



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

(21) **PI0620527-5 A2**

(22) Data de Depósito: 23/11/2006
(43) Data da Publicação: 16/11/2011
(RPI 2132)



(51) *Int.Cl.:*
A01N 43/40
C07D 213/74
C07D 213/85

(54) Título: POLIMORFO CRISTALINO DA FORMA I, POLIMORFO CRISTALINO DA FORMA II, MISTURA DE POLIMORFOS DA FORMA I E FORMA II, PROCESSO PARA PREPARAR UM POLIMORFO CRISTALINO DA FORMA I, PROCESSO PARA PREPARAR UM POLIMORFO CRISTALINO DA FORMA II, PROCESSO PARA PREPARAR UMA MISTURA DE UM POLIMORFO CRISTALINO DA FORMA I E DA FORMA II, COMPOSIÇÃO PARA COMBATER INSETOS, ÁCAROS, FUNGOS E BACTÉRIAS, MÉTODO PARA COMBATER INSETOS, ÁCAROS, FUNGOS E BACTÉRIAS, MÉTODO PARA PROTEGER COLHEITAS DE SERES VIVOS NOCIVOS, PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO DE PIRIDINAMINA, PROCESSO PARA PURIFICAR UM COMPOSTO, PROCESSO PARA PREPARAR E PURIFICAR 3-CLORO-N-(-3-CLORO-5-TRIFLUOROMETIL-2-PIRIDIL)-A,A,A-TRIFLUORO-2, 6-DINITRO-P-TOLUIDINA (FLUAZINAM) E PROCESSO PARA PREPARAR FLUAZINAM

(30) Prioridade Unionista: 23/11/2005 IL 172137, 19/12/2005 IL 172685, 19/12/2005 IL 172685

(73) Titular(es): Makhteshim Chemical Works LTD.

(72) Inventor(es): Sharona Zamir, Shlomi Cohen

(74) Procurador(es): Antonio Mauricio Pedras Arnaud

(86) Pedido Internacional: PCT IL2006001351 de 23/11/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/060662 de 31/05/2007

(57) Resumo: POLIMORFO CRISTALINO DA FORMA I, POLIMORFO CRISTALINO DA FORMA II, MISTURA DE POLIMORFOS DA FORMA I E FORMA II, PROCESSO PARA PREPARAR UM POLIMORFO CRISTALINO DA FORMA, PROCESSO PARA PREPARAR UM POLIMORFO CRISTALINO DA FORMA II, PROCESSO PARA PREPARAR UMA MISTURA DE UM POLIMORFO CRISTALINO DA FORMA I E DA FORMA II, COMPOSIÇÃO PARA COMBATER INSETOS, ÁCAROS, FUNGOS E BACTÉRIAS, MÉTODO PARA COMBATER INSETOS, ÁCAROS, FUNGOS E BACTÉRIAS, MÉTODO PARA PROTEGER COLHEITAS DE SERES VIVOS NOCIVOS, PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO DE PIRIDINAMINA, PROCESSO PARA PURIFICAR UM COMPOSTO, PROCESSO PARA PREPARAR E PURIFICAR 3-CLORO-N-(-3-CLORO-5-TRIFLUOROMETIL-2-PIRIDIL)-A,A,A-TRIFLUORO-2, 6-DINITRO-P-TOLUIDINA (FLUAZINAM) E PROCESSO PARA PREPARAR FLUAZINAM. A presente invenção refere-se a um processo melhorado para a síntese e purificação de 3-cloro-N-(-3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil) - α , α , α -trifluoro-2-6-dinitro-p-toluidina (fluazinam), e outras piridinaminas, que implementam o metil isobutil cetona (MIBK) como um solvente de reação. O processo da invenção contorna os problemas dos métodos da técnica anterior através da redução de reações colaterais tais como hidrólise, elimina a necessidade da dificuldade e dos métodos de purificação com trabalhos intensivos, e a provisão de produtos puros com alto rendimento. A presente invenção refere-se a uma nova forma de polimorfo cristalino de fluazinam, e misturas dos polimorfos. A presente invenção também provê métodos para preparar os novos polimorfos, bem como composições farmacêuticas compreendendo os mesmos, e métodos para utilizar os polimorfos como agentes pesticidas para combater organismos vivos nocivos em colheitas de agricultura e horticultura.



PI0620527-5

"POLIMORFO CRISTALINO DA FORMA I, POLIMORFO CRISTALINO DA
FORMA II, MISTURA DE POLIMORFOS DA FORMA I E FORMA II,
PROCESSO PARA PREPARAR UM POLIMORFO CRISTALINO DA FORMA
I, PROCESSO PARA PREPARAR UM POLIMORFO CRISTALINO DA
5 FORMA II, PROCESSO PARA PREPARAR UMA MISTURA DE UM
POLIMORFO CRISTALINO DA FORMA I E DA FORMA II, COMPOSIÇÃO
PARA COMBATER INSETOS, ÁCAROS, FUNGOS E BACTÉRIAS, MÉTODO
PARA COMBATER INSETOS, ÁCAROS, FUNGOS E BACTÉRIAS, MÉTODO
PARA PROTEGER COLHEITAS DE SERES VIVOS NOCIVOS, PROCESSO
10 PARA PREPARAR UM COMPOSTO DE PIRIDINAMINA, PROCESSO PARA
PURIFICAR UM COMPOSTO, PROCESSO PARA PREPARAR E PURIFICAR
3-CLORO-N-(-3-CLORO-5-TRIFLUOROMETIL-2-PIRIDIL)-A,A,A-
TRIFLUORO-2,6-DINITRO-P-TOLUIDINA (FLUAZINAM) E PROCESSO
PARA PREPARAR FLUAZINAM".

15 Campo da invenção

A presente invenção refere-se à síntese de piridinaminas,
e, mais especificamente, a um método melhorado para a
síntese de N-fenilpiridinaminas tais como, -cloro-N-(-3-
cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-
20 dinitro-p-toluidina (fluazinam), um agente pesticida. A
presente invenção refere-se a polimorfos cristalinos de
fluazinam, aos processos para sua preparação, composições
compreendendo os polimorfos e seu uso como agente
pesticida.

25 Histórico da invenção

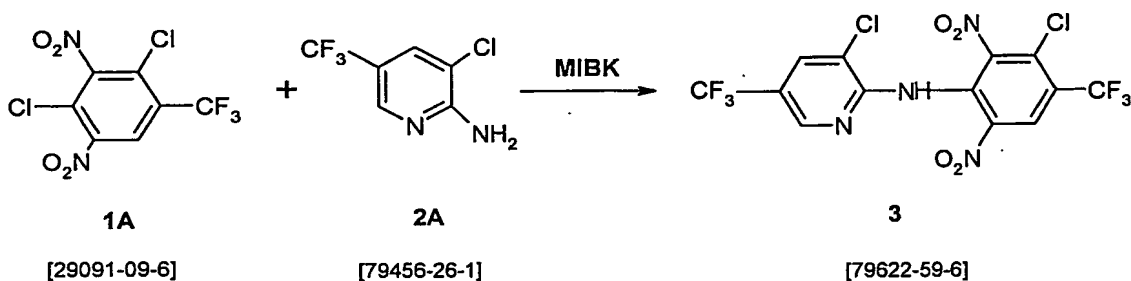
Determinadas piridinaminas têm atividade pesticida para
combater seres vivos nocivos tais como, insetos, ácaros,
fungos, bactérias e roedores. Por exemplo, compostos
apresentando atividade contra roedores estão descritos na
30 Patente norte-americana No.: U.S. 4,140,778 e compostos
tendo atividade pesticida estão descritos nas Patentes
norte-americanas Nos.: U.S. 3,965,109 e U.S. 3,926,611.
A patente norte-americana No. U.S 4,331,670 descreve e
reivindica N-piridinaminas tendo substituintes
35 específicos no anel piridila. Estes compostos são
eficazes no combate de insetos, ácaros, fungos, e
bactérias nocivas aos produtos industriais, sementes e

frutos em armazenamento, e para o controle do crescimento dos organismos nocivos na colheita da agricultura e da horticultura e chapadas ("up-land"). Um destes compostos, fluazinam, é atualmente comercializado para conseguir
5 diminuir a esclerotinia que é uma das maiores doenças no alface, causado por dois fungos nascidos no solo: *S. minor* e *S. sclerotiorum*. Fluazinam e outros fungicidas tais como boscalid, fenhexamid, e fludioxonil também têm demonstrado a eficácia contra as doenças causadas por *S.*
10 *minor* e *S. sclerotiorum* em outras colheitas além de alface.

