Tais técnicas incluem etapas de trituração a seco e molhada, por exemplo, trituração coloide da pasta de particulado grosso antes de meio de trituração, ou trituração por martelo do ingrediente ativo e/ou mistura do ingrediente ativo
10 e um ou mais dos componentes de formulação, como sílica ou argila.

Assim que o tamanho médio alvo de partícula de pasta é decidido, o tamanho próprio de meio de trituração (por exemplo, vidro ou cerâmica) pode ser carregado à fresadora de meio e a taxa de fluidez através da fresadora de meio definida para otimizar a taxa de redução de tamanho de partícula. As
15 melhores práticas para trituração em meio de pastas são bem conhecidas na técnica. Para preparar formulações de concentrado de suspensão aquosa, a fresadora tipicamente contém meio de vidro ou cerâmica em uma faixa de tamanho de cerca de 0,8 a 1,0 mm. Se a funcionalidade do agente de suspensão degradar sob o alto cisalhamento que acompanha trituração em
20 meio, o agente de suspensão pode ser adicionado após ou em direção à extremidade da etapa de trituração em meio. Nas composições líquidas da presente invenção, uma forma sólida do Composto 1 é tipicamente reduzida a diâmetros médios de partícula de menos de $\sim 3\mu\text{m}$. O diâmetro médio de partícula é preferivelmente menor do que $\sim 2\mu\text{m}$ e mais preferivelmente menor
25 do que $\sim 1\mu\text{m}$ para fornecer a melhor disponibilidade biológica do ingrediente ativo. O diâmetro médio de partícula (ou seja, média) é a média de momento de volume, também conhecido como média de volume e a média de De Broucker. Os princípios de análise de tamanho de partícula são bem

conhecidos para aqueles versados na técnica; para um artigo técnico que fornece um sumário, ver A. Rawle, "Basic Principles of Particle Size Analysis" (documento MRK034 publicado por Malvern Instruments Ltd., Malvern, Worcestershire, UK).

5 Para a preparação de composições de suspo-emulsão, após a porção aquosa da composição ser triturada para fornecer o diâmetro médio de partícula desejado de ingrediente ativo (ou seja, uma forma sólida do Composto 1 opcionalmente misturado com outros ingredientes ativos sólidos), o líquido imiscível em água e componentes emulsificantes (geralmente pré-
10 mesclado) são tipicamente adicionados com agitação para completar a preparação da suspo-emulsão. As composições de suspo-emulsão podem ser preparadas sem incluir surfactantes considerados como primariamente emulsificantes ao incluir surfactantes poliméricos conhecidos por ser dispersantes e ao utilizar equipamento de mistura de alta energia/alto
15 cisalhamento.

 A forma sólida do Composto 1 em uma composição sólida ou líquida da presente invenção também pode estar presente em uma forma encapsulada ou microencapsulada para proteger o Composto 1 de um ingrediente de formulação incompatível ou para controlar ou retardamento de
20 liberação do Composto 1 após aplicação da composição.

 Para mais informações com relação à técnica de formulação, ver T. S. Woods, "The Formulator's Toolbox - Product Forms for Modern Agriculture" em *Pesticide Chemistry e Bioscience, The Food-Environment Challenge*, T. Brooks e T.R. Roberts, Editores, Procedimentos do 9º Congresso
25 Internacional em Química de Pesticida, The Royal Society de Chemistry, Cambridge, 1999, págs. 120 a 133. Ver também U.S. 3.235.361, Col. 6, linha 16 a Col. 7, linha 19 e Exemplos 1(MI; U.S. 3.309.192, Col. 5, linha 43 a Col. 7, linha 62 e Exemplos 8, 12, 15, 39, 41, 52, 53, 58, 132, 138 a 140, 162 a 164,

166, 167 e 169 a 182; U.S. 2.891.855, Col. 3, linha 66 a Col. 5, linha 17 e Exemplos 1 a 4; Klingman, *Weed Control as um Science*, John Wiley e Sons, Inc., New York, 1961, págs. 81 a 96; Hance et al, *Weed Control Handbook*, 8ª Edição, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989; e *Developments in formulation technology*, PJB Publications, Richmond, UK, 2000.

Os seguintes exemplos de formulação são apresentados para ilustrar mais, mas não limitar a descrição de qualquer maneira. Todas as porcentagens são dadas por peso e todas as formulações são preparadas ao utilizar técnicas convencionais. Sem elaboração posterior, acredita-se que a pessoa versada na técnica ao utilizar as descrições anteriores e referências pode utilizar a presente invenção em sua extensão mais completa.

EXEMPLO DE FORMULAÇÃO 1

Concentrado de Alta Força	
polimorfo de Forma B do Composto 1	75%
sílica precipitada aspergida a seco	24%
sílica fina amorfa sintética	1%

As composições de alta força são preparadas por mistura e trituração a seco para formar um intermediário para uso subsequente na preparação de formulações líquidas e sólidas de baixa força.

EXEMPLO DE FORMULAÇÃO 2

Poeiras	(a)	(b)
polimorfo de Forma A do Composto 1	5,0%	8,0%
talco	94,0%	2,0%
caulim	-	87%
silicoaluminato de sódio	1,0%	-
montmorilonita (calcinada)	-	3,0%

As poeiras prontas para uso são obtidas ao misturar a forma sólida do Composto 1 com o sólido veículo. As poeiras também podem ser preparadas por trituração a seco ao utilizar uma fresadora adequada,

dependendo da aplicação pretendida.

EXEMPLO DE FORMULAÇÃO 3

Pó molhável	(a)	(b)	(c)
polimorfo de Forma A do Composto 1	25,0%	60,0%	75,0%
sulfato lauril de sódio	2,5%	-	-
disobutilnaftalenosulfonato de sódio	-	-	5,0%
éter alquil polioxietileno	-	2,0%	-
éter polietilenoglicol octilfenol (7 a 8 mol etoxilados)	-	2,5%	-
sulfonato naftaleno de sódio	-	1,5%	-
éter polietilenoglicol dodecilfenol	-	-	2,0%
ligninossulfonato de sódio	5,0%	-	5,0%
sílica hidrofílica defumada	2,5%	-	-
argila caulinita	65,0%	34,0%	13,0%

A forma sólida do Composto 1 é extensivamente misturada com os ingredientes de formulação, e a mistura resultante é triturada a seco ao utilizar uma fresadora adequada (por exemplo, fresadora de martelo, fresadora de classificação a ar). Pós molháveis podem ser diluídos com água para fornecer suspensões de qualquer concentração desejado.

EXEMPLO DE FORMULAÇÃO 4

Grânulo	(a)	(b)
forma amorfa do Composto 1	5,0%	10,0%
sílica hidrofílica defumada	1,0%	-
grânulos de argila caulinita	94,0%	-
grânulos de atapulgita (matéria de baixa volatilidade, 0,71/0,30 mm; peneiras U.S.S. No. 25-50)	-	90,0%

O Composto 1 é dissolvido em cloreto de metileno, a solução é aspergida no sólido veículo, e o solvente é então evaporado a vácuo.

EXEMPLO DE FORMULAÇÃO 5

Grânulo Revestido	(a)	(b)
grânulos do Exemplo 4	97,0%	95,0%
polietilenoglicol (MW < 1000)	3,0%	5,0%

Os grânulos do Exemplo 4 são hidratados, e o polietilenoglicol é uniformemente aplicado enquanto os grânulos são misturados. Os grânulos revestidos livres de poeira são obtidos desta maneira.

EXEMPLO DE FORMULAÇÃO 6

Grânulo Dispersível em Água	(a)	(b)
polimorfo de Forma A do Composto 1	10%	50%
condensado de formaldeído alquilnaftalenossulfonato de sódio	2%	5%
lignossulfonato de amônio	8%	-
sulfato de amônio	5%	-
sulfonato de alquila	-	3%
alquilnaftalenossulfonato de sódio	-	2%
homopolímero de ligação cruzada de N-vinil-2-pirrolidona	-	2%
silicone encapsulado	-	1%
argila caulinita	75%	37%

- 5 As formulações WG do Exemplo de Formulação 6 são preparadas por trituração com martelo e/ou trituração a ar de uma mistura de todos os ingredientes seguido por granulação (por exemplo, granulação por chapa ou leito fluidizado). Os grânulos secos são tipicamente adicionados a um tanque de aspersão na quantidade necessária para produzir um mistura aspergível
- 10 com a concentração desejada de ingrediente ativo.

EXEMPLO DE FORMULAÇÃO 7

Pelota Extrusada	(a)	(b)
polimorfo de Forma A do Composto 1	10%	25%
ligninossulfonato de sódio	2%	5%
carboximetil celulose	1%	5%
sulfato anidro de sódio	-	10%
ligninossulfonato de cálcio cru	-	5%
alquilnaftalenossulfonato de sódio	-	1%
argila caulinita	87%	-
bentonita de cálcio/magnésio	-	49%

A forma sólida do Composto 1 é misturada com os ingredientes de formulação e a mistura é moída e hidratada com água. Esta mistura é extrusada e então seca em um corrente de ar.

EXEMPLO DE FORMULAÇÃO 8

Tratamento de Semente	
polimorfo de Forma B do Composto 1	20,00%
copolímero de acetato de polivinilpirrolidona-vinil	5,00%
cera ácida montan	5,00%
ligninossulfonato de cálcio	1,00%
copolímeros de bloco de polioxietileno/polioxipropileno	1,00%
álcool estearil etoxilado (POE 20)	2,00%
polidimetilssilicone como uma emulsão aquosa 75%	0,20%
colorante pigmento vermelho	0,05%
água	65,75%

5

A forma sólida do Composto 1 é misturada com os outros ingredientes na composição e triturada em meio até que o tamanho desejado de partícula é atingido. A suspensão resultante é aplicada em sua concentração inicial ou diluída e aspergida posteriormente em um leito móvel da semente em uma quantidade exigida para alcançar o peso desejado ou espessura do revestimento.

10

EXEMPLO DE FORMULAÇÃO 9

Concentrado de Suspensão Aquosa	(a)	(b)	(c)
polimorfo de Forma B do Composto 1	10,0%	20,0%	40,0%
ácido poli-12-hidroxisteárico/polietilenoglicol	-	-	10,0%
copolímero de bloco propilenoglicol	15,0%	10,0%	6,0%
ligninossulfonato de sódio	10,0%	10,0%	2,0%
éter glicol de nonilfenol etoxilado	6,0%	6,0%	-
carboximetilcelulose	1,0%	1,0%	-
polidimetilssilicone como uma emulsão aquosa 75%	0,8%	0,8%	-
copolímero de polioxietileno polioxipropileno	-	-	2,5%
solução aquosa de dipropileno glicol contendo 20% de 1,2-benisotiazolin-3-ona	0,2%	-	-
emulsão em água de polisiloxano	-	-	0,5%
goma xantano	-	-	0,1%
água	57,0%	52,2%	38,9%

A forma sólida do Composto 1 e um ou mais dos outros ingredientes da composição são misturados para formar uma pasta, seguido por redução de tamanho posterior por técnicas de trituração molhada até um diâmetro médio de partícula de menos de $\sim 3\mu\text{m}$ e adição dos ingredientes remanescentes, se houver.

EXEMPLO DE FORMULAÇÃO 7

Suspo-emulsão	(a)	(b)	(c)
polimorfo de Forma B do Composto 1	10,0%	20,0%	30,0%
óleo de semente metilado	25,0%	30,0%	30,0%
copolímero de enxerto	2,0%	-	4,0%
propilenoglicol	6,0%	6,0%	3,0%
lignossulfonato de sódio	6,0%	6,0%	1,0%
éter polietilenoglicol nonilfenol(15 mole de óxido de etileno)	6,0%	6,0%	6,0%
carboximetilcelulose	1,0%	0,6%	-
silicone como uma emulsão aquosa 75%	0,8%	0,8%	0,5%
copolímero de polioxietileno polioxipropileno	-	-	2,5%
aquoso dipropileno glicol solução contendo 20% 1,2-benisotiazolin-3-ona	0,2%	0,2%	0,2%
goma xantano	0,5%	-	0,1%
água	44,5%	30,4%	22,7%

A forma sólida do Composto 1 e um ou mais dos outros ingredientes da composição são misturados para formar uma pasta seguido por redução de tamanho posterior por técnicas de trituração molhada até um diâmetro médio de partícula de menos de $\sim 3\mu\text{m}$ e adição dos ingredientes remanescentes, se qualquer.

EXEMPLO DE FORMULAÇÃO 11

Dispersão de Óleo	(a)	(b)	(c)
polimorfo de Forma B do Composto 1	10,0%	15,0%	20,0%
copolímero de polioxietileno polioxipropileno	3,0%	-	-
álcool alifático polialcoxilado líquido	15,0%	15,0%	4,0%
hexaoleato etoxilado de sorbitol	8,5%	12,0%	11,0%
mistura de sulfonato graxo de alquilarila de cálcio	5,0%	5,0%	-
etoxilados de álcool e aromáticos leves de trioleato de sorbitan	5,0%	-	-

Dispersão de Óleo	(a)	(b)	(c)
mistura de alquilbenzenos	32,0%	-	-
óleo mineral de baixo peso	-	52,0%	49,0%
triglicerídeos de cadeia de comprimento médio	20%	-	15,0%
sílica amorfa defumada	1,5%	1,0%	1,0%

A forma sólida do Composto 1 e um ou mais dos outros ingredientes da composição são misturados para formar uma pasta seguido por redução de tamanho posterior por técnicas de trituração molhada até um diâmetro médio de partícula de menos de $\sim 3\mu\text{m}$ e adição dos ingredientes remanescentes, se houver.

Os Exemplos de Formulação 12 a 16 abaixo ilustram composições líquidas adicionais da presente invenção nas quais muito dos ingredientes de formulação são identificados como produtos particulares comercialmente disponíveis. Os ingredientes de formulação utilizados nos Exemplos 12 a 16 são categorizados e descritos também com relação à identidade química e fabricante como a seguir:

Líquidos Imiscíveis em Água	
Agnique® ME 18RD-U	canolato de metila (Cognis)
Agnique® ME 18SD-U	sojato de metila destilado (Cognis)
Parol® 6970	óleos minerais brancos de baixa viscosidade (Penreco)
Stepan® 108	tricaprato/caprilato de glicerol
Surfactantes	
Agentes de Emulsificação	
Agnique® PG 9116	poliglicosídeo de alquila, solução aquosa 50% (Cognis)
Agnique® ME 8-3	caprilato de metila etoxilado (3 EO) (Cognis)
Agnique® SOB-30	óleo de soja etoxilado (30 EO) (Cognis)
Atlox® G-1086	hexaoleato de sorbitol etoxilado (40 EO) (Croda)
Cirrosol® G-1086	hexaoleato de sorbitol etoxilado (40 EO) (Croda)
Toximul® 8240F	óleo etoxilado de ricino (40 EO) (Stepan)
Tween® 85	trioleato de sorbitan etoxilado (20 EO)

Mesclas Emulsificantes Proprietárias	
Agnique® BL2030	mescla emulsificante aniônica/não-iônica (Cognis)
Toximul® 3464F	mescla aniônica-não-iônica proprietária (Stepan)
Toximul® 3479F	sulfonato dodecilbenzeno de cálcio/mescla emulsificante não-iônica de alta HLB (Stepan)
Toximul® 3476F	sulfonato dodecilbenzeno de cálcio/mescla emulsificante não-iônica de alta HLB (Stepan)
Agentes Dispersantes e Umectantes	
Atlox® 4912	copolímero de bloco de ácido poli-12-hidroxiesteárico com polietilenoglicol (Croda)
Atlox® 4913	copolímero de enxerto de polietilenoglicol-metacrilato de metila
Atlox® 4914	copolímero anidrido succínico de poliisobutileno com polietilenoglicol (Croda)
Atlas® G-5000	copolímero de bloco de polióxido de etileno-polióxido de propileno
Synperonic® A11	álcool C ₁₂ -C ₁₅ etoxilado (Croda)
Break-Thru® S240	trisiloxano modificado de poliéter (Evonik Goldschmidt)
Break-Thru® OE441	polimetilsiloxano-poliéter (Evonik Goldschmidt)
Agentes de Suspensão	
Aerosil® 200	sílica amorfa defumada (Evonik)
Attagel® 50	atapulgita argila (BASF)
Bentone® 760	Bentonita de dimetilamônio bis(alquila de sebo hidrogenada) (Especialidades Elementis)
Rhodopol® 23	polissacarídeo de alto peso molecular(Rhodia)
Tixogel® EZ100	bentonita de dimetila bis(alquila de sebo hidrogenada) (Produtos Southern Clay)
Antiespumantes, Anticongelantes e Biocidas	
Agnique® DFM 111S	emulsão de polidimetilsiloxano - antiespumante (Cognis)
propilenoglicol	anticongelante
Legend®MK	solução aquosa contendo 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona mistura com 2-metil-4-isotiazolin-3-ona, também contendo nitrato de magnésio e cloreto de magnésio - biocida (Rohm e Haas)

Tampões de pH
ácido acético/acetato de sódio
Veículo Líquido Aquoso
água

EXEMPLO DE FORMULAÇÃO 12

Concentrado de Suspensão Aquosa	(a)	(b)	(c)
Polimorfo de Forma B do Composto 1	20,50%	18,10%	14,6%
Atlox® 4912	1,50%	-	-
Atlox® 4913	3,00%	2,6%	2,2%
Synperonic® A11	-	-	2,7%
Propilenoglicol	10,00%	10,4%	8,4%
Agnique DFM 111S	0,40%	0,40%	0,4%
Legend® MK	0,10%	0,15%	0,3%
Aerosil®	0,40%	1,0%	2,1%
Rhodopol®	0,20%	0,35%	0,3%
Água	63,90%	67,0%	60,0%

- O polimorfo de Forma B é adicionado à mistura aquosa dos ingredientes de formulação listados acima com equipamento de dispersão de alta velocidade em operação para quebrar as partículas aglomeradas e para
- 5 eliminar a rápida deposição dos sólidos na pasta. Se o tamanho de partícula da pasta resultante, referida como a "base de fresadora", ainda é muito grande para alimentar diretamente a uma fresadora de meio ou de areia, a redução de tamanho posterior e quebra de aglomerado é consumada ao utilizar uma fresadora coloide. Uma vez que o tamanho de partícula da base de fresadora
- 10 for pequeno o suficiente, a etapa final de redução de tamanho de partícula é realizada com um fresadora de meio contendo meio de vidro ou cerâmica em uma faixa de tamanho de 0,8 a 1,0 mm para reduzir efetivamente o diâmetro médio de partícula do polimorfo de Forma B até menos de 3µm.