3-cloró-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)-a,a,a-trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina (fluazinam) também é conhecido por ajudar na proteção do crescimento de
15 Aucubas em recipientes a partir da geada meridional/do sul, uma doença da estação quente que causa danos afetando uma ampla variedade de árvores de floração, arbustos e herbáceos ornamentais em ambos, viveiros e paisagismos.

20 O fluazinam possui um amplo espectro e demonstra um bom efeito preventivo contra as doenças em plantas. O fluazinam demonstrou boa atividade contra cepas de *B. cinerea* resistentes ao benzimidazol e/ou dicarboximida. Os testes de campo demonstraram excelente atividade do
25 fluazinam contra infestações de *Phycophthora* da batata. Fluazinam tem demonstrado também reduzir, significativamente à população de ácaros por tratamentos repetitivos no campo (*ACS Symposium Series, (1995), 584, 443-8*).

30 A patente norte-americana No.: U.S. 4,331,670, cujo conteúdo foi incorporado por referência, em sua íntegra, descreve um processo de ligação para o preparo de piridinaminas tais como, fluazinam de acordo com o esquema a seguir:



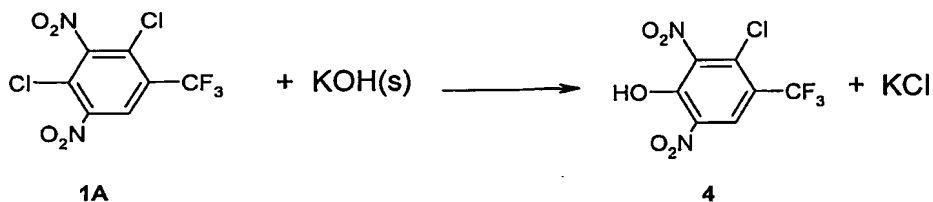
A reação utiliza tanto THF ou DMF como solvente, conduzindo a um rendimento relatado de 75% e 22%, respectivamente. Os solventes acima mencionados induzem a reação para tolerar muitos defeitos. Por exemplo, THF é um solvente inflamável instável com um baixo ponto de brilho e é uma fonte para formação de peróxido; portanto, seu uso em produção em ampla escala é muito limitada. Em

5 adição, solventes polares apróticos tais como THF e DMF são miscíveis em água e recicláveis como azeótropos contendo altas quantidades de água. Em presença de pouca

10 água, o rendimento da reação é devido ao consumo incompleto dos reagentes no manuseio e na fabricação de subprodutos da hidrólise do outro. Por exemplo, uma

15 reação lateral por competição é a hidrólise do composto (1A), em presença de água para gerar o subproduto resultante da fórmula (4). Esta reação diminui,

significativamente, o rendimento do produto final.



Em adição, o método da técnica anterior envolve muitas etapas de desenvolvimento entediantes que incluem a

20 extração dentro de um terceiro solvente - acetato de etila e a purificação em sílica gel, que é inadequada para fabricação em ampla escala. Estes procedimentos complicados de purificação, são necessários para remover

25 grandes quantidades de impurezas, formadas durante a reação, tal como a hidrólise dos produtos acima descritos, bem como a formação acelerada de piche em

temperaturas acima de 40°C, e o consumo incompleto de ambos os reagentes 1A e 2A (principalmente devido às condições de diluição sob as quais a reação é conduzida - menor que 8,2% p/v de reagente para solvente).

5 Atualmente, não existe um método simples para purificação de fluazinam, que pode ser utilizado em uma ampla escala para produzir produtos altamente puros. Não existem também formas polimórficas cristalinas conhecidas de fluazinam. Existe assim, uma necessidade urgente e
10 inapropriada da técnica para métodos eficientes para a preparação e purificação de fluazinam e outras piridinaminas, que contornam os defeitos e deficiências dos métodos da técnica anterior.

Sumário da invenção

15 A presente invenção refere-se a um processo melhorado para a síntese de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina (fluazinam) e outras piridinaminas, que implementam as metil isobutil cetonas (MIBK) como solvente de reação. O
20 processo da invenção contorna os defeitos dos métodos da técnica anterior, através da redução de reações colaterais, tais como hidrólise, elimina a necessidade de métodos de purificação difíceis e de trabalhos intensos, e provê produtos puros com maior rendimento. Em um outro
25 aspecto, a presente invenção refere-se às novas formas polimórficas cristalinas de fluazinam, e as misturas destes polimorfos. A presente invenção também provê métodos para preparar os novos polimorfos, bem como composições pesticidas compreendendo os mesmos, e métodos
30 para usar os polimorfos como agentes pesticidas para combater os seres vivos nocivos em colheitas de agricultura e horticultura.

Como contemplado aqui, os depositantes da presente invenção descobriram de modo inexplicável que o uso de
35 MIBK como um solvente de reação para preparar fluazinam e outras piridinaminas provê um processo mais eficiente que é menos trabalhoso e que melhora dramaticamente ambos, o

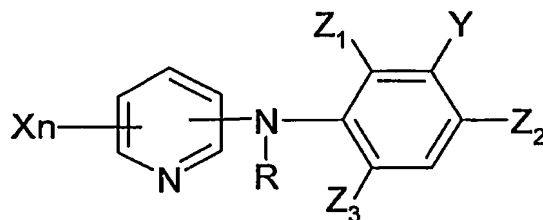
rendimento e a pureza do produto de piridinamina. Este apresenta uma melhora significativa acima dos métodos da técnica anterior que utiliza THF ou DMF como solvente. Primeiro, o rendimento químico melhora 22% quando DMF é utilizado e 75% quando THF é utilizado, a cerca de 98%. Em adição, os métodos da invenção permitem um procedimento de trabalho muito fácil, através da troca da coluna de purificação tediosa por procedimentos simples de cristalização.

Sem desejar estar vinculado a qualquer mecanismo particular ou a teoria, acredita-se que estas vantagens são devidas ao resultado de muitas propriedades benéficas de MIBK, incluindo: (1) facilidade de reciclagem e melhora da segurança; (2) baixo conteúdo de água do solvente reciclado (1,6%)--comparado àquele do THF (5%); (3) baixa solubilidade em água; e (4) reduzida sensibilidade a temperaturas flutuantes. A baixa solubilidade da água de MIBK minimiza a quantidade de água presente durante a reação, diminuindo, desse modo, a quantidade de subprodutos de hidrólise e aumenta o rendimento. A sensibilidade reduzida para a flutuação da temperatura é importante, particularmente, uma vez que a reação é muito exotérmica e, em alta temperatura, grandes quantidades de piche são produzidas.