EXEMPLO DE FORMULAÇÃO 13

Suspo-emulsão	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)
Polimorfo de Forma B do Composto 1	21,00	10,00	10,50%	10,50%	10,50%
Agnique® ME 18SD-U	21,00	33,00	16,50%		-
Stepan® 108	-	-	-	7,50%	7,50%

Suspo-emulsão	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)
Parol® 6970	-	-	16,50%	27,50%	27,50%
Atlas G-5000	-	-	-	4,00%	2,50%
Atlox® 4913	1,40%	1,50%	1,50%	2,00%	2,50%
Atlox® 4912				3,00%	4,00%
Synperonic® A11	1,40%	1,50%	1,50%	-	-
Agnique® SBO-30	-	-	2,50%	-	-
Cirrosol® G-1086	-	-	5,30%	-	-
Agnique PG 9116	-	-	2,50%	-	-
Toximul® 3464F	5,20%	8,30%	-	-	-
Toximul® 8240F	1,40%	2,10%	-	-	-
Propilenoglicol	1,90%	2,50%	6,00%	6,00%	6,00%
Agnique DFM 111S	1,30%	0,28%	0,28%	0,20%	0,30%
Legend® MK	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%
Aerosil® 200	0,05%	0,20%	0,20%	0,30%	0,20%
Rhodopol® 23	-	0,02%	0,02%	0,20%	0,20%
Ácido acético (glacial)	1,80	-	-	-	-
Acetato trihidrato de sódio	3,00	-	-	-	-
Água	40,45%	40,50%	36,60%	38,70%	38,70%

O polimorfo de Forma B é adicionado à mistura aquosa dos ingredientes de formulação listados acima exceto pelo componente líquido imiscível em água (Agnique ME 18SD-U, Stepan 108, Parol 6970) e componentes emulsificantes (Atlas G-5000, Atlox 4913, Atlox 4912, Synperonic A11, Agnique SBO-30, Cirrosol G-1086, Agnique PG 9116, Toximul 3464F, Toximul 8240F) com equipamento de dispersão de alta velocidade em operação para quebrar partículas aglomeradas e para eliminar a rápida deposição dos sólidos na pasta. O diâmetro médio de partícula do polimorfo de Forma B é reduzida até menos de 3µm ao utilizar os métodos descritos para o Exemplo de Formulação 11. O componente líquido imiscível em água e componentes emulsificantes são então misturados, e então misturados com a pasta triturada ao utilizar agitação para formar as composições de suspo-emulsão.

EXEMPLO DE FORMULAÇÃO 14

Dispersão de Óleo	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)
Polimorfo de Forma B do Composto 1	15,0%	10,5%	10,0%	10,0%	10,5%

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

As formulações de dispersão de óleo do Exemplo de Formulação 14 são preparadas ao adicionar todos os ingredientes de formulação exceto pelo polimorfo de Forma B ao veículo líquido imiscível em água (Agnique ME 14RD-U, Agnique ME 18SD-U, Parol 6970, Stepan 108) com agitação e tempos adequados para permitir mistura e dissolução uniforme de todos os componentes dispersíveis e/ou solúveis. O polimorfo de Forma B é então adicionado, homogeneizado para permitir bom contato com os outros ingredientes de formulação, e triturado da mesma maneira como descrito pelo Exemplo de Formulação 13.

10

EXEMPLO DE FORMULAÇÃO 15

Suspo-emulsão	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)
Polimorfo de Forma B do Composto 1	10,30%	10,40%	10,40%	10,40%	10,40%	10,40%	10,40%
Break-Thru® S240	-	-	-	-	-	0,20%	-
Agnique® ME 18RD-U	-	15,44%	15,44%	14,82%	14,64%	14,00%	14,00%
Parol® 6970 Baixo Derramamento	27,40%	-	-	-	-	-	-
Stepan® 108	7,50%	18,48%	18,48%	17,73%	17,52%	17,00%	17,00%

Suspo-emulsão	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)
Break-Thru® OE441	-	0,98%	0,98%	1,07%	1,07%	1,00%	1,00%
Atlas® G-5000	2,63%	-	3,75%	1,80%	1,78%	1,50%	1,50%
Synperonic® A11	-	-	-	-	2,21%	-	-
Toximul® 3479	-	-	-	-	-	2,00%	2,00%
Atlox® 4912	4,12%	-	-	-	-	-	-
Atlox® 4914	-	-	-	1,73%	-	2,00%	2,00%
Atlox® 4913	2,25%	9,00%	5,25%	6,90%	6,83%	6,35%	6,55%
Rhodopol® 23	0,20%	0,20%	0,20%	0,20%	0,20%	0,20%	0,20%
Aerosil® 200	0,25%	1,04%	1,04%	1,00%	1,00%	1,00%	1,00%
Propilenoglicol	6,00%	6,00%	6,00%	6,00%	6,00%	6,00%	6,00%
Agnique DFM 111S	0,25%	0,25%	0,25%	0,25%	0,25%	0,25%	0,25%
Legend® MK	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%
Água	39,00%	38,11%	38,11%	38,00%	38,00%	38,00%	38,00%

O polimorfo de Forma B é adicionado à mistura aquosa de ingredientes que compreende o componente aquoso líquido das formulações acima (Atlox 4913, Agnique DFM 111S, Legend MK, Aerosil 200, Rhodopol 23, Propilenoglicol e Água) com equipamento de dispersão de alta velocidade em
5 operação para quebrar as partículas aglomeradas, ajudar a molhar as superfícies hidrofóbicas e eliminar a rápida deposição dos sólidos na pasta. O diâmetro médio de partícula do polimorfo de Forma B é então reduzida a menos de 3µm ao utilizar os métodos descritos pelo Exemplo de Formulação 11. Os componentes líquidos imiscíveis em água e componentes
10 emulsificantes são então mesclados até se tornarem homogêneos então misturados com a pasta triturada com agitação para formar as composições de suspo-emulsão.

EXEMPLO DE FORMULAÇÃO 16

Dispersão de Óleo	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)
Polimorfo de Forma B do Composto 1	10,30%	10,30%	10,30%	10,30%	10,40%	10,40%	10,40%
Break-Thru® S240	-	-	-	-	-	-	-
Atlox® 4913	-	-	-	-	1,51%	1,51%	1,51%

Dispersão de Óleo	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)
Agnique® ME 18 RD-U	31,50%	31,50%	31,50%	31,00%	34,75%	33/87%	32,98%
Parol® 6970 Baixo Derramamento	24,30%	-	-	-	-	-	-
Stepan® 108	15,40%	39,70%	37,70%	37,00%	41,48%	40,42%	39,36%
Break-Thru® OE441	-	-	2,00%	2,00%	2,24%	2,18%	2,13%
Cirrasol® G 1086	12,00%	12,00%	12,00%	7,45%	-	-	-
Agnique® PG 9116	5,00%	5,00%	5,00%	7,45%	-	-	-
Toximul® 3476F	-	-	-	-	-	-	-
Toximul® 3479F	-	-	-	-	8,00%	8,00%	12,00%
Aerosil® 200	0,40%	0,40%	0,40%	1,00%	1,01%	1,01%	1,01%
Tixogel® EZ100	0,60%	0,60%	0,60%	0,60%	0,61%	0,61%	0,61%
Água	0,50%	0,50%	0,50%	1,20%	-	-	-

EXEMPLO DE FORMULAÇÃO 16 (CONTINUAÇÃO)

Dispersão de Óleo	(h)	(i)	(j)	(k)	(l)	(m)
Polimorfo de Forma B do Composto 1	10,40%	10,40%	10,40%	10,40%	10,40%	10,40%
Break-Thru® S240	-	-	-	0,50%	-	0,50%
Atlox® 4913	1,51%	1,51%	1,51%	1,51%	1,51%	1,51%
Agnique® ME 18 RD-U	34,75%	33,87%	32,98%	34,53%	31,30%	32,76%
Parol® 6970 Baixo Derramamento	-	-	-	-	-	-
Stepan® 108	41,48%	40,42%	39,36%	41,21%	37,36%	39,10%
Break-Thru® OE441	2,24%	2,18%	2,13%	2,23%	2,02%	2,11%
Cirrasol® G 1086	-	-	-	-	9,79%	-
Agnique® PG 9116	-	-	-	-	-	-
Toximul® 3476F	4,00%	4,00%	-	-	-	-
Toximul® 3479F	4,00%	4,00%	6,00%	4,00%	-	6,00%
Atlox® 4914	-	2,00%	6,00%	4,00%	6,00%	6,00%
Aerosil® 200	1,01%	1,01%	1,01%	1,01%	1,01%	1,01%
Tixogel® EZ100	0,61%	0,61%	0,61%	0,61%	0,61%	0,61%
Água	-	-	-	-	-	-

As formulações de dispersão de óleo de Exemplo de Formulação 16 são preparados ao adicionar todos os ingredientes de formulação ao veículo líquido imiscível em água (Agnique ME 18 RD-U, Parol 6970, Stepan 108) com

5 agitação e tempo adequados para permitir mistura, dispersão e/ou dissolução

uniforme de todos os componentes. O polimorfo de Forma B é então adicionado, homogeneizado para permitir bom contato com os outros ingredientes de formulação, então triturado da mesma maneira ou equivalente à descrita no Exemplo de Formulação 13.

5 Embora as composições formuladas sólidas e líquidas da presente invenção possam ser aplicadas diretamente a plantas para ser protegidas de doença ou ao ambiente (por exemplo, seu meio de crescimento), por aplicação aérea ou aspersão moída à folhagem de planta, as presentes composições são geralmente primeiro estendidas (ou seja, diluída) em um
10 meio adequado, tipicamente água. Os volumes de aspersão das composições aquosas por aplicação direta às plantas ou porções das mesmas (por exemplo, composições de tanque de aspersão) podem variar a partir de cerca de um a diversos milhares de litros por hectare, mas estão mais tipicamente na faixa a partir de cerca de dez a diversas centenas de litros por hectare. As
15 composições aquosas por aspersão contêm tipicamente pelo menos cerca de 1 ppm ou mais (por exemplo, a partir de 1 ppm a 100 ppm) do Composto 1. As formulações líquidas e sólidas da presente invenção também podem ser medidas diretamente em sistemas de irrigação gota a gota, medidas no sulco de arado durante plantio, e/ou aplicadas a sementes de plantações e outras
20 vegetações desejáveis como tratamentos de semente antes do plantio para proteger as raízes em desenvolvimento e outras partes subterrâneas da planta e/ou folhagem através de absorção sistêmica.

 Para tratamento foliar para prevenir ou curar doença de planta, composições de aspersão aquosas preparadas a partir das composições
25 líquidas (por exemplo, concentrados de suspensão aquosa, suspo-emulsões, dispersões de óleo) que compreende uma forma sólida do Composto 1 de acordo com a presente invenção tipicamente são mais eficientes do que composições de aspersão preparadas a partir de composições sólidas que

compreendem uma forma sólida do Composto 1. Desta forma, uma composição líquida fungicida que compreende pelo menos uma forma sólida do Composto 1 é digna de nota particular. A razão do volume das composições líquidas da presente invenção ao volume de água utilizado para diluir estas composições é geralmente na faixa a partir de cerca de 1:100 a cerca de 1:1000, mais tipicamente a partir de cerca de 1:200 a cerca de 1:800, e ainda mais tipicamente a partir de cerca de 1:300 a cerca de 1:600.

Para suplementar os ingredientes contidos em formulações pesticidas, produtos adjuvantes separadamente formulados podem ser adicionados às misturas de tanque de aspersão. Estes adjuvantes adicionais são comumente conhecidos como "adjuvantes de aspersão" ou "adjuvantes de mistura de tanque", e incluem qualquer substância misturada em um tanque de aspersão para aprimorar o desempenho de um tratamento de pesticida, como ao intensificar a eficácia (por exemplo, disponibilidade biológica, adesão, penetração, uniformidade de cobertura e durabilidade de proteção), ou ao minimizar ou eliminar os problemas de aplicação de aspersão associado com incompatibilidade, formação de espuma, escoamento, evaporação, volatilização e degradação. Como nenhum único adjuvante geralmente pode fornecer todos estes benefícios, adjuvantes compatíveis são amiúde combinados para realizar múltiplas funções. Para obter desempenho ideal, adjuvantes são selecionados com relação às propriedades do ingrediente ativo, formulação e alvo (por exemplo, a plantação sendo aspergida e as propriedades do ingrediente ativo e composição sendo aplicada à plantação).

Dentre os adjuvantes de aspersão, óleos incluindo óleos de plantação, concentrados de óleo de plantação, concentrados de óleo de vegetal e concentrados metilados de óleo de semente são utilizados para aprimorar sua eficácia, possivelmente por meio de promover depósitos de aspersão mais igual e uniforme. Os produtos identificados como "óleo de

plantação" contêm tipicamente 95 a 98% de parafina ou óleo de petróleo baseado em nafta e 1 a 2% de um ou mais surfactantes que funcionam como emulsificantes. Os produtos identificados como "óleo de plantação concentrados" consistem tipicamente de 80 a 85% de óleo emulsificável baseado em petróleo e 15 a 20% de surfactantes não-iônicos. Os produtos identificados como "concentrados de óleo vegetal" consiste tipicamente de 80 a 85% de óleo vegetal (ou seja, óleo de semente ou de fruta, mais comumente de algodão, linhaça, soja ou girassol) e 15 a 20% de surfactantes não-iônicos. O desempenho de adjuvante pode ser aprimorado ao substituir o óleo vegetal com ésteres metil de ácidos graxos que são tipicamente derivados a partir de óleos vegetais. Exemplos de concentrados metilados de óleo de semente incluem MSO® Concentrate de UAP-Loveland Products, Inc. e Premium MSO Metilated Spray Oil de Helena Chemical Company. A quantidade de adjuvantes baseados em óleo adicionados a misturas de aspersão geralmente não excede cerca de 2,5% por volume, e mais tipicamente a quantidade é a partir de cerca de 0,1 a cerca de 1% por volume. As taxas de aplicação de adjuvantes baseados em óleo adicionado às misturas de aspersão estão tipicamente entre cerca de 1 a cerca de 5 L por hectare, e adjuvantes metilados baseados em óleo de semente em particular são tipicamente utilizados em uma taxa a partir de cerca de 1 a cerca de 2.5 L por hectare.

Os adjuvantes de aspersão contendo misturas de emulsificantes com óleos, particularmente óleos minerais, óleos de semente metilados e triglicerídeos, são compatíveis em misturas de tanque com as composições líquidas da presente invenção, por exemplo, concentrados de suspensão aquosa, suspo-emulsões e dispersões de óleo. Portanto, uma realização da presente invenção se refere a um método para controlar doenças de planta causadas por patógenos fúngicos ao diluir uma composição líquida da presente invenção com água, adicionar um adjuvante como um óleo mineral ou óleo de

semente metilado (em qualquer ordem de adição ou mistura) para formar uma composição diluída, e aplicar à planta de porção da mesma, ou à folhagem de semente de planta, uma quantidade fungicidamente efetiva da composição diluída.

- 5 As formas sólidas do Composto 1 são úteis para controlar doença de planta, particularmente doença causada por patógenos fúngicos Oomycete de planta. Não apenas pode a aplicação de uma forma sólida do Composto 1 a uma planta, parte de planta, semente ou meio de crescimento prevenir doença de planta, mas tal aplicação pode curar ou erradicar o alastramento de doença
- 10 existente. E também, devido à mobilidade de floema do Composto 1, a aplicação de uma forma sólida a uma semente ou parte de planta pode proteger partes adjacentes de planta, incluindo novo crescimento de folhagem. Além disso, uma forma sólida do Composto 1 pode ser combinada com um ou mais outros ingredientes ativos em composições fungicidas da presente
- 15 invenção para fornecer um amplo espectro de controle de doença de planta. A presente invenção, portanto, compreende ainda um método para controlar doenças de planta causadas por patógenos fúngicos de planta que compreende aplicar à planta ou porção da mesma a ser protegida, ou à semente de planta a ser protegida, uma quantidade efetiva de uma forma
- 20 sólida do Composto 1 ou uma composição de fungicida que compreende a forma sólida do Composto 1. As formas sólidas do Composto 1 e/ou composições desta invenção fornece controle de doenças causadas por um amplo espectro de patógenos fúngicos de planta nas classes Basidiomycete, Ascomycete, Oomycete e Deuteromycete. Elas são efetivas para controlar um
- 25 amplo espectro de doenças de planta, particularmente patógenos foliares de planta ornamental, turfa, vegetal, campo, cereal, e plantações de fruta. Estes patógenos incluem: Oomycetes, incluindo doenças *Phytophthora* como *Phytophthora infestans*, *Phytophthora megasperma*, *Phytophthora parasitica*,

Phytophthora cinnamomi e *Phytophthora capsici*, doenças *Pythium* como *Pythium aphanidermatum*, e doenças na família *Peronosporaceae* como *Plasmopara viticola*, *Peronospora* spp. (incluindo *Peronospora tabacina* e *Peronospora parasitica*), *Pseudoperonospora* spp. (incluindo
5 *Pseudoperonospora cubensis*) e *Bremia lactucae*; Ascomycetes, incluindo doenças *Alternaria* como *Alternaria solani* e *Alternaria brassicae*, doenças *Guignardia* como *Guignardia bidwellii*, doenças *Venturia* como *Venturia inaequalis*, doenças *Septoria* como *Septoria nodorum* e *Septoria tritici*, doenças de oídio como *Erysiphe* spp. (incluindo *Erysiphe graminis* e *Erysiphe polygoni*),
10 *Uncinula necator*, *Sphaerotheca fuliginea* e *Podosphaera leucotricha*, *Pseudocercospora herpotrichoides*, doenças *Botrytis* como *Botrytis cinerea*, *Monilinia fructicola*, doenças *Sclerotinia* como *Sclerotinia sclerotiorum*, *Magnaporthe grisea*, *Phomopsis viticola*, doenças *Helminthosporium* como *Helminthosporium tritici repens*, *Pyrenophora teres*, doenças de antracnose
15 como *Glomerella* ou *Colletotrichum* spp. (como *Colletotrichum graminicola* e *Colletotrichum orbiculare*), e *Gaeumannomyces graminis*; Basidiomycetes, incluindo doenças de ferrugem causadas por *Puccinia* spp. (como *Puccinia recondita*, *Puccinia striiformis*, *Puccinia hordei*, *Puccinia graminis* e *Puccinia arachidis*), *Hemileia vastatrix* e *Phakopsora pachyrhizi*; outros patógenos
20 incluindo *Rutstroemia floccosa* (também conhecido como *Sclerotinia homoeocarpa*); *Rhizoctonia* spp. (como *Rhizoctonia solani*); doenças *Fusarium* como *Fusarium roseum*, *Fusarium graminearum* e *Fusarium oxysporum*; *Verticillium dahliae*; *Sclerotium rolfsii*; *Rhynchosporium secalis*; *Cercosporidium personatum*, *Cercospora arachidicola* e *Cercospora beticola*; e outros gêneros
25 e espécies intimamente relacionados a estes patógenos. Em adição à sua atividade fungicida, as composições ou combinações também têm atividade antibacteriana como *Erwinia amylovora*, *Xanthomonas campestris*, *Pseudomonas syringae*, e outras espécies relacionadas.

As formas sólidas do Composto 1 e/ou composições desta invenção fornecem controle de doenças causadas por um amplo espectro de patógenos fúngicos de planta nas classes Basidiomycete, Ascomycete, Oomycete e Deuteromycete. Elas são efetivas para controlar um amplo

5 espectro de doenças de planta, patógenos foliares de plantações incluindo: plantações de cereal como trigo, cevada, aveias, centeio, tritcale, arroz, milho, sorgo e painço; plantações de parreiras como uvas de mesa e de vinho; plantações de campo como semente oleaginosa de colza (canola), girassol; beterraba, cana-de-açúcar, soja, amendoins (groundnut), tabaco, alfafa, trevo,

10 lespedeza, trifólio e ervilhaca; frutos de pomar como maçã, pera, maçã ácida, nêspera, mayhaw e marmelo; frutas de caroço como pêssegos, cerejas, ameixas, abricós, nectarinas e amêndoas; frutos cítricos como limões, limas, laranjas, toranja, mandarina (tangerinas) e kumquat; vegetais de raiz e tubérculos e plantações de campo (e sua folhagem) como alcachofra,

15 beterraba hortícola e comum, cenoura, mandioca, gengibre, ginseng, rábano silvestre, pastinaca, batata, rabanete, couve-nabo-da-suécia, batata doce, nabo e inhame; vegetais bilbosos como alho, alho-poró, cebola e chalota; vegetais folhosos como rúcula (roquette), aipo, aipo, agrião, chicória (escarola), funcho, alface comum e repolhuda, salsa, radicchio (chicória vermelha), ruibarbo,

20 espinafre e Swiss acelga; vegetais folhosos tipo brassica (cole) como brócolis, brócolis raab (rapini), couve-de-bruxelas, repolho, repolho chinês, couve-flor, repolho collard, couve, couve-rábano, mostarda e mostarda tipo green; vegetais leguminosos (suculentos ou secos) como tremoço, feijão (*Phaseolus* spp.) (incluindo os tipos feijão comum, feijão roxinho, feijão lima, feijão branco,

25 pinto bean, feijão-da-espanha, feijão-vagem, feijão côco e feijão cera), feijão (*Vigna* spp.) (incluindo os tipos feijão azuki, feijão aspargo, feijão de olho preto, feijão catjang, feijão chinês, feijão caupi, feijão de vara, feijão lagartixa, feijãozinho-da-índia, feijão miúdo, feijão frade, feijão de vara e feijão frade

comprido), feijão largo (fava), grão-de-bico (garbanzo), feijão-guar, feijão-de-porco, feijão lablab, lentilha e ervilha (*Pisum* spp.) (incluindo os tipos ervilha anã, ervilha torta, ervilha inglesa, ervilha forrageira, ervilha comum, ervilha verde, ervilha seca, ervilha de vagem, ervilha seca verde e soja); vegetais

5 frutuosos como berinjela, canapú (*Physalis* spp.), pepino e pimenta (incluindo pimentão, pimenta chili, pimenta preta, pimento, pimentão doce; tomatilho e tomate); vegetais cucurbitáceas como chuchu (fruto), abóbora de água chinesa (melão chinês), melão cidra, pepino, pepino usado em conserva, tipos de abóboras comestíveis (incluindo hyotan, cucuzza, hechima, e quiabo chinês),

10 *Momordica* spp. (incluindo melão-de-são-caetano, nigauri, melão amargo e pepino chinês), melão-de-casca-de-carvalho (incluindo cantaloupe e abóbora), abóbora-moranga e abóbora-menina (incluindo abóbora-de-noz-manteiga, calabaza, abóbora-grande, abóbora-bolota, abóbora-espaguete) e melancia;

15 bagas como amora (incluindo amora-branca, framboesa-amora, amora preta, amora-vermelha, amora-silvestre, amora-chehalem e amora-verde), uva-do-monte, oxicoco, groselha, fruto do sabugueiro, groselha-verde, mirtilo, cereja-azul, framboesa e morango; nozes como amêndoa, noz da faia, castanha-do-pará, noz-manteiga, caju, castanha, chinquapin, filbert (avelã), castanha americana, macadâmia, noz-pecã e noz; frutas tropicais e outras plantações

20 como bananas, banana-da-terra, mangas, cocos, mamão, goiaba, abacate, lichee, agave, café, cacau, cana-de-açúcar, óleo de palma, gergelim, látex e condimentos; plantações de fibra como algodão, linho e cânhamo; gramíneas como gramado (incluindo gramado de estação quente e fria) como gramado agrostis, gramado de Kentucky, gramado de St. Augustine, gramado alto e

25 gramado de Bermuda.

O controle de doença de planta é ordinariamente consumado ao aplicar uma quantidade efetiva de uma forma sólida do Composto 1 seja pré- ou pós-infecção, à porção da planta a ser protegida como as raízes, caules,

folhagem, fruta, sementes, tuberosidades ou bulbos, ou ao meio (solo ou areia) no qual as plantas a ser protegida são cultivadas. A forma sólida do Composto 1 também pode ser aplicada a sementes para proteger as sementes e mudas que se desenvolvem a partir das sementes. A formulação de uma forma sólida do Composto 1 também pode ser aplicada ao irrigar água para tratar plantas.

A taxa ideal de aplicação de uma forma sólida do Composto 1 para controle de doença de planta é afetada por uma variedade de fatores como os patógenos fúngicos a serem controlados, a suscetibilidade dos patógenos fúngicos ao Composto 1 e quaisquer outros ingredientes ativos presentes na composição, a natureza e concentração de quaisquer adjuvantes, estágio de crescimento das plantas sendo protegidas, e condições ambientais no momento da aplicação e esperado durante a estação de crescimento, e pode ser determinada por simples experimentação sob condições de uso reais. A folhagem pode normalmente ser protegida quando tratada a um taxa a partir de menos de cerca de 1 g/ha a cerca de 1000 g/ha de uma forma sólida do Composto 1. As taxas de aplicação de uma forma sólida do Composto 1 em folhagem são tipicamente pelo menos cerca de 2 g/ha, mais tipicamente pelo menos cerca de 5 g/ha, e ainda mais tipicamente pelo menos cerca de 10 g/ha, e tipicamente não mais do que cerca de 400 g/ha, mais tipicamente não mais do que cerca de 200 g/ha e ainda mais tipicamente não mais do que cerca de 100 g/ha. As sementes e mudas podem normalmente ser protegidas quando a semente é tratada a um taxa a partir de cerca de 0,1 a cerca de 10 g por quilograma de semente. As formas sólidas do Composto 1 também podem ser misturadas com um ou mais outros compostos ou agentes biologicamente ativos incluindo fungicidas, inseticidas, nematocidas, bactericidas, acaricidas, herbicidas, herbicidas protetores de planta, reguladores de crescimento como inibidores de troca de carapaça de inseto e estimulantes de enraizamento, quimioesterilizadores, semioquímicos, repelentes, atraentes, feromônios,

estimulantes de apetite, nutrientes de planta, outros compostos biologicamente ativos ou bactérias entomopatogênicas, vírus ou fungos para formar um pesticida com multicomponentes que fornece um espectro ainda mais amplo de proteção agrícola. Logo, a presente invenção também diz respeito a uma

5 composição que compreende uma quantidade fungicida efetiva de pelo menos uma forma sólida do Composto 1 e uma quantidade biologicamente efetiva de pelo menos um composto ou agente biologicamente ativo adicional e pode compreender ainda pelo menos um de um surfactante, um diluente sólido ou um diluente líquido. Para fornecer as misturas da presente invenção, um ou

10 mais outros compostos ou agentes biologicamente ativos podem ser formulados juntos com uma forma sólida do Composto 1 para formar uma pré-mistura, ou um ou mais outros compostos ou agentes biologicamente ativos podem ser formulados separadamente a partir de Composto 1, e as formulações combinadas antes da aplicação (por exemplo, em um tanque de

15 aspersão) ou, alternativamente, aplicadas em sucessão. Digna de nota é uma composição que em adição a uma forma sólida do Composto 1 inclui pelo menos um composto fungicida selecionado a partir do grupo consistindo das classes (1) fungicidas de metil benzimidazol carbamato (MBC); (2) fungicidas de dicarboximida; (3) fungicidas inibidores de desmetilação (DMI); (4)

20 fungicidas de fenilamida; (5) fungicidas de amina/morfolina; (6) fungicidas inibidores de biossíntese de fosfolípido; (7) fungicidas de carboxamida; (8) fungicidas hidróxi(2-amino-)pirimidina; (9) fungicidas de anilino-pirimidina; (10) fungicidas *N*-fenil carbamato; (11) fungicidas inibidores de quinona externa (QoI); (12) fungicidas de fenilpirrolo; (13) fungicidas de quinolina; (14)

25 fungicidas inibidores de peroxidação de lipídio; (15) fungicidas inibidores de redutase de biossíntese de melanina (MBI-R); (16) fungicidas inibidores de desidratase de biossíntese de melanina (MBI-D); (17) fungicidas de hidroxianilida; (18) fungicidas inibidores de epoxidase de esqualeno; (19)

fungicidas de polioxina; (20) fungicidas de fenilureia; (21) fungicidas inibidores de quinona interna (Qil); (22) fungicidas de benzamida; (23) fungicidas antibióticos de ácido enopiranurônico; (24) fungicidas de antibióticos hexopiranosil; (25) antibiótico glucopiranosil: fungicidas de síntese de proteína; 5 (26) antibiótico glucopiranosil: fungicidas de biossíntese trehalase e inositol; (27) fungicidas de cianoacetamidaoxima; (28) fungicidas de carbamato; (29) fungicidas de desacoplagem de fosforilação oxidativa; (30) fungicidas de estanho organo; (31) fungicidas de ácido carboxílico; (32) fungicidas heteroaromáticos; (33) fungicidas de fosfonato; (34) fungicidas de ácido 10 ftalâmico; (35) fungicidas de benzotriazina; (36) fungicidas de benzeno-sulfonamida; (37) fungicidas de piridazinona; (38) fungicidas de tiofeno-carboxamida; (39) fungicidas de pirimidinamida; (40) fungicidas de amida de ácido carboxílico (CAA); (41) fungicidas de antibióticos de tetraciclina; (42) fungicidas de tiocarbamato; (43) fungicidas de benzamida; (44) fungicidas de 15 indução de defesa da planta hospedeira; (45) fungicidas de atividade multilocal de contato; (46) fungicidas diferente das classes (1) a (45); e sais de compostos de classes (1) a (46).

Descrições adicionais destas classes de compostos fungicidas são fornecidas abaixo.

20 (1) "Fungicidas de metil benzimidazol carbamato (MBC)" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 1) inibe mitose ao se ligar a β -tubulina durante agrupamento de microtúbulo. A inibição de agrupamento de microtúbulo pode atrapalhar divisão de célula, transporte dentro da célula e estrutura de célula. Os fungicidas metil benzimidazol carbamato incluem 25 fungicidas de benzimidazol e tiofanato. Os benzimidazóis incluem benomil, carbendazim, fuberidazol e tiabendazol. Os tiofanatos incluem tiofanato e tiofato-metil.

(2) "Fungicidas de dicarboximida" (Comitê de Ação a Resistência

a Fungicidas (FRAC) código 2) são propostos para inibir uma peroxidação de lipídio em fungos pela interferência com citocromo NADH e reductase. Exemplos incluem clozolinato, iprodiona, procimidona e vinclozolina.

(3) "Fungicidas inibidores de desmetilação (DMI)" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 3) inibe C14-desmetilase, que cumpre um papel na produção de esterol. Os esteróis, como ergosterol, são necessários para estrutura e função de membrana, tornando-os essenciais pelo desenvolvimento de paredes funcionais de célula. Portanto, a exposição a estas fungicidas resulta em crescimento anormal e eventualmente morte dos fungos sensíveis. Os fungicidas DMI são divididos entre as diversas classes químicas: azóis (incluindo triazóis e imidazóis), pirimidinas, piperazinas e piridinas. Os triazóis incluem azaconazol, bitertanol, bromuconazol, ciproconazol, difenoconazol, diniconazol (incluindo diniconazol-M), epoxiconazol, fenbuconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, hexaconazol, imibenconazol, ipconazol, metconazol, miclobutanil, penconazol, propiconazol, prothioconazol, simeconazol, tebuconazol, tetraconazol, triadimefon, triadimenol, triticonazol e uniconazol. Os imidazóis incluem clotrimazol, imazalil, oxpoconazol, procloraz, pefurazoato e triflumizol. As pirimidinas incluem fenarimol e nuarimol. As piperazinas incluem triforina. As piridinas incluem pirifenox. Investigações bioquímicas têm mostrado que todos os fungicidas mencionados acima são fungicidas DMI como descrito por K. H. Kuck et al. em *Modern Selective Fungicides - Properties, Applications and Mechanisms of Action*, H. Lyr (Editor), Gustav Fischer Verlag: New York, 1995, 205-258.

(4) "Fungicidas fenilamida" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 4) são inibidores específicos de RNA polimerase em fungos Oomycete. Os fungos sensíveis expostos a estes fungicidas mostram uma capacidade reduzida para incorporar uridina ao rRNA. O crescimento e desenvolvimento em fungos sensíveis é evitado por exposição a esta classe de

fungicida. Os fungicidas de fenilamida incluem fungicidas de acilalanina, oxazolidinona e butirolactona. As acilalaninas incluem benalaxil, benalaxil-M, furalaxil, metalaxil e metalaxil-M/mefenoxam. As oxazolidinonas incluem oxadixil. As butirolactonas incluem ofurace.