Além disso, um dos defeitos dos métodos da técnica anterior é o consumo incompleto de ambos os reagentes (1A) e (2A), devido, principalmente às condições de diluição sob as quais a reação é conduzida (menor que 8,2 p/volume (p/v) de reagente para solvente). Especificamente, quando os solventes tais como THF, DMF e outros solventes miscíveis em água são utilizados, a reação não pode ser conduzida sob condições concentradas, uma vez que as altas concentrações de água produzidas na reação e aquela presente nos próprios reagentes irá aumentar a quantidade de subprodutos de hidrólise, diminuindo, assim, o rendimento. Este fenômeno não é observado quando MIBK é utilizado, devido,

principalmente, a sua baixa solubilidade em água. De fato, os depositantes descobriram, inexplicavelmente, que quando uma reação é mais concentrada, uma menor hidrólise é observada. O uso de MIBK permite, assim, que a reação
 5 seja conduzida sob condições mais concentradas, aumentando, significativamente, a eficiência da reação. Como utilizado aqui, o termo "proporção de reagente para solvente" significa que o peso total dos reagentes das fórmulas A e B (ou fórmulas 1 e 2 ou fórmulas 1A e 2A)
 10 por volume do solvente na mistura de reação como expresso como razão de porcentagem de peso por volume (p/v). Em uma configuração, a proporção de reagente para solvente é pelo menos de cerca de 10%. Preferivelmente, a proporção de reagente para solvente é pelo menos de cerca de 25%,
 15 mais preferivelmente, pelo menos de cerca de 40% p/volume (p/v).

É portanto, um objetivo da presente invenção prover um novo processo para preparar compostos de piridinamina representados pela fórmula estrutura (I):



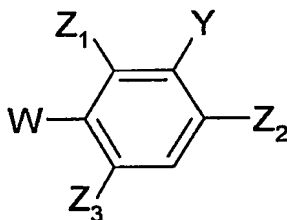
20

(I)

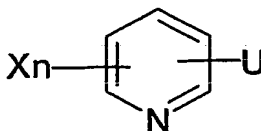
Onde X é um grupo trifluorometila, um átomo de halogênio, um grupo alquila C₁-C₆ ou um grupo alcoxi C₁-C₆; n é um número inteiro de 0 a 4; R é um átomo de hidrogênio ou um grupo acetila; Y é um átomo de hidrogênio, um átomo de
 25 halogênio, um grupo alcóxi C₁-C₆, um grupo tioalquila C₁-C₆, um grupo alquiltio, um grupo hidróxi, um grupo azido, um grupo fenóxi ou um grupo fenóxi, no qual a fenila é substituída com um hidróxi; e Z₁, Z₂ e Z₃ são, independentemente, um grupo trifluorometila ou um grupo
 30 nitro.

De acordo com o processo da invenção estas piridinaminas

são sintetizadas pela reação de um composto da fórmula (A) com um composto da fórmula (B), onde X, Y, Z₁, Z₂ e Z₃ en nas fórmulas (A) e (B) são definidos acima e um entre U e W é amino e o outro é um grupo de partida, por exemplo, halogênio, alquilsulfonila e arilsulfonila em presença de uma base, onde a MIBK é utilizado como um solvente de reação.



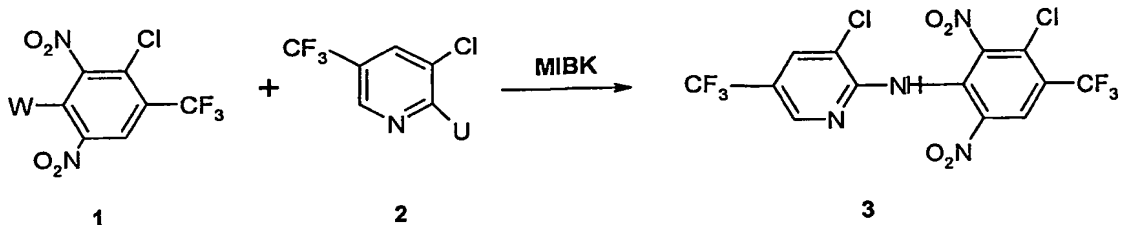
(A)



(B)

10 Em uma configuração, MIBK é utilizado como um solvente puro. O termo "solvente puro" como utilizado aqui se refere a uma pureza de pelo menos cerca de 98%. Em uma outra configuração, o MIBK tem uma pureza de pelo menos cerca de 99%. Ainda, em uma outra configuração, o MIBK
15 tem uma pureza de pelo menos cerca de 99,8%. Em ainda, uma outra configuração, o MIBK reciclado contém menos que cerca de 2% de água utilizada. Em uma configuração atualmente preferida, um azeótropo reciclado de MIBK contém 1,6% de água utilizada.

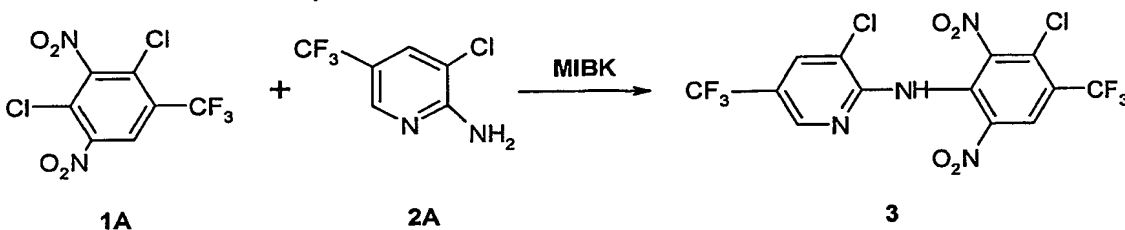
20 Em uma outra configuração, a presente invenção provê um processo para preparar piridinaminas conhecidas como fluazinam, representadas pela fórmula (3), através da reação de um composto da fórmula (1) com um composto da fórmula (2), onde um de U e W é amino e o outro é um
25 grupo de partida, selecionado do grupo consistindo de halogênio, alquilsulfonila e arilsulfonila em presença de uma base, usando MIBK como um solvente de reação.



O processo é conduzido em uma base, preferivelmente selecionado de um grupo consistindo de hidróxidos de metais alcalinos, carbonatos de metais alcalinos, hidretos, hidróxidos de metais alcalinos terrosos e carbonatos de metais alcalinos terrosos.

Em uma configuração atualmente preferida, a base é hidróxido de potássio ou hidróxido de sódio.

Em uma outra configuração, a presente invenção provê um processo para o preparo de fluazinam, representado pela fórmula (3), por reação do composto da fórmula (1A) e (2A) com um composto da fórmula (2A), usando MIBK como um solvente de reação.



O processo é conduzido em uma base, preferivelmente, selecionada de um grupo consistindo de hidróxidos de metais alcalinos, carbonatos de metais alcalinos, hidretos, hidróxidos de metais alcalinos terrosos e carbonatos de metais alcalinos terrosos.

Em uma configuração atualmente preferida, a base é hidróxido de potássio ou hidróxido de sódio.