- 5 (5) "Fungicidas amina/morfolina" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 5) inibem dois locais alvo dentro da via biossintética de esterol, Δ^8 - Δ^7 isomerase e Δ^{14} reductase. Os esteróis, como ergosterol, são necessários para estrutura e função de membrana, tornando-os essenciais para o desenvolvimento de paredes funcionais de célula. Portanto, a exposição
- 10 a estas fungicidas resulta em crescimento anormal e eventualmente morte de fungos sensíveis. Os fungicidas de amina/morfolina (também conhecidos como inibidores de biossíntese de esterol não-DMI) incluem morfolina, piperidina e fungicidas de espiroquetel-amina. As morfolinas incluem aldimorfo, dodemorfo, fenpropimorfo, tridemorfo e trimorfamida. As piperidinas incluem fenpropidina e
- 15 piperalina. As espiroquetel-aminas incluem espiroxamina.

- (6) "Fungicidas inibidores de biossíntese de fosfolipídio" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 6) inibem o crescimento de fungos ao afetar a biossíntese de fosfolipídio. Os fungicidas inibidores de biossíntese de fosfolipídio incluem fungicidas de fosforotiolato e ditiolano. Os
- 20 fosforotiolatos inclui edifenfos, iprobenfos e pirazofos. Os ditiolanos incluem isoprotiolano.

- (7) "Fungicidas de carboxamida" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 7) inibem Complexo II (succinato desidrogenase) de respiração fúngica ao atrapalhar uma enzima chave no ciclo de Krebs (ciclo
- 25 TCA) chamado de succinato desidrogenase. Inibir respiração evita que o fungo produza ATP, e logo inibe crescimento e reprodução. Os fungicidas de carboxamida incluem benzamidas, carboxamidas de furano, carboxamidas de oxatina, carboxamidas de tiazol, carboxamidas de pirazol e carboxamidas de

piridina. As benzamidas incluem benodanil, flutolanil e mepronil. As carboxamidas de furano incluem fenfuram. As carboxamidas de oxatina incluem carboxina e oxicarboxina. As carboxamidas de tiazol incluem tifuluzamida. As carboxamidas de pirazol inclui furametpir, pentiopirad, bixafeno,
 5 *N*-[2-(1*S*,2*R*)-[1,1'-biciclopropil]-2-ilfenil]-3-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida e *N*-[2-(1,3-dimetilbutil)fenil]-5-fluoro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxamida. As carboxamidas de piridina incluem boscalid.

(8) "Fungicidas de hidroxi(2-amino-)pirimidina" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 8) inibem síntese de ácido nucléico ao
 10 interferir com adenosina desaminase. Exemplos incluem bupirimato, dimetirimol e etirimol.

(9) "Fungicidas de anilino pirimidina" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 9) são propostos para inibir biossíntese da metionina de aminoácido e para atrapalhar a secretação de
 15 enzimas hidrolíticas que quebram células de planta durante infecção. Exemplos incluem ciprodinil, mepanipirim e pirimetanil.

(10) "Fungicidas de *N*-Fenil carbamato" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 10) inibem mitose ao se ligarem a β -tubulina e atrapalhando agrupamento de microtúbulo. A inibição de
 20 agrupamento de microtúbulo pode atrapalhar divisão de célula, transporte dentro da célula e estrutura de célula. Exemplos incluem dietofencarb.

(11) "Fungicidas inibidores de quinona externa (Qol)" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 11) inibe respiração mitocondrial Complexo III em fungos ao afetar ubiquinol oxidase. A oxidação de
 25 ubiquinol é bloqueada no local "quinona externa" (Q_o) do complexo citocromo bc_1 , que está localizado na membrana mitocondrial interna de fungos. Inibir respiração mitocondrial evita crescimento e desenvolvimento fúngico normal. Os fungicidas inibidores de quinona externa (também conhecido como

fungicidas de estrobilurina) incluem fungicidas metoxiacrilato, metoxicarbamato, oximinoacetato, oximinoacetamida, oxazolidinediona, dihidrodioxazina, imidazolinona e benzilcarbamato. Os metoxiacrilatos incluem azoxistrobina, enestroburina (SYP-Z071) e picoxistrobina. Os metoxicarbamatos incluem
 5 piaraclostrobina. Os oximinoacetatos incluem cresoxim-metil e trifloxistrobina. As oximinoacetamidas incluem dimoxistrobina, metominostrobrina, orisastrobina, α -[metoxiimino]-*N*-metil-2-[[[1-[3-(trifluorometil)fenil]etoxi]imino]-metil]benzenoacetamida e 2-[[[3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2-propen-1-ilideno]-amino]oxi]metil]- α -(metoxiimino)-*N*-metilbenzenoacetamida. As
 10 oxazolidinedionas incluem famoxadona. As dihidrodioxazinas incluem fluoxastrobina. As imidazolinonas incluem fenamidona. Os benzilcarbamatos incluem piribencarb.

(12) "Fungicidas de Fenilpirrolo" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 12) inibem uma quinase de proteína MAP associada
 15 com transdução de sinal osmótico em fungos. Feniclonil e fludioxonil são exemplos desta classe de fungicida.

(13) "Fungicidas de quinolina" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 13) são propostos para inibir transdução de sinal ao afetar proteínas-G em sinalização prévia de célula. Eles demonstraram
 20 interferir com germinação e/ou formação de apressório em fungos que causam doenças de oídio. O quinoxifeno é um exemplo desta classe de fungicida.

(14) "Fungicidas inibidores de peroxidação de lipídio" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 14) são propostos para inibir peroxidação de lipídio que afeta síntese de membrana em fungos. Os membros
 25 desta classe, como etridiazol, também podem afetar outros processos biológicos como respiração e biossíntese de melanina. Fungicidas de peroxidação de lipídio incluem fungicidas de carbono aromático e 1,2,4-tiadiazol. Os fungicidas de carbono aromático incluem bifenil, cloroneb,

dicloran, quintozeno, tecnazeno e tolclofos-metil. Os fungicidas de 1,2,4-tiadiazol incluem etridiazol.

- (15) "Fungicidas reductases de inibidores de biossíntese de melanina (MBI-R)" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 16.1) inibem a etapa de redução de naftal em biossíntese de melanina. A melanina é exigida para infecção de planta hospedeira por alguns fungos. Os fungicidas reductases de inibidores de biossíntese de melanina incluem fungicidas isobenzofuranona, pirroloquinolinona e triazolobenzotiazol. As isobenzofuranonas incluem ftalida. As pirroloquinolinonas incluem piroquilona.
- 10 Os triazolobenzotiazóis incluem triciclazol.

- (16) "Fungicidas desidratases de inibidores de biossíntese de melanina" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 16.2) inibem scitalona desidratase em biossíntese de melanina. A melanina é exigida para infecção de planta hospedeira por alguns fungos. Os fungicidas desidratases de inibidores de biossíntese de melanina incluem fungicidas
- 15 ciclopropanocarboxamida, carboxamida e propionamida. As ciclopropanocarboxamidas incluem carpropamida. As carboxamidas incluem diclocimet. As propionamidas incluem fenoxanil.

- (17) "Fungicidas de hidroxianilida" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 17) inibem demetilase-C4 que tem um papel na produção de esterol. Exemplos incluem fenhexamida.
- 20

- (18) "Fungicidas inibidores de esqualeno-epoxidase" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 18) inibem esqualeno-epoxidase na via de biossíntese ergosterol. Esteróis como ergosterol são
- 25 necessários para estrutura e função de membrana, tornando-as essenciais para o desenvolvimento de paredes funcionais de célula. Portanto, exposição a estes fungicidas resulta em crescimento anormal e eventualmente morte dos fungos sensíveis. Os fungicidas inibidores de esqualeno-epoxidase incluem

fungicidas tiocarbamato e alilamina. Os tiocarbamatos incluem piributicarb. As alilaminas incluem naftifina e terbinafina.

(19) "Fungicidas de polioxina" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 19) inibem sintase de quitina. Exemplos incluem polioxina.

(20) "Fungicidas de fenilureia" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 20) são propostos para afetar divisão de célula. Exemplos incluem pencicuron.

(21) "Fungicidas de inibidores de quinona interna (Qil)" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 21) inibem respiração mitocondrial Complexo III em fungos ao afetar ubiquinol reductase. A redução de ubiquinol é bloqueada no local de "quinona interna" (Q_1) do complexo citocromo bc_1 , que está localizado na membrana mitocondrial interna de fungos. Inibir a respiração mitocondrial evita crescimento e desenvolvimento fúngico normal. Os fungicidas de inibidores de quinona interna incluem fungicidas cianoimidazol e sulfamoiltriazol. Os cianoimidazóis incluem ciazofamida. Os sulfamoiltriazóis incluem amisulbrom.

(22) "Fungicidas de benzamida" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 22) inibem mitose ao ligar a β -tubulina e atrapalhando agrupamento de microtúbulo. A inibição de agrupamento de microtúbulo pode atrapalhar divisão de célula, transporte dentro da célula e estrutura de célula. Exemplos incluem zoxamida.

(23) "Fungicidas antibióticos de ácido enopiranurônico" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 23) inibem crescimento de fungos ao afetar biossíntese de proteína. Exemplos incluem blasticidina-S.

(24) "Fungicidas antibióticos de hexopiranosil " (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 24) inibem crescimento de fungos ao afetar biossíntese de proteína. Exemplos incluem kasugamicina.

(25) "Fungicidas antibióticos de glucopiranosil: síntese de proteína" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 25) inibem crescimento de fungos ao afetar biossíntese de proteína. Exemplos incluem estreptomicina.

- 5 (26) "Fungicidas antibióticos de glucopiranosil: biossíntese de trehalase e inositol" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 26) inibem via de biossíntese trehalase em inositol. Exemplos incluem validamicina.

- (27) "Fungicidas de cianoacetamidaoxima" (Comitê de Ação a
10 Resistência a Fungicidas (FRAC) código 27) incluem cimoxanil.

- (28) "Fungicidas de carbamato" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 28) são considerado inibidores multilocais de crescimento fúngico. Eles são propostos por interferir com a síntese de ácidos graxos em membranas de célula, que então atrapalha a permeabilidade de
15 membrana de célula. Propamacarb, hidrocloreto de propamacarb, iodocarb, e protiocarb são exemplos desta classe de fungicida.

- (29) "Fungicidas de desacoplagem de fosforilação oxidativa" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 29) inibem respiração fúngica por desacoplagem de fosforilação oxidativa. Inibir a
20 respiração evita crescimento e desenvolvimento fúngico normal. Esta classe inclui 2,6-dinitroanilinas como fluazinam, pirimidonehidrazonas como ferimzona e crotonatos de dinitrofenila como dinocap, meptildinocap e binapacril.

- (30) "Fungicidas de estanho organo" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 30) inibem sintase de trifosfato de
25 adenosina (ATP) em via de fosforilação oxidativa. Exemplos incluem acetato de fentin, cloreto de fentin e hidróxido de fentin.

- (31) "Fungicidas de ácido carboxílico" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 31) inibem crescimento de fungos ao

afetar topoisomerase tipo II (girase) de ácido desoxiribonucleico (DNA). Exemplos incluem ácido oxolínico.

(32) "Fungicidas heteroaromáticos" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 32) são propostos para afetar síntese de DNA/ácido ribonucleico (RNA). Os fungicidas heteroaromáticos incluem fungicidas isoxazol e isotiazolona. Os isoxazóis incluem himexazol e as isotiazolonas incluem octilinona.

(33) "Fungicidas de fosfonato" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 33) incluem ácido fosforoso e seus vários sais, incluindo fosetil-alumínio.

(34) "Fungicidas de ácido ftalâmico" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 34) incluem tecloftalam.

(35) "Fungicidas de benzotriazina" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 35) incluem triazóxido.

(36) "Fungicidas de benzeno-sulfonamida" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 36) incluem flussulfamida.

(37) "Fungicidas de piridazinona" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 37) incluem diclomezina.

(38) "Fungicidas de tiofeno-carboxamida" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 38) são propostos para afetar produção de ATP. Exemplos incluem siltiofam.

(39) "Fungicidas de pirimidinamida" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 39) inibem crescimento de fungos ao afetar biossíntese de fosfolipídio e incluem diflumetorim.

(40) "Fungicidas de amida de ácido carboxílico (CAA)" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 40) são propostos para inibir biossíntese de fosfolipídio e deposição de parede de célula. A inibição destes processos evita crescimento e leva a morte do fungo alvo. Os fungicidas de

amida de ácido carboxílico incluem fungicidas de amida de ácido cinâmico, carbamato de valinamida e amida de ácido mandélico. As amidas de ácido cinâmico incluem dimetomorfo e flumorfo. Os carbamatos de valinamida incluem bentiavalicarb, bentiavalicarb-isopropil, iprovalicarb e valifenal. As

5 amidas de ácido madélico incluem mandipropamida, N-[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propin-1-il]oxi]-3-metoxifenil]etil]-3-metil-2-[(metilsulfonil)amino]butanamida e N-[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propin-1-il]oxi]-3-metoxifenil]etil]-3-metil-2-[(etilsulfonil)amino]butanamida.

(41) "Fungicidas de antibiótico tetraciclina" (Comitê de Ação a

10 Resistência a Fungicidas (FRAC) código 41) inibem crescimento de fungos ao afetar complexo 1 de oxidoreductase de dinucleotídeo de adenina nicotinamida ([Nu]ADH). Exemplos incluem oxitetraciclina.

(42) "Fungicidas de tiocarbamato (b42)" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 42) incluem metasulfocarb.

15 (43) "Fungicidas de benzamida" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código 43) inibem crescimento de fungos por desrealização de proteínas similares a espectrina. Exemplos incluem fungicidas acilpicolida como fluopicolida e fluopiram.

(44) "Fungicidas de indução de defesa de planta hospedeira"

20 (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código P) induz mecanismos de defesa da planta hospedeira. Os fungicidas de indução de defesa de planta hospedeira incluem benzo-tiadiazol, benzisotiazol e tiadiazol-carboxamida. Os benzo-tiadiazóis incluem acibenzolar-S-metil. Os benzissotiazóis incluem probenazol. As tiadiazol-carboxamidas incluem tiadinil

25 e isotianil.

(45) "Fungicidas de contato de multilocal" inibem crescimento fúngico através de múltiplos locais de ação e tem atividade de contato/preventiva. Esta classe de fungicidas inclui: (45.1) "fungicidas de cobre"

(Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código M1)", (45.2) "fungicidas de enxofre" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código M2), (45.3) "fungicidas de ditiocarbamato" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código M3), (45.4) "fungicidas de ftalamida" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código M4), (45.5) "fungicidas de cloronitrila" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código M5), (45.6) "fungicidas de sulfamida" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código M6), (45.7) "fungicidas guanidina" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código M7), (45.8) "fungicidas de triazina" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código M8) e (45.9) "fungicidas de quinona" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código M9). Os "fungicidas de cobre" são compostos inorgânicos contendo cobre, tipicamente, no estado de oxidação de cobre(II); exemplos incluem oxiclureto de cobre, sulfato de cobre e hidróxido de cobre, incluindo composições como mistura de Bordeaux (sulfato tribásico cobre). Os "fungicidas de enxofre" são substâncias químicas inorgânicas contendo anéis ou cadeias de átomos de enxofre; exemplos incluem enxofre elemental. Os "fungicidas de ditiocarbamato" contêm uma porção molecular de ditiocarbamato; exemplos incluem mancozeb, metiram, propineb, ferbam, maneb, tiram, zineb e ziram. Os "fungicidas de ftalamida" contêm uma porção molecular de ftalamida; exemplos incluem folpet, captan e captafol. Os "fungicidas de cloronitrila" contêm um anel aromático substituído com cloro e ciano; exemplos incluem clorotalonil. Os "fungicidas de sulfamida" incluem diclofluanida e tolifluanida. Os "fungicidas de guanidina" incluem dodina, guazatina, iminoctadina albesilato e triacetato de iminoctadina. Os "fungicidas de triazina" incluem anilazina. Os "fungicidas de quinona" incluem ditianon.

(46) "Fungicidas além dos fungicidas das classes (1) até (45)" incluem certos fungicidas cujo modo de ação pode ser desconhecido. Estes

incluem: (46.1) "Fungicidas de carboxamida de tiazol" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código U5), (46.2) "Fungicidas de fenil-acetamida" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código U6), (46.3) "Fungicidas de quinazolinona" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código U7) e (46.4) "Fungicidas de benzofenona" (Comitê de Ação a Resistência a Fungicidas (FRAC) código U8). As carboxamidas de tiazol incluem etaboxam. As fenil-acetamidas incluem ciflufenamida e *N*-[[[(ciclopropilmetoxi)amino][6-(difluorometoxi)-2,3-difluorofenil]-metilene]benzenoacetamida. As quinazolinonas incluem proquinazida e 2-butoxi-6-iodo-3-propil-4*H*-1-benzopiran-4-ona. As benzofenonas incluem metrafenona. A classe (b46) também inclui betoxazina, neo-asozina (metanearsonato férrico), pirrolnitrina, quinometionato, *N*-[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propin-1-il]oxi]-3-metoxi-fenil]etil]-3-metil-2-[(metilsulfonil)amino]butanamida, *N*-[2-[4-[[3-(4-cloro-fenil)-2-propin-1-il]oxi]-3-metoxifenil]etil]-3-metil-2-[[etilsulfonil]amino]-butanamida, 2-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-2-[3-(2-metoxifenil)-2-tiazo-lidinilideno]acetonitrila, 3-[5-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-3-isoxazolidinil]piridina, 4-fluorofenil *N*-[1-[[[1-(4-cianofenil)etil]sulfonil]metil]propil]carbamato, 5-cloro-6-(2,4,6-trifluorofenil)-7-(4-metilpiperidin-1-il)[1,2,4]triazolo[1,5- α]pirimidina, *N*-(4-cloro-2-nitrofenil)-*N*-etil-4-metilbenzenosulfonamida, *N*-[[[(ciclopropilmetoxi)-amino] [6-(difluorometoxi)-2,3-difluorofenil]metileno]benzenoacetamida, *N'*-[4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2,5-dimetilfenil]-*N*-etil-*N*-metilmetanimid-amida e 1-[(2-propeniltio)carbonil]-2-(1-metiletil)-4-(2-metilfenil)-5-amino-1*H*-pirazol-3-ona.