É um outro objetivo da presente invenção prover um processo para purificar um composto da fórmula (I) compreendendo a etapa de cristalizar o referido composto a partir do solvente ou da mistura de solventes. Um solvente orgânico ou misturas de solventes orgânicos são preferidos para cristalização. Um solvente orgânico atualmente preferido na etapa de cristalização é etanol. É ainda um objetivo da presente invenção da presente

invenção provê um processo para purificação de fluazinam compreendendo a etapa de cristalização do referido composto de um solvente ou uma mistura de solventes. Um solvente preferido atualmente é o etanol. Como aqui
5 contemplado aqui, os métodos de cristalização aqui descritos podem conduzir à formação de novas formas polimórficas de fluazinam, ou misturas deste. Estas formas polimórficas ou misturas dos mesmos também formam parte desta invenção.

10 Assim, em um outro aspecto, a presente invenção provê novas formas polimórficas de fluazinam, e processos para sua preparação. Em uma configuração, a presente invenção prove uma nova forma polimórfica cristalina de fluazinam, designada "Forma I". A Forma I apresenta um padrão de
15 difração do pó em raio-X substancialmente como mostrado na figura 1, tendo picos característicos (expressos em graus 2θ ($\pm 0,20^\circ\theta$), em uma das seguintes posições: 8,7; 10; 12,0; 13,7; 14,5; 17,4; 18,5; 19,7; 21,8; 22,9 e 30,2. A forma I também apresenta um espectro infra-
20 vermelho (IR) na faixa de 3000 cm^{-1} , substancialmente como mostrado na figura 2, tendo um pico característico em cerca de 3390 cm^{-1} . A Forma I também exhibe uma calorimetria diferencial de varredura (DSC) - termografia ("thermogram"), como mostrado substancialmente na figura
25 3, o qual é caracterizado por um pico endotérmico predominante em cerca de $115,5^\circ\text{C}$ como medido pela calorimetria diferencial de varredura (DSC) em uma taxa de varredura de 10°C por minuto. A Forma I geralmente cristaliza na forma de prismas, tipicamente como um
30 grande prisma amarelo, como descrito aqui.

Em uma outra configuração, a presente invenção provê uma nova forma polimórfica cristalina de fluazinam denominada "Forma II". A Forma II apresenta um padrão de difração do pó em raio-X substancialmente como mostrado na figura 4,
35 tendo picos característicos (expressos em graus 2θ ($\pm 0,20^\circ\theta$)), em uma das seguintes posições: 7,4; 10,4; 13,4; 15,1; 18,95; 20; 20,4; 21,05; 21,3; 22,2; 24,9; 27,15;

28,6 e 30,5. A forma II também apresenta um espectro infra-vermelho (IR) na faixa de 3000 cm^{-1} , substancialmente como mostrado na figura 4, tendo um pico característico em cerca de 3375 cm^{-1} . A Forma II também
5 exibe uma calorimetria diferencial de varredura (DSC) - termografia como mostrado, substancialmente, na figura 6, o qual é caracterizado por um pico endotérmico predominante em cerca de 109°C, como medido pela calorimetria diferencial de varredura (DSC) em uma taxa
10 de varredura de 10°C por minuto. A Forma II geralmente cristaliza na forma de agulhas, tipicamente como agulhas amarelas brilhantes.

Ainda, em uma outra configuração, a presente invenção provê uma mistura da Forma I e da Forma II polimórficas
15 de fluazinam. A mistura apresenta um padrão de difração do pó em raio-X, tal como substancialmente mostrado na figura 7, um espectro IR da faixa de 3000 cm^{-1} substancialmente como mostrado na figura 8, e uma DSC - termografia como mostrado, substancialmente, na figura 9,
20 como medido pelo calorimetria diferencial de varredura (DSC) em uma faixa de varredura de 10°C por minuto.

Em um outro aspecto, a presente invenção provê processos para preparar os novos polimorfos de fluazinam da Forma I e da Forma II, bem como os processos para produzir
25 misturas dos polimorfos.

Em uma configuração, a Forma I de fluazinam pode ser preparada por cristalização de fluazinam a partir de um solvente selecionado do grupo consistindo de etanol, acetonitrila, cloreto de metileno e n-hexano; e do
30 isolamento dos cristais resultantes. Em uma configuração atualmente preferida, o processo inclui o preparo de uma solução do composto em um ou mais dos solventes acima mencionados, preferivelmente, por aplicação de aquecimento até a dissolução estar completa, e
35 resfriamento da solução até o surgimento dos cristais, e do isolamento dos cristais.

Em uma outra configuração, a Forma I e a Forma II de

fluazinam podem ser preparadas pela cristalização de fluazinam a partir de dietil éter, usando condições de cristalização diferentes. Para preparar a Forma I, fluazinam é dissolvido em dietil éter, preferivelmente em
5 temperatura ambiente, e o frasco é exposto ao meio de modo que o solvente evapora vagorosamente. Gradualmente, os cristais começam a aparecer, tipicamente, na forma de prismas amarelos grandes, que são então isolados. Para preparar a Forma II, o composto é também dissolvido em
10 dietil éter como descrito acima, mas o solvente é rapidamente evaporado do frasco. Isto conduz a formação dos cristais, tipicamente na forma de agulhas amarelas brilhantes, que são então isoladas.

Em uma outra configuração, uma mistura da Forma II pode
15 ser preparada pelo preparo de uma solução de fluazinam em etanol como descrito acima com relação à Forma I. Entretanto, ao invés de resfriamento para precipitar o produto, a solução é deixada em pé exposta ao meio, de modo que a parte do solvente evapora vagorosamente.
20 Gradualmente, os cristais começam a aparecer, tipicamente na forma de agulhas amarelas brilhantes, que são então isoladas.

Em uma outra configuração, a mistura da Forma I e da Forma II pode ser preparada por cristalização de
25 fluazinam a partir de um solvente selecionado do grupo consistindo de álcool de isopropila, n-hexano e tolueno; e pelo isolamento dos cristais resultantes. Em uma configuração atualmente preferida, o processo inclui o preparo de uma solução de fluazinam em um ou mais dos
30 solventes acima mencionados, preferivelmente, por aplicação de aquecimento até a dissolução estar completa, o resfriamento da solução até o surgimento dos cristais, e o isolamento dos cristais.

A mistura da Forma I e da Forma II pode também ser
35 preparada pela dissolução de fluazinam em um solvente no qual o referido composto é solúvel, adicionando um anti-solvente, e isolando os cristais resultantes. Em uma

configuração atualmente preferida, o solvente é acetona. Em uma outra configuração atualmente preferida, o anti-solvente é água.

Em um outro aspecto, a presente invenção provê
5 composições pesticidas compreendendo os novos polimorfos cristalinos, que são úteis para controlar e combater organismos vivos nocivos crescendo nas colheitas de agricultura e horticultura e chapadas, por exemplo, insetos, ácaros, fungos e bactérias. Em uma configuração,
10 as composições compreendem um polimorfo cristalino da Forma I de fluazinam; e um adjuvante aceitável. Em uma outra configuração, a composição compreende um polimorfo cristalino da Forma II de fluazinam; e um adjuvante aceitável. Em ainda uma outra configuração, a composição
15 compreendendo uma mistura de um polimorfo cristalino da Forma I e da Forma II de fluazinam; e um adjuvante aceitável.

A presente invenção também refere-se aos métodos para combater insetos, ácaros, fungos e bactérias, pelo
20 contato de insetos, ácaros, fungos ou bactérias com ou exposição deles a uma quantidade eficaz das composições da invenção.

A presente invenção também refere-se aos métodos para proteger colheitas e chapadas, incluindo produtos
25 industriais dos mesmos, tais como sementes e frutos, por aplicação à colheita ou aos produtos da mesma, de uma quantidade eficaz das composições da invenção.