Digna de nota é uma mistura (ou seja, composição) que compreende pelo menos uma forma sólida do Composto 1 (por exemplo, polimorfo de Forma (B) e pelo menos um composto fungicida selecionado a partir do grupo consistindo das classes supracitadas (1) até (46). Também digno de nota é uma composição que compreende a dita mistura (em

quantidade fungicidamente efetiva) e que compreende ainda pelo menos um componente adicional selecionado a partir do grupo que consiste em surfactantes, diluentes sólidos e diluentes líquidos. Digna de nota particular é uma mistura (ou seja, composição) que compreende pelo menos uma forma sólida do Composto 1 e pelo menos um composto fungicida selecionado a partir do grupo de compostos específicos listados acima em conexão com classes (1) até (46). Também digno de nota particular é uma composição que compreende a dita mistura (em quantidade fungicidamente efetiva) e que compreende ainda pelo menos um surfactante adicional selecionado a partir do grupo que consiste em surfactantes, diluentes sólidos e diluentes líquidos.

Em certas ocorrências, combinações de uma forma sólida do Composto 1 (por exemplo, polimorfo de Forma B) com outros compostos biologicamente ativos (particularmente fungicidas) ou agentes (ou seja, ingredientes ativos) pode resultar em um efeito maior do que aditivo (ou seja, sinérgico). Reduzir o montante de ingredientes ativos liberado no ambiente enquanto se garante controle efetivo de praga é sempre desejável. Quando sinergismo de ingredientes ativos de fungicida ocorre em taxas de aplicação fornecendo níveis agronomicamente satisfatórios de controle fúngico, tais combinações podem ser vantajosas para reduzir custo de produção de plantação e diminuir carga ambiental. Este sinergismo foi descrito como "a ação cooperativa de dois componentes de uma mistura, tal que o efeito total é maior ou mais prolongado do que a soma dos efeitos dos dois (ou mais) tomados independentemente" (ver Tames, P. M. L., Neth. J. Plant Pathology, (1964), 70, 73 a 80).

Digna de nota é uma combinação de uma forma sólida do Composto 1 (por exemplo, polimorfo de Forma B) com pelo menos outro ingrediente fungicida ativo. Digna de nota particular é tal combinação em que o outro ingrediente fungicida ativo tem local de ação diferente do Composto 1.

Em certas ocorrências, uma combinação com pelo menos outro ingrediente fungicida ativo que tem um espectro de controle similar, mas um local de ação diferente será particularmente vantajoso para gerenciamento de resistência. Logo, uma composição da presente invenção pode compreender ainda uma

5 quantidade biologicamente efetiva de pelo menos um ingrediente fungicida ativo adicional que tem um espectro de controle similar, mas um local de ação diferente. Também dignas de nota são combinações de uma forma sólida do Composto 1 (por exemplo, polimorfo de Forma B) com os fungicidas: amisulbrom, azoxistrobina, bentiavalicarb, bentiavalicarb-isopropil, mistura de

10 Bordeaux, boscalid (nicobifen), carboxin, clorotalonil, hidróxido de cobre, oxicleto de cobre, sulfato de cobre, ciazofamida, cimoxanil, ciproconazol, difenoconazol, dimetomorfo, famoxadona, fluazinam, fludioxonil, fluopicolida, flusilazol, folpet, fosetil-alumínio, Initium(R) (ametoctradina), iprovalicarb, cresoxim-metil, mancozeb, mandipropamid, metalaxil, metalaxil M, miclobutanil,

15 orisastrobina, pentiopirad, ácido fosfônico, ácidos fosforosos e sais, picoxistrobina, propamocarb, propamocarb-HCl, propiconazol, proquinazida, piraclostrobina, quinoxifen, espiroxamina, tebuconazol, tetraconazol, trifloxistrobina ou valifenal.

Para realizações em que um ou mais destes vários parceiros de

20 mistura são utilizado, a razão de peso destes vários parceiros de mistura (no total) a uma forma sólida do Composto 1 (por exemplo, polimorfo de Forma B) é tipicamente entre cerca de 1:3000 e cerca de 3000:1. Dignas de nota são razões de peso entre cerca de 1:300 e cerca de 300:1 (por exemplo, razões entre cerca de 1:30 e cerca de 30:1). A pessoa versada na técnica pode

25 facilmente determinar através de simples experimentação as quantidades biologicamente efetivas de ingredientes ativos necessárias para o desejado espectro de atividade biológica. Será evidente que incluir estes componentes adicionais pode expandir o espectro de doenças controladas além do espectro

controlado por formas sólidas do Composto 1 sozinhas.

As razões de peso específicas ilustrativas das misturas, composições e métodos da presente invenção são listadas na Tabela 7. A primeira coluna da Tabela 7 lista o composto parceiro de mistura específico (por exemplo, "Acibenzolar-S-metil" na primeira linha). A segunda, terceira e quarta colunas da Tabela 7 lista faixas de razões de peso para taxas nas quais o composto parceiro de mistura é tipicamente aplicado relativo a uma forma sólida do Composto 1. Logo, por exemplo, a primeira linha da Tabela 7 descreve especificamente que a combinação de acibenzolar-S-metil com uma forma sólida do Composto 1 (por exemplo, polimorfo de Forma B) é tipicamente aplicada em uma razão de peso entre 22:1 a 1:60. As linhas remanescentes da Tabela 7 devem ser compreendidas similarmente.

TABELA 7

Parceiro de Mistura	Razão de Peso Típica	Razão de Peso Mais Típica	Maior Razão de Peso Típica
acibenzolar-S-metil	22:1 a 1:60	7:1 a 1:20	4:1 a 1:3
aldimorfo	300:1 a 1:1	100:1 a 3:1	60:1 a 8:1
amectotradina	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	24:1 a 3:1
amisulbrom	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	12:1 a 2:1
anilasina	900:1 a 4:1	300:1 a 10:1	180:1 a 27:1
azaconale	75:1 a 1:6	25:1 a 1:2	18:1 a 2:1
azoxistrobina	90:1 a 1:4	30:1 a 1:2	24:1 a 3:1
benalaxil	45:1 a 1:6	15:1 a 1:2	12:1 a 2:1
benalaxil-M	45:1 a 1:12	15:1 a 1:4	9:1 a 1:1
benodanil	180:1 a 1:2	60:1 a 2:1	36:1 a 4:1
benomil	450:1 a 1:2	150:1 a 3:1	90:1 a 10:1
bentiavalicarb	22:1 a 1:12	7:1 a 1:4	4:1 a 1:2

Parceiro de Mistura	Razão de Peso Típica	Razão de Peso Mais Típica	Maior Razão de Peso Típica
bentiavalicarb-isopropil	22:1 a 1:12	7:1 a 1:4	4:1 a 1:2
betoxaniza	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
binapacril	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
befenil	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
bitertanol	150:1 a 1:2	50:1 a 2:1	30:1 a 6:1
bixafen	120:1 a 1:3	40:1 a 1:1	18:1 a 3:1
blasticidina-S	30:1 a 1:30	10:1 a 1:10	1:1 a 1:4
mistura de Bordeaux (sulfato tribásico de cobre)	4500:1 a 4:1	1500:1 a 10:1	360:1 a 40:1
boscalid	180:1 a 1:2	60:1 a 2:1	36:1 a 4:1
bromuconazol	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
bupirimato	30:1 a 1:30	10:1 a 1:10	2:1 a 1:4
captafol	900:1 a 1:2	300:1 a 3:1	120:1 a 14:1
captan	900:1 a 1:2	300:1 a 3:1	120:1 a 14:1
carbendazima	450:1 a 1:2	150:1 a 3:1	90:1 a 10:1
carboxina	180:1 a 1:2	60:1 a 2:1	36:1 a 4:1
carpropamida	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
cloroneb	3000:1 a 4:1	1000:1 a 10:1	800:1 a 107:1
clorotalonil	900:1 a 1:2	300:1 a 3:1	120:1 a 4:1
clorotrimazol	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1

Parceiro de Mistura	Razão de Peso Típica	Razão de Peso Mais Típica	Maior Razão de Peso Típica
oxicloreto de cobre	2250:1 a 4:1	750:1 a 10:1	480:1 a 54:1
sais de cobre como sulfato de cobre e hidróxido de cobre	1200:1 a 1:2	:4001 a 2:1	60:1 a 7:1
clazofamida	45:1 a 1:6	15:1 a 1:2	9:1 a 2:1
ciflufenamida	15:1 a 1:30	5:1 a 1:10	3:1 a 1:3
cimoxanil	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	14:1 a 2:1
ciproconazol	45:1 a 1:6	15:1 a 1:2	9:1 a 2:1
ciprodinil	225:1 a 1:3	75:1 a 1:1	36:1 a 4:1
diclofuanida	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
diclocimet	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
diclomezina	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	30:1 a 4:1
dicloran	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
dietofencarb	225:1 a 1:3	75:1 a 1:1	60:1 a 7:1
difenoconazol	45:1 a 1:12	15:1 a 1:4	6:1 a 1:2
diflumetorim	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
dimetirimol	30:1 a 1:30	10:1 a 1:10	2:1 a 1:4
dimetomorfo	90:1 a 1:2	30:1 a 2:1	24:1 a 4:1
dimoxistrobina	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	18:1 a 2:1
diniconazol	30:1 a 1:12	10:1 a 1:10	8:1 a 1:1
diniconazol M	30:1 a 1:30	10:1 a 1:10	6:1 a 1:2
dinocap	75:1 a 1:3	25:1 a 1:1	18:1 a 3:1
ditianon	150:1 a 1:2	50:1 a 3:1	40:1 a 7:1
dodemorfo	300:1 a 1:1	100:1 a 3:1	60:1 a 8:1

Parceiro de Mistura	Razão de Peso Típica	Razão de Peso Mais Típica	Maior Razão de Peso Típica
dodina	300:1 a 2:1	100:1 a 5:1	80:1 a 14:1
edifenfos	300:1 a 1:3	100:1 a 1:1	30:1 a 4:1
enestroburina	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	18:1 a 2:1
epoxiconazol	37:1 a 1:12	12:1 a 1:4	10:1 a 2:1
etaboxam	75:1 a 1:3	25:1 a 1:1	18:1 a 3:1
etiridazol	300:1 a 1:3	100:1 a 1:1	60:1 a 7:1
famoxadona	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	18:1 a 2:1
fanamidona	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	16:1 a 2:1
fanarimol	30:1 a 1:30	10:1 a 1:10	3:1 a 1:3
fenbuconazol	30:1 a 1:30	10:1 a 1:4	6:1 a 1:2
fenfuram	180:1 a 1:2	60:1 a 2:1	36:1 a 4:1
fenhexamida	300:1 a 2:1	100:1 a 5:1	80:1 a 14:1
fenoxanil	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
fenpiclonil	750:1 a 1:3	250:1 a 1:1	120:1 a 14:1
fenpropidina	300:1 a 1:1	100:1 a 3:1	60:1 a 8:1
fenpropimorfo	300:1 a 1:1	100:1 a 3:1	60:1 a 8:1
fenpirazamina	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	36:1 a 4:1
acetato de fentin	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
cloreto de fentin	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
hidróxido de fentin	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
ferbam	3000:1 a 2:1	1000:1 a 5:1	240:1 a 27:1

Parceiro de Mistura	Razão de Peso Típica	Razão de Peso Mais Típica	Maior Razão de Peso Típica
ferimzona	300:1 a 1:2	100:1 a 2:1	60:1 a 7:1
fluazinam	225:1 a 1:2	75:1 a 2:1	30:1 a 6:1
fluodioxonil	75:1 a 1:4	25:1 a 1:2	18:1 a 2:1
flumetover	90:1 a 1:2	30:1 a 2:1	24:1 a 4:1
flumorfo	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	24:1 a 3:1
flupicolida	37:1 a 1:6	12:1 a 1:2	9:1 a 2:1
flupiram	150:1 a 1:30	50:1 a 1:10	24:1 a 3:1
fluoromida	1500:1 a 4:1	500:1 a 10:1	300:1 a 34:1
fluoxastrobina	45:1 a 1:6	15:1 a 1:2	12:1 a 2:1
fluquinconazol	45:1 a 1:4	15:1 a 1:2	12:1 a 2:1
flusilazol	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
flusulfamida	900:1 a 2:1	300:1 a 5:1	120:1 a 14:1
flutianil	75:1 a 1:12	25:1 a 1:4	12:1 a 2:1
flutolanil	180:1 a 1:2	60:1 a 2:1	36:1 a 4:1
flutriafol	45:1 a 1:4	15:1 a 1:2	12:1 a 2:1
fluxaproxad	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	24:1 a 3:1
folpet	900:1 a 1:2	300:1 a 3:1	120:1 a 14:1
fosetil-alumínio	2250:1 a 5:1	750:1 a 15:1	240:1 a 40:1
fuberidazol	450:1 a 1:2	150:1 a 3:1	90:1 a 10:1
furalaxil	150:1 a 1:15	50:1 a 1:5	12:1 a 2:1
furametpir	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
guazatina	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
hexaconazol	150:1 a 1:12	50:1 a 1:4	15:1 a 2:1

Parceiro de Mistura	Razão de Peso Típica	Razão de Peso Mais Típica	Maior Razão de Peso Típica
himexazol	2250:1 a 4:1	750:1 a 10:1	600:1 a 67:1
imibenconazol	150:1 a 1:12	50:1 a 1:4	15:1 a 2:1
iodocarb	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
ipconazol	150:1 a 1:12	50:1 a 1:4	15:1 a 2:1
iprobenfos	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
iprodiona	1200:1 a 2:1	400:1 a 5:1	120:1 a 14:1
iprovalicarb	90:1 a 1:3	30:1 a 1:1	18:1 a 3:1
isoprotiolano	1500:1 a 4:1	500:1 a 10:1	360:1 a 40:1
isopirazam	120:1 a 1:3	40:1 a 1:1	18:1 a 3:1
isotianil	120:1 a 1:3	40:1 a 1:1	18:1 a 3:1
kasugamicina	75:1 a 1:30	25:1 a 1:10	3:1 a 1:3
cresoxim-metil	75:1 a 1:6	25:1 a 1:2	18:1 a 2:1
mancozeb	1800:1 a 2:1	600:1 a 4:1	180:1 a 20:1
mandipropamida	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	16:1 a 2:1
maneb	1800:1 a 2:1	600:1 a 4:1	180:1 a 20:1
mepanipirim	180:1 a 1:1	60:1 a 3:1	48:1 a 8:1
mepronil	75:1 a 1:12	25:1 a 1:4	12:1 a 2:1
meptildinocap	75:1 a 1:3	25:1 a 1:1	18:1 a 3:1
metalaxil	150:1 a 1:15	50:1 a 1:5	12:1 a 2:1
metalaxil-M	75:1 a 1:15	50:1 a 1:5	6:1 a 1:1
metconazol	30:1 a 1:6	10:1 a 1:2	8:1 a 2:1
metasulfocarb	1500:1 a	500:1 a 1:4	120:1 a

Parceiro de Mistura	Razão de Peso Típica	Razão de Peso Mais Típica	Maior Razão de Peso Típica
	1:12		14:1
metiram	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
metominostrobin	90:1 a 1:4	30:1 a 1:2	24:1 a 3:1
metrafenona	60:1 a 1:4	20:1 a 1:2	16:1 a 2:1
miclobutanil	52:1 a 1:9	17:1 a 1:3	9:1 a 1:1
naftifina	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
neo-asozina (metanoarsonato férrico)	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
nuarimol	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
octilinona	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
ofurace	150:1 a 1:15	50:1 a 1:5	12:1 a 2:1
orlastrobin	90:1 a 1:4	30:1 a 1:2	24:1 a 3:1
oxadixil	150:1 a 1:15	50:1 a 1:5	12:1 a 2:1
ácido oxalínico	300:1 a 1:3	100:1 a 1:1	60:1 a 7:1
oxpoconazol	150:1 a 1:12	50:1 a 1:4	15:1 a 2:1
oxicarboxina	180:1 a 1:2	60:1 a 2:1	36:1 a 4:1
oxitetraclina	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	30:1 a 4:1
pefurazoato	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
penconazol	15:1 a 1:15	5:1 a 1:5	3:1 a 1:2
pencicuron	1500:1 a 2:1	500:1 a 5:1	90:1 a 14:1
penflufen	120:1 a 1:3	40:1 a 1:1	18:1 a 3:1
pentipirad	120:1 a 1:3	40:1 a 1:1	18:1 a 3:1
ácido fosforoso e sais	1500:1 a	500:1 a 1:4	120:1 a

Parceiro de Mistura	Razão de Peso Típica	Razão de Peso Mais Típica	Maior Razão de Peso Típica
	1:12		14:1
ftalida	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
picoxistrobina	75:1 a 1:6	25:1 a 1:2	15:1 a 2:1
piperlina	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
polioxina	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	30:1 a 4:1
probenazol	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
procloraz	225:1 a 1:2	75:1 a 3:1	60:1 a 7:1
procimidona	450:1 a 1:1	150:1 a 3:1	90:1 a 10:1
propamocarb	300:1 a 2:1	100:1 a 5:1	80:1 a 14:1
propamocarb-hidrocloreto	300:1 a 2:1	100:1 a 5:1	80:1 a 14:1
propiconazol	45:1 a 1:6	15:1 a 1:2	12:1 a 2:1
propineb	450:1 a 2:1	150:1 a 5:1	90:1 a 14:1
proquinazida	30:1 a 1:12	10:1 a 1:4	6:1 a 1:2
protioconazol	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	15:1 a 2:1
piraclostrobina	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	18:1 a 2:1
pirametostrobina	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	18:1 a 2:1
piraoxistrobina	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	18:1 a 2:1
pirazofos	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a :
piribencarb	150:1 a 1:2	50:1 a 2:1	36:1 a 4:1
pirifenox	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
pirimetanil	300:1 a 1:2	100:1 a 2:1	30:1 a 4:1
pirifenona	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	24:1 a 3:1
piriquilona	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1

Parceiro de Mistura	Razão de Peso Típica	Razão de Peso Mais Típica	Maior Razão de Peso Típica
pirrolnitrina	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
quinmetionato	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
quinoxifeno	45:1 a 1:6	15:1 a 1:2	9:1 a 2:1
quintozeno	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
sedaxano	120:1 a 1:3	40:1 a 1:1	18:1 a 3:1
siltiofam	75:1 a 1:6	25:1 a 1:2	18:1 a 2:1
simeconazol	150:1 a 1:12	50:1 a 1:4	15:1 a 2:1
espiroxamina	225:1 a 1:2	75:1 a 3:1	45:1 a 7:1
estreptomicina	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	30:1 a 4:1
enxofre	3000:1 a 9:1	1000:1 a 25:1	600:1 a 67:1
tebuconazol	75:1 a 1:6	25:1 a 1:2	15:1 a 2:1
tebufloquina	45:1 a 1:6	15:1 a 1:2	9:1 a 2:1
tecloftalam	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
tecnazeno	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
terbinafina	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
tetraconazol	150:1 a 1:12	50:1 a 1:4	15:1 a 2:1
tiabendazol	450:1 a 1:2	150:1 a 3:1	90:1 a 10:1
tifluzamida	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
tiofanato	450:1 a 2:1	150:1 a 4:1	90:1 a 11:1
tiofanato-metil	450:1 a 2:1	150:1 a 4:1	90:1 a 11:1
tiram	1500:1 a 2:1	500:1 a 5:1	300:1 a 34:1

Parceiro de Mistura	Razão de Peso Típica	Razão de Peso Mais Típica	Maior Razão de Peso Típica
tiadinil	120:1 a 1:3	40:1 a 1:1	18:1 a 3:1
ticlofos-metil	1500:1 a 2:1	500:1 a 5:1	300:1 a 34:1
tolifluanid	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
triadimefon	150:1 a 1:12	50:1 a 1:4	15:1 a 2:1
triadimenol	150:1 a 1:12	50:1 a 1:4	15:1 a 2:1
triazóxido	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	120:1 a 14:1
triaciclazol	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
tridemorfo	300:1 a 1:1	100:1 a 3:1	60:1 a 8:1
trifloxistrobina	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	16:1 a 2:1
triflumizol	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
triforina	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
trimorfamida	450:1 a 1:3	150:1 a 1:1	60:1 a 7:1
tricotinazol	150:1 a 1:12	50:1 a 1:4	15:1 a 2:1
uniconazol	150:1 a 1:12	50:1 a 1:4	15:1 a 2:1
validamicina	1500:1 a 1:12	500:1 a 1:4	24:1 a 3:1
valifenato	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	16:1 a 2:1
vaifenal	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	16:1 a 2:1
vinclozolina	1200:1 a 2:1	400:1 a 5:1	120:1 a 14:1
zineb	1500:1 a 2:1	500:1 a 5:1	300:1 a 34:1
zoxamida	1500:1 a 2:1	500:1 a 5:1	300:1 a 34:1
5-cloro-6-(2,4,6-trifluorofenil)-7-(4-metilpiperidin-1-	150:1 a	50:1 a 1:4	15:1 a 2:1

Parceiro de Mistura	Razão de Peso Típica	Razão de Peso Mais Típica	Maior Razão de Peso Típica
il)[1,2,4]triazolo[1,5- α]pirimidina	1:12		
<i>N</i> -[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propin-1-il]oxi]-3-metoxifenil]etil]-3-metil-2-[(metilsulfonyl)amino]butanamida	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	16:1 a 2:1
<i>N</i> -[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propin-1-il]oxi]-3-metoxifenil]etil]-3-metil-2-[(etilsulfonyl)amino]-butanamida	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	16:1 a 2:1
2-butoxi-6-iodo-3-propil-4 <i>H</i> -1-benzopiran-4-ona	30:1 a 1:12	10:1 a 1:4	6:1 a 1:2
3-[5-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-3-isoxazolidinil]piridina	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	24:1 a 3:1
4-fluorofenil <i>N</i> -[1-[[[1-(4-cianofenil)etil]sulfonyl]metil]propil]carbamato	60:1 a 1:6	20:1 a 1:2	16:1 a 2:1
<i>N</i> -[[[ciclopropilmetoxi]amino][6-(difluorometoxi)-2,3-difluorofenil]metileno]benzoacetamida	15:1 a 1:30	5:1 a 1:10	3:1 a 1:3
α -[metoxiimino]- <i>N</i> -metil-2-[[[1-[3-(trifluorometil)fenil]etoxi]imino]-metil]benzoacetamida	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	24:1 a 3:1
<i>N'</i> -[4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2,5-dimetilfenil]- <i>N</i> -etil- <i>N</i> -metilmetanimidamida	150:1 a 1:6	50:1 a 1:2	24:1 a 3:1
<i>N</i> -(4-cloro-2-nitrofenil)- <i>N</i> -etil-4-metilbenzenosulfonamida	150:1 a 1:6	50:1 a 1:2	24:1 a 3:1
2-[[[3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2-propen-1-ilideno]amino]oxi]metil]- α -(metoxiimino)- <i>N</i> -metilbenzoacetamida	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	18:1 a 2:1
2-[[[3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2-propen-1-ilideno]amino]oxi]metil]- α -(metoxiimino)- <i>N</i> -metilbenzoacetamida	150:1 a 1:3	50:1 a 1:1	36:1 a 4:1
3-cloro-5-(4-clorofenil)-6-metil-4-(2,4,6-trifluorofenil)piridazina	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	24:1 a 3:1
<i>N</i> -[9-(diclorometileno)-1,2,3,4-tetraidro-1,4-metanonaftaleno-5-il]-3-(difluorometil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	24:1 a 3:1
pentil <i>N</i> -[6-[[[(1-metil-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)fenilmetileno]amino]oxi]metil]-2-piridinil]carbamato	90:1 a 1:6	30:1 a 1:2	24:1 a 3:1

Exemplos de outros compostos ou agentes biologicamente ativos com os quais uma forma sólida do Composto 1 pode ser formulada são: inseticidas como abamectina, acefato, acetamiprid, amidoflomet (S-1955), avermectina, azadirachtina, azinfos-metil, bifentrina, bifenazato, 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1*H*-pirazol-5-

carboxamida, buprofezin, carbofuran, cartap, clorantraniliprole clorfenapir, clorfluazuron, clorpirifos, clorpirifos-metil, cromafenozide, clotianidin, ciflumetofen, ciflutrina, beta-ciflutrina, cialotrina, lambda-cialotrina, cipermetrin, ciromazina, deltametrina, diafentiuron, diazinona, dieldrina, diflubenzuron, 5 dimeflutrina, dimetoato, dinotefuran, diofenolan, emamectina, endosulfan, esfenvalerate, ethiprole, fenotiocarb, fenoxicarb, fenpropatrina, fenvalerate, fipronil, flonicoamida, flubendiamida, flucitrinato, tau-fluvalinato, flufenerim (UR-50701), flufenoxuron, fonofos, halofenozida, hexaflumuron, hidrametilnon, imidacloprid, indoxacarb, isofenfos, lufenuron, malation, meperflutrina, 10 metaflumizona, metaldeído, metamidofos, metidation, metomil, metopreno, metoxiclor, metoflutrina, monocrotofos, metoxifenoazida, nitenpiram, nitiazina, novaluron, noviflumuron (XDE-007), oxamil, paration, paration-metil, permetrina, forato, fosadona, fosmet, fosfamidon, pirimicarb, profenofos, proflutrina, pimetozina, pirafluprole, piretrina, piridalil, pirfluquinazona, 15 piriprole, piriproxifen, rotenona, rianodina, spinetoram, espinosade, espirodiclofeno, espiromesifeno (BSN 2060), spirotetramat, sulfoxaflor, sulprofos, tebufenozida, teflubenzuron, teflutrina, terbufos, tetraclorvinfos, tetrametilflutrina, tiacloprid, tiametoxam, tiodicarb, tiosultap-sódio, tralometrina, triazamato, triclofon e triflumuron; e agentes biológicos incluindo bactérias 20 entomopatogênicas, como *Bacillus thuringiensis* subespécie *aizawai*, *Bacillus thuringiensis* subespécie *kurstaki*, e as delta-endotoxinas encapsuladas de *Bacillus thuringiensis* (por exemplo, Cellcap, MPV, MPVII); fungos entomopatogênicos, como fungo muscardina-verde; e vírus entomopatogênicos incluindo baculovírus, vírus nucleopoliedro (NPV) como HzNPV, AfNPV; e vírus 25 granulose (GV) como CpGV.

Formas sólidas do Composto 1 e composições do mesmo podem ser aplicadas a plantas geneticamente transformadas para expressar proteínas tóxicas a pragas invertebradas (como delta-endotoxinas *Bacillus thuringiensis*).

O efeito das composições fungicidas exogenicamente aplicadas desta invenção pode ser sinérgica com as proteínas de toxina expressas.

A Tabela 8 lista combinações específicas de agentes de controle de praga invertebrada com um componente (a) de misturas ou composições ilustrativas da presente invenção que compreende formas sólidas do Composto 1. A primeira coluna da Tabela 8 lista os agentes de controle específicos de praga invertebrada (por exemplo, "Abamectina" na primeira linha). A segunda coluna da Tabela 8 lista o modo de ação (se conhecido) ou classe química dos agentes de controle de praga invertebrada. A terceira coluna da Tabela 8 lista realização(s) de faixas de razões de peso para taxas nas quais o agente de controle de praga invertebrada é tipicamente aplicada relativo a um componente (a) (por exemplo, "50:1 a 1:50" de abamectina relativa a misturas ou composições ilustrativas da presente invenção que compreende uma forma sólida do Composto 1 por peso). Logo, por exemplo, a primeira linha da Tabela 8 descreve especificamente a combinação de um componente (a) de misturas ou composições da presente invenção que compreende uma forma sólida do Composto 1 (por exemplo, polimorfo de Forma B) com abamectina é tipicamente aplicada em uma razão de peso entre 50:1 a 1:50. As linhas remanescentes da Tabela 8 devem ser compreendidas similarmente.

20

TABELA 8

Agente de Controle de Praga Invertebrada	Modo de Ação ou Classe Química	Razão de Peso Típica
Abamectina	lactonas macrocíclicas	50:1 a 1:10
Acetamiprid	neonicotinoides	150:1 a 1:200
Amitraz	ligantes de receptores de octopamina	200:1 a 1:100
Avermectina	lactonas macrocíclicas	50:1 a 1:50
Azaridirectina	agonistas de ecdisona	100:1 a 1:120
Beta-ciflutrina	moduladores de canal de sódio	150:1 a 1:200
Bifentrina	moduladores de canal de sódio	100:1 a 1:10
Bupofrezina	inibidores de síntese de quitina	500:1 a 1:50
Cartap	análogos de nereistoxina	100:1 a 1:200

Agente de Controle de Praga Invertebrada	Modo de Ação ou Classe Química	Razão de Peso Típica
Clorantniliprole	ligantes de receptores de rianodina	100:1 a 1:120
Clorfenapir	inibidores de transporte de elétron mitocondrial	300:1 a 1:200
Clorpirifos	inibidores de colinesterase	500:1 a 1:200
Clotianidina	neonicotinoides	100:1 a 1:400
Ciflutrina	moduladores de canal de sódio	150:1 a 1:200
Cialotrina	moduladores de canal de sódio	150:1 a 1:200
Cipermitrina	moduladores de canal de sódio	150:1 a 1:200
Ciromazina	inibidores de síntese de quitina	400:1 a 1:50
Deltametrina	moduladores de canal de sódio	50:1 a 1:400
Dieldrina	inseticidas de ciclodieno	200:1 a 1:100
Dinotofuran	neonicotinoides	150:1 a 1:200
Diofenolan	inibidor de troca de carapaça	150:1 a 1:200
Emamectina	lactonas macrocíclicas	50:1 a 1:10
Endosulfan	inseticidas de ciclodieno	200:1 a 1:100
Esfenvalerato	modulares de canal de sódio	50:1 a 1:10
Etiprole	bloqueadores de canal de cloreto regulados por GABA	200:1 a 1:100
Fenotiocarb		150:1 a 1:200
Fenoxicarb	mimetizadores de hormônio jovem	500:1 a 1:100
Fenvalerato	moduladores de canal de sódio	150:1 a 1:200
Fipronil	bloqueadores de canal de cloreto regulados por GABA	150:1 a 1:100
Flonicamid		200:1 a 1:100
Flubendiamida	ligantes de receptor de rianodina	100:1 a 1:120
Flufenoxuron	inibidores de síntese de quitina	200:1 a 1:100
Hexaflumuron	inibidores de síntese de quitina	300:1 a 1:50
Hidrametilnon	inibidores de transporte de elétron mitocondrial	150:1 a 1:250
Imidacloprid	neonicotinoides	1000:1 a 1:1000
Indoxacarb	moduladores de canal de sódio	200:1 a 1:50
Lambda-cialotrina	moduladores de canal de sódio	50:1 a 1:250
Lufenuron	inibidores de síntese de quitina	500:1 a 1:250
Metaflumizona		200:1 a 1:200
Metomil	inibidores de colinesterase	500:1 a 1:100
Metoprene	mimetizadores de hormônio jovem	500:1 a 1:100
Metoxifenoazida	agonistas de ecdisona	50:1 a 1:50
Nitenpiram	neonicotinoides	150:1 a 1:200
Nitiazina	neonicotinoides	150:1 a 1:200

Agente de Controle de Praga Invertebrada	Modo de Ação ou Classe Química	Razão de Peso Típica
Nuvaluron	inibidores de síntese quitina	500:1 a 1:150
Oxamil	inibidores de colinesterase	200:1 a 1:200
Pimetrozina		200:1 a 1:100
Piretrina	moduladores de canal de sódio	100:1 a 1:10
Piridaben	inibidores de transporte de elétron mitocondrial	200:1 a 1:100
Piridaliil		200:1 a 1:100
Piriproxifen	mimetizadores de hormônio jovem	500:1 a 1:100
Rianodina	ligantes de receptor de rianodina	100:1 a 1:120
Spinetoram	lactonas macrocíclicas	150:1 a 1:100
Espinosade	lactonas macrocíclicas	500:1 a 1:10
Spirodiclofen	inibidores de síntese de lipídio	200:1 a 1:200
Spirofemesifen	inibidores de síntese de lipídio	200:1 a 1:200
Tebufenozida	agonistas de ecdisona	500:1 a 1:250
Tiacloprid	neonicotinoides	100:1 a 1:200
Tiametoxam	neonicotinoides	1250:1 a 1:1000
Tiodicarb	inibidores colinesterase	500:1 a 1:400
Tiosultap-sódio		150:1 a 1:100
Tralometrina	moduladores de canal de sódio	150:1 a 1:200
Triazamato	inibidores colinesterase	250:1 a 1:100
Triflumuron	inibidores de síntese de quitina	200:1 a 1:100
<i>Bacillus thuringiensis</i>	agentes biológicos	50:1 a 1:10
Delta-endotoxina de <i>Bacillus thuringiensis</i>	agentes biológicos	50:1 a 1:10
NPV (por exemplo, Gemstar)	agentes biológicos	50:1 a 1:10

Uma realização de agentes de controle de praga invertebrada (por exemplo, inseticidas e acaricidas) para misturar com uma forma sólida do Composto 1 (por exemplo, polimorfo de Forma B) inclui moduladores de canal de sódio como bifentrina, cipermetrina, cialotrina, lambda-cialotrina, ciflutrina, 5 beta-ciflutrina, deltametrina, dimeflutrina, esfenvalerato, fenvalerato, indoxacarb, metoflutrina, proflutrina, piretrina e tralometrina; inibidores de colinesterase como clorpirifos, metomil, oxamil, tiodicarb e triazamato; neonicotinoides como acetamiprid, clotianidina, dinotefurano, imidacloprid, nitenpiram, nitiazina, tiacloprid e tiametoxam; lactonas macrocíclicas inseticidas

como spinetoram, espinosade, abamectina, avermectina e emamectina; bloqueadores de canal de cloreto regulados por GABA (ácido γ -aminobutírico) como endosulfano, etiprol e fipronil; inibidores de síntese de quitina como buprofezin, ciromazina, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, noviflumuron e triflumuron; mimetizadores de hormônio jovem como diofenolan, fenoxicarb, metopreno e piriproxifen; ligantes de receptores de octopamina como amitraz; agonistas de ecdisona como azadirachtin, metoxifenoazida e tebufenoazida; ligantes de receptores de rianodina como rianodina, diamidas antranílicas como clorantraniliprole, flubendiamida, 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-[(1-metiletil)amino]carbonil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamida, 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamida, 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamida e 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-[(1-metiletil)amino]carbonil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamida; análogos de nereistoxina como cartap; inibidores de transporte de elétron mitocondrial como clorfenapir, hidrametilnon e piridaben; inibidores de biossíntese de lipídio como espiroclorfenol e espiromesifeno; inseticidas de ciclodieno como dieldrina; ciflumetofen; fenotiocarb; flonicamida; metaflumizona; pirafloprole; piridilil; piriprole; pimezotina; espirotetramato; e tiosulfato-sódio. Uma realização de agentes biológicos para mistura com uma forma sólida do Composto 1 incluem vírus nucleopoliedro como HzNPV e AfNPV; *Bacillus thuringiensis* e delta-endotoxinas encapsuladas de *Bacillus thuringiensis* como Cellcap, MPV e MPVII; assim como inseticidas que ocorrem naturalmente e virais geneticamente modificados incluindo membros da família Baculoviridae assim como fungos entomófagos. Digna de nota é uma composição que compreende uma forma sólida do Composto 1 e pelo menos um composto ou agente adicional biologicamente ativo selecionado dos Agentes de Controle de Pragas

Invertebradas listados na Tabela 8 acima.