Configurações adicionais e o escopo completo de aplicabilidade da presente invenção se tornarão aparentes
30 a partir da descrição detalhada dada a seguir. Entretanto, deve ser entendido que a descrição detalhada e exemplos específicos, embora indiquem configurações preferidas da invenção, são dados a título ilustrativo apenas, uma vez que várias alterações e modificações
35 dentro do espírito e do escopo de proteção da invenção se tornarão aparentes aos técnicos no assunto a partir desta descrição detalhada.

Breve descrição dos desenhos

A figura 1 representa o espectro de difração do pó em raio-X da Forma I de fluazinam;

5 A figura 2 representa o espectro de FT infravermelho da Forma I (em uma faixa de 3000 cm^{-1});

A figura 3 representa a calorimetria diferencial de varredura (DSC) - termografia da Forma I de fluazinam;

A figura 4 representa o espectro de difração do pó em raio-X da Forma II de fluazinam;

10 A figura 5 representa o espectro de FT infravermelho da Forma II (em uma faixa de 3000 cm^{-1});

A figura 6 representa a calorimetria diferencial de varredura (DSC) - termografia da Forma II de fluazinam;

15 A figura 7 representa o espectro de difração do pó em raio-X de uma mistura da Forma I e da Forma II;

A figura 8 representa o espectro FT infravermelho de uma mistura da Forma I e da Forma II (em uma faixa de 3000 cm^{-1}); e

20 A figura 9 representa a calorimetria diferencial de varredura (DSC) - termografia de uma mistura da Forma I e da Forma II.

Descrição detalhada da invenção

Em um aspecto, a presente invenção refere-se a um processo melhorado para a síntese de 3-cloro-N-(-3-cloro-
25 5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina (fluazinam) e outras piridinaminas, que implemento metil isobutil cetonas (MIBK) como um solvente de reação. O processo da invenção contorna as falhas dos métodos da técnica anterior, por redução das reações
30 colaterais tais como hidrólise, eliminação da necessidade de métodos de purificação difíceis e de trabalho intensivos, e da provisão de produtos puros com alto rendimento.

Sem desejar estar ligado a qualquer mecanismo ou teoria
35 particular; acredita-se que apesar de a água ser necessária para as etapas de trabalho da reação, particularmente para o isolamento do produto por

acidificação, ela tem uma regra negativa na reação de ligação entre os compostos A e do compostos B. Especificamente, acredita-se que a água seja responsável pelo consumo incompleto dos reagentes pela produção da hidrólise de sub-produtos. A água é introduzida a partir de três diferentes fontes: (1) é produzida estequiometricamente pela neutralização do ácido clorídrico emitido; (2) a base sólida inorgânica tal como KOH e NaOH utilizada na reação contém entre 10-15% de água; e (3) o uso de solventes miscíveis em água tal como THF, DMF e DMSO introduzindo água, uma vez que os solventes miscíveis em água reciclam como azeótropos com água.

De modo a evitar estes problemas, as reações da técnica anterior em THF e DMF foram conduzidas sob condições muito diluídas, de modo a minimizar a concentração local da água. Entretanto, isto tem conduzido a uma redução significativa no rendimento e na eficácia da reação.

Como contemplado aqui, os depositantes classificaram muitos solventes tendo diferentes solubilidades em água, como solventes da reação em um processo para a síntese da fluazinam e outras piridinaminas de acordo com os esquemas mostrados acima. A tabela 1 mostra aos dados físicos de muitos dos solventes testados.

25

Tabela 1

Dados físicos de alguns solventes potenciais

Solvente	MW	b.p. (puro)	b.p. (azeótropo)	% Solvente (Az.)	% Solvente (camada do topo)
MIBK	100	115	88	76%	Nenhum
THF	86	66	64	95%	Nenhum
ACN	41	82	77	84%	Nenhum
MEK	72	80	73	88%	Nenhum
DMF	73	153	Nenhum	100%	
DMSO	78	189	Nenhum	100%	
EtOH	46	78	78	96%	Nenhum

Os depositantes descobriram, surpreendentemente, que MIBK é um solvente superior para as reações de ligação. MIBK é

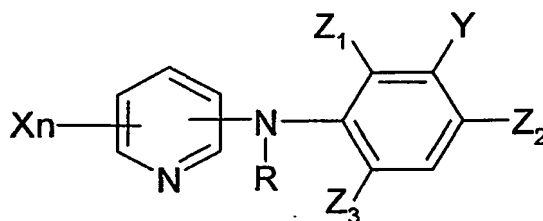
destilado como um azeótropo de solvente a 76%. Entretanto, devido à sua baixa solubilidade em água, duas camadas são formadas em repouso, de modo que a camada orgânica rica contenha cerca de 98,4% de MIBK e a camada rica em água contenha cerca de 1,6% de MIBK. MIBK é o solvente apenas, de um dos estudos, onde o conteúdo de água de seu azeótropo (24%) difere, significativamente daquele conteúdo de água de seu solvente reciclado (1,6%).

10 Sem desejar estar ligado por qualquer mecanismo ou teoria particular, é contemplado que as vantagens de MIBK como um solvente de reação são, pelo menos em parte, devido a sua única propriedade, incluindo sua baixa solubilidade em água e baixo conteúdo de água do solvente reciclado.

15 MIBK foi descoberto por ser um solvente ótimo que contorna o problema do excesso de formação de água, por deixar apenas uma quantidade mínima de "água eficaz" para a interface com a reação. A baixa solubilidade em água de MIBK, que defende a reação do excesso de água, capacita o trabalho em sistemas mais concentrados. Isto é ótimo para produção em grande escala melhorando ambos, a química e o volume de rendimento. Ao contrário, o rendimento químico melhora de 75% a 98%, e o rendimento do volume (ou seja, proporção de reagentes para solventes) melhora de 8,2% a 20 pelo menos cerca de 40% p/v.

25 Uma outra vantagem no uso de MIBK é que o MIBK é conhecido por ser menos sensível do que os outros solventes a flutuações de temperatura. Isto é importante, uma vez que a reação é muito exotérmica e em altas 30 temperaturas, grandes quantidades de piche são produzidas. O uso de MIBK como solvente também capacita um trabalho fácil por reposição da coluna de purificação por cristalização simples.

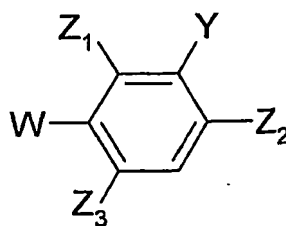
35 É, portanto, um objetivo da presente invenção prover um novo processo usando um solvente que é eficaz no preparo de compostos de piridinaminas representados pela fórmula estrutural (I):



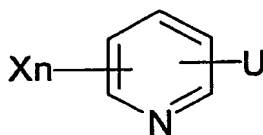
(I)

Onde X é um grupo trifluorometil, um átomo de halogênio, um grupo alquila C₁-C₆ ou um grupo alcóxi C₁-C₆; n é um número inteiro de 0, 1, 2, 3 ou 4; R é um átomo de hidrogênio ou um grupo acetila; Y é um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alcóxi C₁-C₆, um grupo tioalquila C₁-C₆, um grupo hidróxi, um grupo azido, um grupo fenóxi ou um grupo fenóxi no qual fenila é substituído com um hidróxi; e Z₁, Z₂ e Z₃ são, independentemente um grupo trifluorometila ou um grupo nitro.