As referências gerais para protetores agrícolas (ou seja, inseticidas, fungicidas, nematocidas, acaricidas, herbicidas e agentes biológicos) incluem The Pesticide Manual, 13ª edição, C. D. S. Tomlin, Editor, British Crop
5 Protection Council, Farnham, Surrey, U.K., 2003 e The BioPesticide Manual, 2ª
edição, L. G. Copping, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K.,
2001. Os seguintes TESTES demonstram a eficácia de controle de formulações
de formas sólidas do Composto 1 em patógenos específicos. A proteção de
controle de patógeno conferida pelas formulações de formas sólidas do Composto
10 1 não está limitada, entretanto, a estas espécies.

EXEMPLOS BIOLÓGICOS DA INVENÇÃO

O protocolo geral para preparar suspensões de teste para os Testes
A a E: as composições formuladas que compreendem o polimorfo de Forma B do
Composto 1 testado foram dispersas em água para fornecer suspensões aquosas
15 contendo 54 ppm do Composto 1. As suspensões aquosas diluídas foram então
aspergidas em plantas de teste jovens logo antes do ponto de escoamento para
fornecer uma taxa de aplicação equivalente a 50 g ai/ha.

TESTE A

Mudas de parreira foram inoculadas com uma suspensão de
20 esporo de *Plasmopara viticola* (o agente de causal de míldio de parreira) e
incubadas em uma atmosfera saturada a 20°C por 24hs. Após um período de
adicional de secagem de 24hs, a suspensão de teste foi aspergida nas mudas
de parreira e então levadas a uma câmara de crescimento a 20°C por 4 dias,
após os quais as unidades de teste foram colocadas de volta em uma
25 atmosfera saturada a 20°C por 24hs. Com a remoção, as classificações de
doença foram visualmente efetuadas.

TESTE B

A suspensão de teste foi aspergida em mudas de parreira que

foram então deixadas para secar em uma sala de secagem de um dia para o outro. No dia seguinte, as mudas foram inoculadas com uma suspensão de esporo de *Plasmopara viticola* (o agente de causal de míldio de parreira) e incubadas em uma atmosfera saturada a 20°C por 24hs. As mudas foram
5 então movidas para uma câmara de crescimento a 20°C por 5 dias, após os quais as unidades de teste foram colocadas de volta em uma atmosfera saturada a 20°C por 24hs. Com a remoção, as classificações de doença foram visualmente efetuadas.

TESTE C

10 Plantas de batata com quatro dias de vida foram inoculadas com uma suspensão de esporo de *Phytophthora infestans* (o agente de causal de requeima da batateira) e incubadas em uma atmosfera saturada a 20°C por 24hs. Após um breve período de secagem, a suspensão de teste foi aspergida nas plantas de batata e então movida para uma câmara de crescimento a 20°C
15 por 5 dias, após os quais classificações de doença foram efetuadas.

TESTE D

A suspensão de teste foi aspergida em plantas de batata com quatro semanas de vida que foram então deixadas para secar em uma sala de secagem de um dia para o outro. No dia seguinte, as plantas foram inoculadas
20 com uma suspensão de esporo de *Phytophthora infestans* (o agente de causal da requeima da batateira) e incubadas em uma atmosfera saturada a 20°C por 24hs, e então movidas para uma câmara de crescimento a 20°C por 4 dias, após os quais classificações de doença foram visualmente efetuadas.

TESTE E

25 As plantas de batata com quatro semanas de vida foram inoculadas com uma única gota de 5 µl contendo uma suspensão de esporo de *Phytophthora infestans* (o agente de causal de requeima da batateira) em cada uma de 2 folhas. Elas foram incubadas em uma atmosfera saturada a 20°C por

24hs. Após um período de secagem adicional de 24hs, a suspensão de teste foi aspergida nas plantas de batata e então foram movidas para uma câmara de crescimento a 20°C por 3 dias após os quais as unidades de teste foram colocadas de volta em uma atmosfera saturada a 20°C por 24hs e a % inibição de esporulação foi medida. A porcentagem de inibição de esporulação foi medida ao extrair lesões da folha, colocando-a em água estéril e contando o número de esporos por ml ao utilizar um hemacitômetro.

Os resultados para os Testes A a E são dados na Tabela A. Na tabela, uma classificação de 100 indica 100% controle de doença (Testes A-D) ou 100% inibição de esporulação (Teste E), e uma classificação de 0 indica nenhum controle de doença (relativo aos controles). Um traço (-) indica nenhum resultado de teste. Um asterisco (*) indica que os compostos foram testados a 5,4 ppm.

TABELA A

N° de Exemplo de Formulação	Teste A	Teste B*	Teste C	Teste D	Teste E
14d	99	100	100	100	-
14c	99	100	99	100	-
13a	74	99	99	100	-
14a	99	100	99	100	-
13b	98	100	99	100	-
13c	99	100	99	100	-
14c	99	100	99	99	-
13d	99	-	99	-	-
13e	96	-	99	100	-
12b	-	-	-	-	87
12c	-	-	39	-	-

O protocolo geral para preparar suspensões de teste para os Testes F a H: as composições formuladas que compreendem polimorfo de Forma B do Composto 1 testado foram dispersas em água para fornecer suspensões aquosas do Composto 1. As suspensões aquosas foram então aspergidas em plantas de teste jovens imediatamente antes do ponto de escoamento para fornecer uma taxa de aplicação equivalente a 90 ou 100 g

ai/ha para teste em parreira (Teste F) e uma taxa de aplicação de 25 g ai/ha para teste em batata (Teste G e H).

TESTE F

As mudas de parreira foram inoculadas com uma suspensão de esporo de *Plasmopara viticola* (o agente de causal de míldio de parreira) e incubadas em uma atmosfera saturada a 20°C por 24hs. Após uma secagem adicional por 48hs em uma câmara de crescimento a 20°C, a suspensão de teste foi aspergida nas mudas de parreira. As mudas foram então movidas para uma câmara de crescimento a 20°C por 4 dias, após os quais as unidades de teste foram colocadas de volta em uma atmosfera saturada a 20°C por 24hs. Com a remoção, classificações de doença foram visualmente efetuadas.

TESTE G

As plantas de batata com dez dias de vida propagadas por clonagem foram inoculadas com uma suspensão de esporo de *Phytophthora infestans* (o agente de causal de requeima da batateira) e incubado em uma atmosfera saturada a 15°C por 24hs. Após um breve período de secagem, a suspensão de teste foi aspergida nas plantas de batata e então movidas para uma câmara de crescimento a 24°C por 5 dias, após os quais classificações de doença foram visualmente efetuadas.

TESTE H

As plantas de batata com onze dias de vida propagadas por clonagem foram inoculadas com uma suspensão de esporo de *Phytophthora infestans* (o agente de causal de requeima da batateira em batata) e incubado em uma atmosfera saturada a 15°C por 24hs. Após um breve período de secagem, a suspensão de teste foi aspergida nas plantas de batata e então movida para uma estufa a constantes 27°C por 5 dias, após os quais classificações de doença foram visualmente efetuadas. Os resultados para Testes F a H são dados na Tabela B. Na tabela, uma classificação de 100

indica 100% de controle de doença e uma classificação de 0 indica no controle de doença (relativo aos controles). Um traço (-) indica nenhum resultado de teste para uma formulação particular.

TABELA B

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

- 5 O protocolo geral para preparar composições de teste para Testes I a K: amisulbrom foi formulado e ametocradina foi obtida como materiais de grau técnico não-formulados. O Composto 1 foi formulado como uma dispersão de óleo contendo uma mistura de POE (polioxietileno) 40 sorbitol hexaoleato, POE 20 sorbitan trioleato, e surfactantes de resina alquil-peg em um veículo
- 10 líquido que consiste em um éster metil de ácido graxo C18 destilado. A ametocradina foi primeiro dissolvida em acetona e então suspensa na concentração desejada (em ppm) em acetona e água purificada (mistura 50/50 por volume) contendo 250 ppm do surfactante Trem® 014 (ésteres de álcool poliídrico). O amisulbrom foi disperso em água suficiente para fornecer a

concentração desejada, e nem solvente orgânico nem surfactante foi adicionado à suspensão. As misturas de teste resultantes foram então utilizadas nos Testes I a K. Ao aspergir uma 200 ppm mistura de teste ao ponto de escoamento nas plantas de teste foi o equivalente a uma taxa de 800 g/ha.

- 5 Os testes foram replicados três vezes e os resultados relatados como a média dos três replicados. A presença de um efeito sinérgico entre dois ingredientes ativos foi estabelecido com a ajuda da equação de Colby (ver Colby, S. R. "Calculating Synergistic and Antagonistic Responses of Herbicide Combinations", Weeds, (1967), 15, 20 a 22):

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

- 10 Ao utilizar o método de Colby, a presença de uma interação sinérgica entre dois ingredientes ativos é estabelecida ao primeiro calcular a atividade prevista, p, da mistura baseado nas atividades dos dois componentes aplicado apenas. Se p for menor do que o efeito experimentalmente estabelecido, o sinergismo ocorreu. Na equação acima, A é a atividade fungicida em controle de
- 15 porcentagem de um componente aplicado sozinho na taxa x. O termo B é a atividade fungicida em controle de porcentagem do segundo componente aplicado na taxa y. A equação estima p, a atividade fungicida esperada da mistura de A na taxa x com B na taxa y se seus efeitos são estritamente aditivos e nenhuma interação tenha ocorrido.

20

TESTE I

- A mistura de teste foi aspergida ao ponto de escoamento em mudas de tomate. No dia seguinte, as mudas foram inoculadas com uma suspensão de esporo de *Phytophthora infestans* (o agente de causal de requeima do tomateiro) e incubadas em uma atmosfera saturada a 20°C por 24hs, e então movidas para uma
- 25 câmara de crescimento a 20°C por 4 dias, após os quais classificações de tempo de doença foram efetuadas.

TESTE J

A mistura de teste foi aspergida ao ponto de escoamento em mudas de pepino. No dia seguinte, as mudas foram inoculadas com uma suspensão de esporo de *Pseudoperonospora cubensis* (o agente de causal de mildio em pepino) e incubadas em atmosfera saturada a 20°C por 24hs, e movidas para uma câmara de crescimento a 20°C por 6 dias, após os quais classificações de tempo de doença foram efetuadas.

TESTE K

As mudas de tomate foram inoculadas com uma suspensão de esporo de *Phytophthora infestans* (o agente de causal de requeima do tomateiro) e incubadas em uma atmosfera saturada a 20°C por 17 h. Após um breve período de secagem, a suspensão de teste foi aspergida ao ponto de escoamento nas mudas de tomate, que foram então movidas para uma câmara de crescimento a 20°C por 3 dias, após os quais classificações visuais de tempo de doença foram efetuadas.

Os resultados para Testes I a K são dados nas Tabelas C a E. Cada tabela corresponde a um conjunto de avaliações realizadas juntas e ao mesmo tempo. Em cada tabela, uma classificação de 100 indica 100% de controle de doença e uma classificação de 0 indica nenhum controle de doença (relativo aos controles). As colunas identificadas com "Obs" indicam a média de resultados observados a partir das três replicações. As colunas identificadas com "Esp" indicam o valor esperado para cada mistura de tratamento ao utilizar a equação de Colby.

TABELA C

Efeitos Observados e Esperados do Composto 1 sozinho e Misturas com Amisulbrom e Ametoctradina para Controlar Requeima da Batateira em Tomate e Mildio em Pepino

Taxa de Aplicação (ppm) do Composto 1	Componente (b)	Taxa de Aplicação (ppm) do Composto (b)	Teste I		Teste J	
			Obs	Esp	Obs	Esp
0	—	0	0	—	0	—

Taxa de Aplicação (ppm) do Composto 1	Componente (b)	Taxa de Aplicação (ppm) do Composto (b)	Teste I		Teste J	
			Obs	Esp	Obs	Esp
0,00001	–	0	39	–	17	–
0,0001	–	0	63	–	47	–
0,001	–	0	72	–	40	–
0,01	–	0	100	–	94	–
0,1	–	0	100	–	100	–
0	amisulbrom	0,08	57	–	0	–
0	amisulbrom	0,4	52	–	0	–
0	amisulbrom	2	82	–	95	–
0	amisulbrom	10	100	–	100	–
0	amisulbrom	40	100	–	100	–
0,001	amisulbrom	0,08	46	88	0	40
0,001	amisulbrom	0,4	67	86	0	40
0,001	amisulbrom	2	80	95	85	97
0,001	amisulbrom	10	100	100	100	100
0,001	amisulbrom	40	100	100	100	100
0,01	amisulbrom	0,08	91	100	40	94
0,01	amisulbrom	0,4	99	100	82	94
0,01	amisulbrom	2	100	100	100	100
0,01	amisulbrom	10	100	100	100	100
0,01	amisulbrom	40	100	100	100	100
0,01	amisulbrom	0,08	8	–	0	–
0	amectotradina	0,4	23	–	0	–
0	amectotradina	2	63	–	0	–
0	amectotradina	10	83	–	26	–
0	amectotradina	40	83	–	95	–
0	amectotradina	0,08	8	74	0	40
0,001	amectotradina	0,4	39	78	0	40
0,001	amectotradina	2	63	90	0	40
0,001	amectotradina	10	67	95	63	56
0,001	amectotradina	40	97	95	96	97
0,001	amectotradina	0,08	100	100	53	94
0,01	amectotradina	0,4	90	100	77	94
0,01	amectotradina	02	100	100	93	94
0,01	amectotradina	10	100	100	97	96
0,01	amectotradina	40	100	100	100	100

TABELA D

Efeitos Observados e Esperados do Composto 1 sozinho e Misturas

com Amisulbrom e Amectotradina para Controlar Requeima da Batateira em
Tomate

Taxa de Aplicação (ppm) do Composto 1	Componente (b)	Taxa de Aplicação (ppm) do Composto (b)	Teste I	
			Obs	Esp
0	—	0	0	—
0,00001	—	0	0	—
0,0001	—	0	0	—
0,001	—	0	80	—
0,01	—	0	93	—
0,1	—	0	100	—
0	amisulbrom	0,016	0	—
0	amisulbrom	0,08	9	—
0	amisulbrom	0,4	63	—
0	amisulbrom	2	85	—
0	amisulbrom	10	86	—
0,0001	amisulbrom	0,016	0	0
0,0001	amisulbrom	0,08	50	9
0,0001	amisulbrom	0,4	40	63
0,0001	amisulbrom	2	74	85
0,0001	amisulbrom	10	97	86
0,001	amisulbrom	0,016	53	80
0,001	amisulbrom	0,08	9	90
0,001	amisulbrom	0,4	0	88
0,001	amisulbrom	2	92	85
0,001	amisulbrom	10	97	99
0	amectotradina	0,08	9	—
0	amectotradina	0,4	0	—
0	amectotradina	2	0	—
0	amectotradina	10	94	—
0	amectotradina	40	93	—
0,0001	amectotradina	0,08	24	9
0,0001	amectotradina	0,4	47	0
0,0001	amectotradina	2	80	0
0,0001	amectotradina	10	79	94
0,0001	amectotradina	40	87	93