De acordo com o processo da invenção, estas piridinaminas são sintetizadas pela reação de um composto da fórmula (A) com um composto da fórmula (B), onde X, Y, Z₁, Z₂ e Z₃ e n nas fórmulas (A) e (B) é definido acima e um de U e W é amino e o outro é um grupo de partida selecionado do grupo consistindo de halogênio, alquilsulfonila, arilsulfonila, em presença de uma base, onde MIBK é utilizado como solvente de reação. Em uma outra configuração, MIBK é utilizado como um solvente puro. Em uma outra configuração, um azeótropo reciclado de MIBK contendo cerca de 1,6% de água é utilizado.



(A)



O termo "alquila C₁-C₆" utilizado aqui sozinho ou como parte de um outro grupo denota grupos lineares, ramificados ou cíclicos (por exemplo, cicloalquila), saturado ou não-saturado (por exemplo, alquenila, alquinila), o último apenas quando o número de átomos de carbono na cadeia alquila for maior do que ou igual a dois, e pode conter estruturas misturadas. Exemplos de grupos alquila saturados incluem, mas não se limitam a, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, tert-butila, amila, tert-amila, hexila, e similares. Exemplos de grupos alquenila incluem vinila, alila, butenila e similares. Exemplos de grupos alquinila incluem etinila, propinila e similares. Exemplos de grupos cicloalquila incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila e similares.

O grupo alquila C₁-C₆ podem ser não-substituído, ou substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo de hidróxi, alcoxi, ariloxi, alquilariloxi, heteroariloxi, oxo, cicloalquila, fenila, heteroarila, heterociclila, naftila, amino, alquilamino, arilamino, heteroarilamino, dialquilamino, diarilamino, alquilarilamino, alquileteroarilamino, ariheteroarilamino, acila, aciloxi, nitro, carboxi, carbomoi, carboximida, ciano, sulfonila, sulfonilamino, sulfinila, sulfinilamino, tiol, tioalquil C₁-C₆ ariltio, ou grupos alquilsulfonila C₁-C₆. Qualquer substituinte pode ser não-substituído ou ainda substituído com qualquer um destes substituintes acima mencionados.

O termo "arila" utilizado aqui sozinho ou como parte de um outro grupo denota um sistema de anel aromático contendo de 6-14 anéis de átomos de carbono. O anel arila pode ser um monocíclico, bi-cíclico, tri-cíclico e do gênero. Os exemplos não-limitantes de grupos arila são

fenila, naftila incluindo 1-naftila e 2-naftila, e similares. O grupo arila pode ser não-substituído ou substituído através dos átomos de carbono disponíveis com um ou mais grupos definidos acima mencionados para
5 alquila.

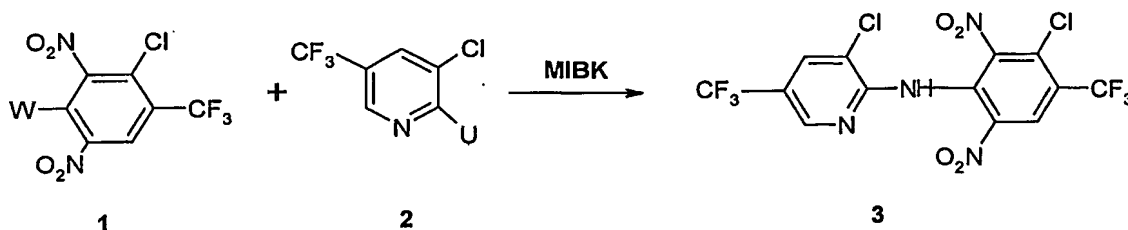
O termo "alcoxi C₁-C₆" utilizado aqui sozinho ou como parte de um outro grupo denota um alquila C₁-C₆ como definido acima, ligado a um átomo de oxigênio. Exemplos de grupos alcoxi incluem, mas não se limitam a metoxi,
10 etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, t-butoxi e similares. O termo "fenoxi" como utilizado aqui sozinho ou como parte de um outro grupo denota um grupo fenila ligado a um átomo de oxigênio. Os grupos alcoxi C₁-C₆ ou fenoxi podem ser grupos não-substituídos ou substituídos
15 através de átomos disponíveis em um ou mais grupos definidos acima para alquila.

O termo "tioalquila C₁-C₆" utilizado aqui sozinho ou como parte de um outro grupo denota um alquila C₁-C₆ como definido acima, ligado a um átomo de enxofre. Exemplos
20 não-limitativos de um grupo tioalquila é o tiometila, tioetila, tio-n-propila, tio-isopropila, tio-n-butila, tio-t-butila e similares. O grupo tioalquila C₁-C₆ pode ser não-substituído ou substituído através de átomos disponíveis com um ou mais grupos definidos acima por
25 alquila.

O termo "trifluorometila" como utilizado aqui sozinho ou como parte de um outro grupo refere-se a um grupo CF₃. O termo "hidróxi" como utilizado aqui sozinho ou como parte de um outro grupo refere-se a um grupo OH. O termo
30 "halogênio" ou "halo" como utilizado aqui sozinho ou como parte de um outro grupo refere-se a clorina, bromina, fluorina e iodina. O termo "azido" como utilizado aqui sozinho ou como parte de um outro grupo refere-se a um grupo N₃. O termo "acetila" como utilizado aqui sozinho
35 ou como parte de um outro grupo refere-se a um grupo COCH₃. O termo "nitro" como utilizado aqui sozinho ou como parte de um outro grupo refere-se a um grupo NO₂. O

termo "amino" como utilizado aqui sozinho ou como parte de um outro grupo refere-se a um grupo NH_2 . O termo "sulfonila" como utilizado aqui sozinho ou como parte de um outro grupo refere-se a $-\text{S}(\text{O})_2-$. Alquilsulfonila refere-se a um grupo sulfonila ligado a um grupo alquila como definido acima. Arilsulfonila refere-se a um grupo sulfonila ligado a um grupo arila como definido acima.

Em uma outra configuração, a presente invenção provê um processo para a preparação de fluazinam, representado pela fórmula (3), pela reação do composto da fórmula (1) com um composto da fórmula (2), onde um de U e W é amino e o outro é um grupo de partida, selecionado do grupo consistindo de halogênio, alquilsulfonila e arilsulfonila em presença de uma base, usando MIBK como um solvente de reação.

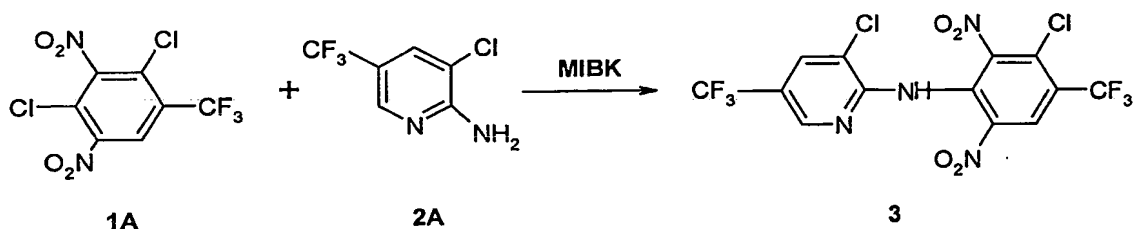


O processo da invenção é conduzido em uma base. Preferivelmente, a base é selecionada de um grupo consistindo de hidróxidos de metais alcalinos (por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio), carbonatos de metais alcalinos (por exemplo, bicarbonato de sódio, carbonato de sódio, carbonato de potássio), hidretos (por exemplo, hidreto de sódio, hidreto de potássio), hidróxidos de metais alcalinos terrosos (por exemplo, hidróxido de magnésio, hidróxido de cálcio) e carbonatos de metais alcalinos terrosos (por exemplo, carbonato de magnésio, carbonato de cálcio). Uma base atualmente preferida é um hidróxido de potássio ou um hidróxido de sódio.

Preferivelmente, a proporção dos reagentes para solventes é maior do que cerca de 10% p/v. Mais preferivelmente, a proporção dos reagentes para solventes é maior do que

cerca de 25% p/v e, mais preferivelmente, a proporção de reagentes para solventes é maior que cerca de 40% p/v. Isto provê uma vantagem sobre os métodos da técnica anterior onde às condições de diluição de reação (menor que 9,2% p/v dos reagentes para solventes) conduz a um
 5 consume incompleto de ambos os reagentes (A) e (B), reduzindo, assim, o rendimento.

Em uma outra configuração, a presente invenção provê um processo para a preparação das piridinaminas conhecidas
 10 como fluazinam, representado pela fórmula (3), pela reação do composto da fórmula (1A) com um composto da fórmula (2A), usando MIBK como um solvente de reação.



O processo da invenção é conduzido em uma base. Preferivelmente, a base é selecionada de um grupo
 15 consistindo de hidróxidos de metais alcalinos (por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio), carbonatos de metais alcalinos (por exemplo, bicarbonato de sódio, carbonato de sódio, carbonato de potássio), hidretos (por exemplo, hidreto de
 20 sódio, hidreto de potássio), hidróxidos de metais alcalinos terrosos (por exemplo, hidróxido de magnésio, hidróxido de cálcio) e carbonatos de metais alcalinos terrosos (por exemplo, carbonato de magnésio, carbonato de cálcio). Uma base atualmente preferida é um hidróxido
 25 de potássio ou um hidróxido de sódio.

Preferivelmente, a proporção de reagente para solvente é maior do que cerca de 10% p/v. Mais preferivelmente, a proporção de reagente para solvente é maior do que cerca de 25% p/v e, mais preferivelmente, a proporção de
 30 reagente para solvente é maior do que 40% p/v. Isto provê uma vantagem sobre os métodos da técnica anterior, onde

as condições de diluição da reação (menor que 8,2% p/v de reagente para solvente) conduzem a um consumo incompleto de ambos os reagentes (A) e (B), diminuindo assim o rendimento.

5 O solvente preferido no novo processo é MIBK puro (por exemplo, pelo menos cerca de 98% de pureza) ou MIBK em sua forma reciclada contendo menos que 2% de água, preferivelmente, menos que cerca de 1,9% de água, mais preferivelmente, menos que 1,75% de água, e mais
10 preferivelmente cerca de 1,6% de água. Em uma configuração atualmente preferida, o MIBK está em sua forma azeotrópica reciclada contendo cerca de 1,6% de água. A baixa solubilidade de MIBK características permite que a reação seja conduzida sob condições mais
15 concentradas, aumentando, significativamente, a eficiência da reação.

Geralmente, devido a natureza exotérmica da reação de ligação, a temperatura da reação é mantida em ou abaixo de cerca de 0-20°C por cerca da primeira hora. Em
20 seguida, a reação é deixada para aquecer a temperatura ambiente (cerca de 25-30°C), e é agitada nesta temperatura até completar a reação, tipicamente de cerca de 2-3 horas a cerca de 24 horas. O trabalho pode incluir acidificação, por exemplo, por adição de um ácido tal
25 como HCl ou H₂SO₄. Uma mistura bifásica é formada. A camada orgânica é então separada e o produto é isolado por evaporação do solvente.

A purificação dos compostos da fórmula (I) é provida por cristalização do referido composto de um solvente ou de
30 uma mistura de solventes, preferivelmente, um solvente orgânico ou uma mistura de solventes orgânicos. Assim, em uma configuração, a presente invenção provê um processo para purificação de um composto da fórmula (I), por cristalização do referido composto a partir de um
35 solvente ou de uma mistura de solventes. Em uma configuração, o composto da fórmula (I) é fluazinam, representado pela estrutura da fórmula (3). Um solvente

orgânico atualmente preferido na etapa de cristalização é etanol. A qualificação apropriada de etanol inclui 80-100% de etanol. O etanol pode ser úmido ou seco.

5 A cristalização é realizada como conhecido na técnica, por exemplo, por mistura do composto desejado em uma quantidade apropriada de solvente ou mistura de solvente, aquecimento para conseguir a dissolução, e resfriamento para precipitar o produto. Alternativamente, o composto é dissolvido em um solvente, e um segundo solvente no qual
10 o composto é insolúvel ou levemente solúvel é adicionado, até a precipitação ser conseguida. Também, a reação pode ser disseminada com o composto apropriado de modo a induzir a cristalização, como conhecido do estado da técnica.

15 Como contemplado aqui, o método de cristalização descrito aqui pode resultar na formação de um ou mais das novas formas polimórficas cristalinas de fluazinam, ou misturas dos mesmos. Assim, em um outro aspecto, a presente invenção é geralmente dirigida para uma nova forma
20 polimórfica cristalina de fluazinam relacionada aqui como "polimorfo Forma I" e "polimorfo Forma II", e a misturas dos referidos polimorfos. A presente invenção também provê métodos para preparar os novos polimorfos, bem como composições farmacêuticas compreendendo os mesmos, e
25 métodos de uso do mesmo para combater seres noviços em colheitas de agricultura e horticultura.

Os sólidos existem nas formas amorfas e nas formas cristalinas. No caso das formas cristalinas, as moléculas estão posicionadas em faixas de sítios 3-dimensionais.
30 Quando um composto recristaliza a partir de uma solução ou uma mistura fraca, ele pode cristalizar com arranjos espaciais diferentes das faixas, uma propriedade relacionada como "polimorfismo", com as formas de cristais diferentes individualmente sendo relacionado
35 como um "polimorfo". As formas polimórficas diferentes de uma determinada substância pode diferenciar cada um do outro com relação a uma ou mais propriedades físicas,

tais como solubilidade e dissociação, três densidades, forma de cristais, comportamento de compactação, propriedade de fluxo, e/ou estabilidade em estado sólido. No caso de uma substância química que existe em duas (ou
5 mais) formas polimórficas, as formas instáveis convertem, geralmente, a uma forma mais estável termodinamicamente em uma determinada temperatura após um período suficiente de tempo. Quando esta transformação não é rápida, a forma termodinamicamente instável está relacionada com a forma
10 "metaestável". Em geral, a forma estável apresenta um maior ponto de fusão, uma menor solubilidade, e uma máxima estabilidade química. Entretanto, a forma metaestável, pode exibir estabilidade química e física suficiente sob condições de armazenamento normais para
15 permitir seu uso em uma forma comercial. Além disso, a forma metaestável, apesar de menos estável, pode exibir propriedades desejáveis sobre àqueles da forma estável, tal como melhor capacidade formulativa, dispersabilidade melhorada em água e do gênero.

20 No caso de fluazinam, nenhuma forma cristalina é conhecida. Os inventores do presente pedido, após os experimentos extensivos, foram descobertos duas novas formas cristalinas de fluazinam, denominadas Forma I e Forma II. Estas duas formas cristalinas apresentam
25 características espectrais diferentes, como descritas por seus distintos diferenciais de varredura calorimétricos (DSC) termogramas, padrão de difração por raio-X, e espectro infravermelho (IR).