Taxa de Aplicação (ppm) do Composto 1	Componente (b)	Taxa de Aplicação (ppm) do Composto (b)	Teste I	
			Obs	Esp
0,001	amectotradina	0,08	0	85
0,001	amectotradina	0,4	9	89
0,001	amectotradina	2	26	96
0,001	amectotradina	10	76	96
0,001	amectotradina	40	87	97

TABELA E

Efeitos Observados e Esperados do Composto 1 sozinho e Misturas com Amisulbrom e Amectotradina para Controlar Requeima da Batateira em Tomate

Taxa de Aplicação (ppm) do Composto 1	Componente (b)	Taxa de Aplicação (ppm) do Composto (b)	Teste K	
			Obs	Esp
0	—	0	0	—
0,001	—	0	0	—
0,01	—	0	17	—
0,1	—	0	80	—
1	—	0	99	—
10	—	0	100	—
0	amisulbrom	0,4	0	—
0	amisulbrom	2	0	—
0	amisulbrom	10	0	—
0	amisulbrom	40	0	—
0	amisulbrom	200	0	—
0,01	amisulbrom	0,4	0	17
0,01	amisulbrom	2	0	17
0,01	amisulbrom	10	0	17
0,01	amisulbrom	40	0	17
0,01	amisulbrom	200	0	17
0,1	amisulbrom	0,4	64	80
0,1	amisulbrom	2	40	80
0,1	amisulbrom	10	33	80
0,1	amisulbrom	40	63	80
0,1	amisulbrom	200	77	80
0	amectotradina	0,4	0	—
0	amectotradina	2	0	—
0	amectotradina	10	0	—
0	amectotradina	40	0	—

Taxa de Aplicação (ppm) do Composto 1	Componente (b)	Taxa de Aplicação (ppm) do Composto (b)	Teste K	
			Obs	Esp
0	amectotradina	200	0	—
0,01	amectotradina	0,4	0	17
0,01	amectotradina	2	0	17
0,01	amectotradina	10	0	17
0,01	amectotradina	40	0	17
0,01	amectotradina	200	0	17
0,1	amectotradina	0,4	72	80
0,1	amectotradina	2	72	80
0,1	amectotradina	10	80	80
0,1	amectotradina	40	86	80
0,1	amectotradina	200	88	80

As Tabelas C a E mostram composições da presente invenção que compreende misturas do Composto 1 com compostos do componente (b) demonstrando controle sinérgico de requeima do tomateiro e míldio em pepino. Como o controle não pode exceder 100%, o aumento acima da atividade fungicida esperada pode ser maior quando os componentes separados de ingrediente ativo sozinhos estão em taxas de aplicação fornecidas consideravelmente menor do que 100% de controle. A sinergia pode não ser evidente em taxas de aplicação baixas em que os componentes individuais sozinhos de ingrediente ativo têm pouca atividade. Entretanto, em algumas ocorrências, maior atividade foi observada para combinações em que ingredientes ativos individuais sozinhos nas mesmas taxas de aplicação apresentaram essencialmente nenhuma atividade. Como demonstrado acima, esta invenção fornece um método vantajoso de combater doenças como requeima do tomateiro (*Phytophthora infestans*) e míldio em pepino (*Pseudoperonospora cubensis*).

REIVINDICAÇÕES

1. POLIMORFO CRISTALINO, de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazoliil]-2-tiazoliil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1il]etanona, caracterizado pelo fato de ser designado como Forma B
- 5 definido por um padrão de difração de raio-X de pó que tem pelo menos as posições de reflexão 2 θ :

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

2. MÉTODO PARA PREPARAR UM POLIMORFO CRISTALINO, de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazoliil]-2-tiazoliil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona,
- 10 caracterizado pelo fato de que compreende formar uma mistura de reação ao colocar em contato 2-bromo-1-[4,5-dihidro-5-(2,6-difluorofenil)-3-isoxazoliil]etanona e 1-[2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]acetil]-4-piperidinacarbotioamida na presença de um solvente alcanol; neutralizar a
- 15 mistura de reação com base; e adicionar água e cristais de semente do polimorfo cristalino à mistura de reação.

3. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o solvente alcanol é selecionado a partir de metanol e etanol, incluindo misturas dos mesmos.

4. MÉTODO PARA PREPARAR UM POLIMORFO
- 20 CRISTALINO, de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazoliil]-2-tiazoliil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona caracterizado

pelo fato de ser designado como Forma B definido por um padrão de difração de raio-X de pó que tem pelo menos as posições de reflexão 2 θ :

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

que compreende misturar um polimorfo cristalino de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-

- 5 (trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona designado como Forma A definido por um padrão de difração de raio-X de pó que tem pelo menos as posições de reflexão 2 θ :

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

- com um solvente que compreende um álcool para formar uma pasta; adicionar cristais de semente de polimorfo de Forma B à pasta; e manter a
10 pasta enquanto polimorfo de Forma A é convertido em polimorfo de Forma B.

5. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o solvente compreende até cerca de 30% de água por volume e o álcool é selecionado a partir de metanol e etanol, incluindo misturas dos

mesmos.

6. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a pasta consiste essencialmente de uma mistura de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona com metanol ou com metanol e água, ou
5 consiste essencialmente de uma mistura de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona com etanol ou com etanol e água.

7. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado
10 pelo fato de que o polimorfo de Forma A misturado com o solvente está em mistura com polimorfo de Forma B.

8. COMPOSIÇÃO FUNGICIDA, caracterizada pelo fato de que compreende (a) pelo menos uma forma sólida de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona; e (b) pelo menos um componente
15 adicional selecionado a partir do grupo que consiste em surfactantes, diluentes sólidos e veículos líquidos.

9. COMPOSIÇÃO FUNGICIDA, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que o componente (a) compreende
20 um polimorfo cristalino de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona designado como Forma A definido por um padrão de difração de raio-X de pó que tem pelo menos as posições de reflexão 2θ:

2θ
13,321
17,353
17,563
19,329
22,93

<u>2θ</u>
24,326
25,852
26,792

10. COMPOSIÇÃO FUNGICIDA, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que o componente (a) compreende um polimorfo cristalino de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]etanona designado como Forma B definido por um padrão de difração de raio-X de pó que tem pelo menos as posições de reflexão 2θ:

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

11. COMPOSIÇÃO FUNGICIDA, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que compreende um veículo líquido que forma uma fase líquida contínua no qual o componente (a) é disperso.

12. COMPOSIÇÃO FUNGICIDA, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que o veículo líquido que forma a fase líquida contínua contém pelo menos cerca de 50% de água por peso do veículo líquido.

13. COMPOSIÇÃO FUNGICIDA, de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um componente líquido imiscível em água emulsificado na fase líquida

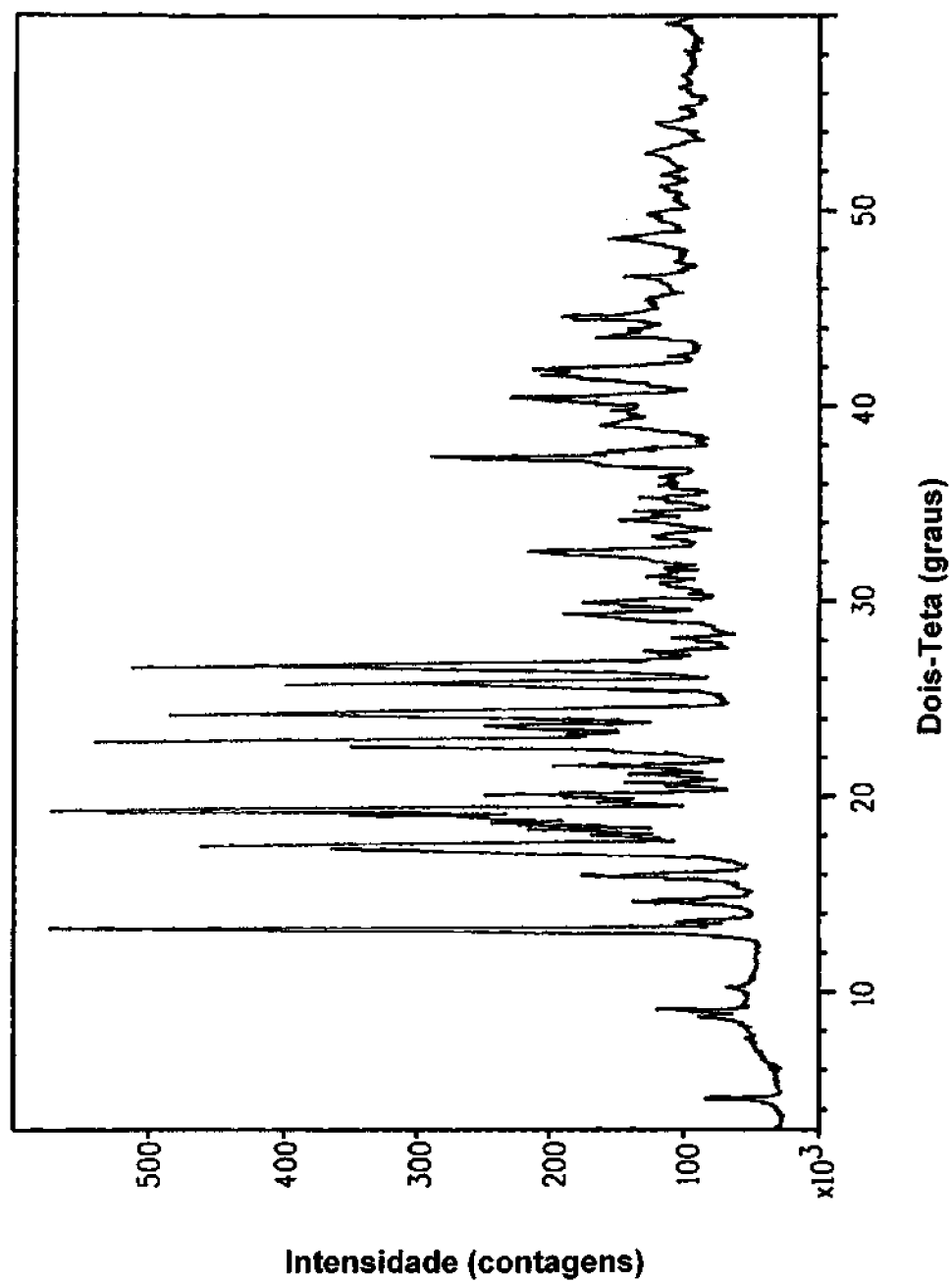
contínua.

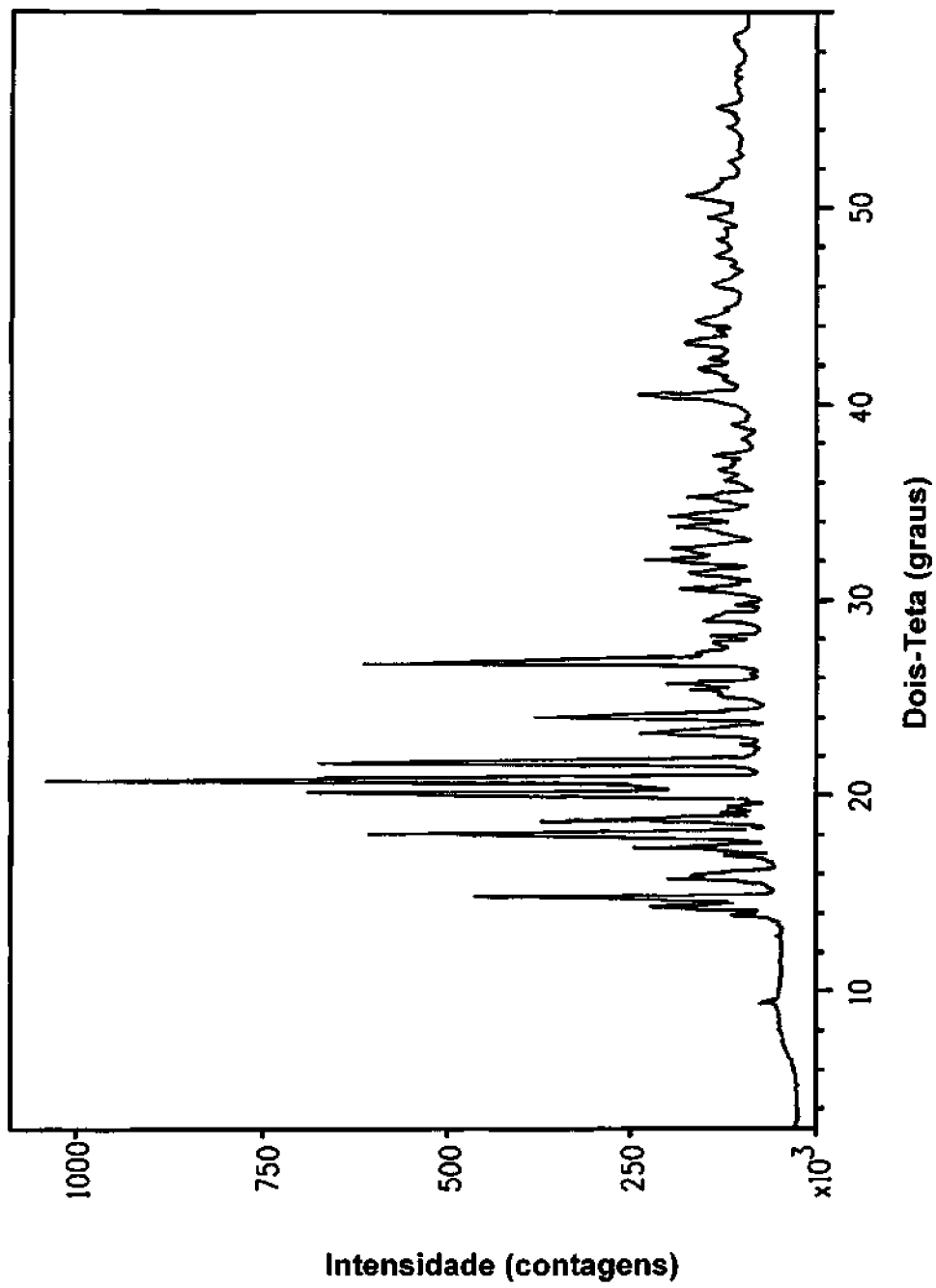
14. COMPOSIÇÃO FUNGICIDA, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que o veículo líquido que forma a fase líquida contínua é imiscível em água.

5 15. COMPOSIÇÃO FUNGICIDA, caracterizada pelo fato de que compreende (a) pelo menos uma forma sólida de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona; e (b) pelo menos um outro fungicida e/ou inseticida.

10 16. COMPOSIÇÃO FUNGICIDA, de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que o componente (b) é selecionado a partir dos fungicidas: ametoctradina, amisulbrom, azoxistrobina, bentiavalicarb, bentiavalicarb-isopropil, mistura de Bordeaux, boscalid (nicobifeno), carboxina, clorotalonil, hidróxido de cobre, oxicleto
15 de cobre, sulfato de cobre, ciazofamida, cimoxanil, ciproconazol, difenoconazol, dimetomorfo, famoxadona, fluazinam, fludioxonil, fluopicolida, flusilazol, folpet, fosetil-alumínio, iprovalicarb, cresoxim-metil, mancozeb, mandipropamida, metalaxil, metalaxil M, miclobutanil, orisastrobina, pentiopirad, ácido fosfônico, ácidos e sais fosforosos,
20 picoxistrobina, propamocarb, propamocarb-HCl, propiconazol, proquinazida, piraclostrobina, quinoxifeno, espiroxamina, tebuconazol, tetraconazol, trifloxistrobina e valifenal.

17. MÉTODO PARA CONTROLAR DOENÇAS DE PLANTA, causadas por patógenos fúngicos de planta, caracterizado pelo fato de que
25 compreende aplicar a uma planta ou porção da mesma, ou a uma semente de planta, uma quantidade fungicidamente efetiva de pelo menos uma forma sólida de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]etanona.

**Fig. 1**

**Fig. 2**

RESUMO

“POLIMORFO CRISTALINO, MÉTODOS PARA PREPARAR UM POLIMORFO CRISTALINO, COMPOSIÇÕES FUNGICIDAS E MÉTODO PARA CONTROLAR DOENÇAS DE PLANTA”

5 Trata-se de formas sólidas de 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorofenil)-4,5-
dihidro-3-isoxazolil]-2-tiazolil]-1-piperidinil]-2-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-
pirazol-1-il]etanona e (Composto 1). Métodos para a preparação de formas
sólidas do Composto 1 e para a conversão de uma forma sólida do Composto 1
em outro são descritos. São descritas composições fungicidas que
10 compreendem uma quantidade fungicidamente efetiva de uma forma sólida do
Composto 1 e pelo menos um componente adicional selecionado a partir do
grupo que consiste em surfactantes, diluentes sólidos e veículos líquidos.
Composições que compreendem uma mistura de uma forma sólida do
Composto 1 e pelo menos outro fungicida ou inseticida são também descritas.
15 E também são descritos métodos para controlar doenças de planta causadas
por patógenos fúngicos de planta que compreendem aplicar a uma planta ou
porção da mesma, ou a uma semente de planta, uma quantidade
fungicidamente efetiva de uma forma sólida do Composto 1.