Forma I

30 Em uma configuração, a presente invenção provê uma nova forma polimórfica cristalina de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina (fluazinam), denominada "Forma I". Esta nova e surpreendente forma polimórfica pode ser caracterizada
35 por, por exemplo, DSC, espectrometria da difração do pó em raio-X e/ou espectrometria IR.

Por exemplo, como mostrado na figura 1, a Forma I exibe

um padrão de difração do pó em raio-X tendo picos característicos (expressos em graus 2θ ($\pm 0,20^\circ\theta$), em uma ou mais das posições a seguir: 8,7; 10; 12,0; 13,7; 14,5; 17,4; 18,5; 19,7; 21,8; 22,9 e 30,2. O padrão de difração do pó em raio-x foram colhidos no difractômetro de pó de Philips PW 1050/70 operado a 40 kV e 30 mA usando radiação $\text{CuK}\alpha$ (comprimento de onda a 1,54178 Å) e monocromador de radiação refratária por grafite. A faixa de varredura típica $\theta - 2\theta$ é de $3-35^\circ 2\theta$ com uma etapa com um tamanho de $0,05^\circ$ e um tempo de contagem de 0,5 segundos por etapa.

As amostras foram trituradas usando argamassa/cimento de ágata e pilão. O pó obtido é então prensado em amostras de alumínio retida com uma cavidade retangular de 20 mm*15 mm e de 0,5 mm de profundidade.

Além disso, como mostrado na figura 2 (mostrando apenas a faixa de 3000 cm^{-1}), a Forma I também apresenta um espectro de infravermelho (IR) tendo um pico característico em 3390 cm^{-1} , como medido por um espectrofotômetro (FT-IR) infravermelho de transformação Fourier ReactIR™ 1000 da "Mettler Toledo Autochem" (método ATR, detector MCT), janela de diamante, em um dispositivo de amostragem DuraSampIIR™. O sensor de diamante tem um foco óptico padrão de ZnSe. As amostras pulverizadas foram comprimidas no dispositivo de amostragem e foram medidas com uma resolução de 4 cm^{-1} e uma varredura em 256.

Adicionalmente, como mostrado na figura 3, a Forma I também apresenta uma calorimetria diferencial de varredura (DSC) - termografia que é caracterizada por um pico endotérmico predominante de cerca de $115,5^\circ\text{C}$ como medido pelo DSC da Mettler Toledo com um módulo 821^e. As amostras pesadas (2-4 mg) foram purificadas com um fluxo de nitrogênio durante a medida de uma taxa de varredura de 2 e/ou 10°C por minuto. Uma caçarola furada de alumínio padrão de 40 μL foi utilizada. A avaliação foi realizada usando um software STAR^e. Como utilizado aqui,

o termo "cerca de 115,5°C" significa uma variação de 114°C a 117°. Neste sentido, deve ser entendido que a medida da endotermia por uma calorimetria diferencial de varredura (DSC) particular, depende de um número de
5 fatores, incluindo a taxa de aquecimento (ou seja, taxa de varredura), o padrão de calibração padrão, a calibração do instrumento, umidade relativa, e a pureza química da amostra sendo testada. Assim, um endotermo como medido por DSC no instrumento identificado acima
10 pode variar em até $\pm 1,5^\circ\text{C}$.

A Forma I cristaliza geralmente na forma de prisma, tipicamente como prismas amarelos grandes, como descritos aqui.

Em um aspecto, a presente invenção provê os processos
15 para preparar o novo polimorfo de fluazina Forma I. A Forma I pode ser preparada por dissolução de fluazina em uma quantidade apropriada de solvente ou mistura de solventes, aquecimento para conseguir a dissolução, e o resfriamento para precipitar o produto. Alternativamente,
20 o fluazina é dissolvido e um solvente no qual ele é solúvel, e um segundo solvente (anti-solvente) no qual o composto é insolúvel ou levemente solúvel é adicionado, até a precipitação ser conseguida. Também, a reação pode ser disseminada com a Forma I semeada de modo a induzir a
25 cristalização, como conhecido da técnica.

O material inicial de fluazina utilizado para preparo da Forma I pode ser qualquer forma de fluazina, incluindo fluazina preparado de acordo com US 4,331,670, fluazina amorfo, Forma II de fluazina, uma mistura das Formas I e
30 Forma II de fluazina, ou qualquer outro fluazina conhecido da técnica.

Por exemplo, em uma configuração, a Forma I pode ser preparada pela cristalização de fluazina a partir de um solvente selecionado do grupo consistindo de etanol,
35 acetonitrila, cloreto de metileno e n-hexano; e isolamento dos cristais resultantes. Em uma configuração atualmente preferida, o processo inclui a preparação de

uma solução de fluazinam em um ou mais dos solventes acima mencionados, preferivelmente, por aplicação de calor até que a dissolução esteja completa, e o resfriamento da solução até os cristais aparecerem. Geralmente, o resfriamento da solução a temperatura ambiente (definida aqui como cerca de 20°C a cerca de 25°C) é suficiente, entretanto, a solução pode ser resfriada a temperaturas inferiores, por exemplo, 0°C, 5°C, 10°C, 15°C e similares. Os cristais são então isolados em qualquer método convencional conhecido da técnica, por exemplo, por filtração, centrifugação, etc.. A Forma I também pode ser preparada por cristalização de fluazinam a partir de dietil éter, por dissolução de fluazinam em dietil éter, preferivelmente em temperatura ambiente, e os frascos são deixados em pé, parcialmente abertos de modo que o solvente evapore levemente. Gradualmente, os cristais começam a aparecer, tipicamente na forma de prismas amarelos grandes, que são então isolados de uma maneira convencional. Geralmente, penas uma parte do solvente evapora antes dos cristais começarem a aparecer, por exemplo, cerca de 10-90% do solvente evaporam no ar, conduzindo ao aspecto dos cristais da Forma I.

Forma II

Em uma outra configuração, a presente invenção provê uma nova forma polimórfica cristalina de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina (fluazinam), denominada "Forma I". Esta nova e surpreendente forma polimórfica pode ser caracterizada por, por exemplo, DSC, espectrometria da difração do pó em raio-X e/ou espectrometria IR.

Por exemplo, como mostrado na figura 1, a Forma I exibe um padrão de difração do pó em raio-X tendo picos característicos (expressos em graus 2θ ($\pm 0,20^\circ\theta$), em uma ou mais das posições a seguir: 7,4; 10,4; 13,4; 15,1; 18,95; 20; 20,4; 21,05; 21,3; 22,2; 24,9; 27,15; 28,6 e 30,5. A difração do pó em raio-X foi medida como descrito

acima.

Além disso, como mostrado na figura 5 (mostrando apenas a faixa de 3000 cm^{-1}), a Forma II também apresenta um espectro de infravermelho (IR) tendo um pico característico em 3375 cm^{-1} , como medido por um espectrofotômetro (FT-IR) infravermelho de transformação Fourier como descrito acima.

Adicionalmente, como mostrado na figura 6, a Forma II também apresenta uma calorimetria diferencial de varredura (DSC) termografia que é caracterizado por um sistema monotrópico mostrando um endotermo em cerca de 109°C (Forma II para líquido). O termograma mostra, ainda, uma endotermia em cerca de $115,5^{\circ}\text{C}$ resultando da cristalização para a Forma I. A termografia foi medida pela calorimetria diferencial de varredura (DSC) como descrito acima. Como utilizado aqui, o termo "cerca de 109°C " significa de cerca de $107,5^{\circ}\text{C}$ a cerca de $110,5^{\circ}$.

A Forma II cristaliza geralmente na forma de agulhas, tipicamente como agulhas amarelas brilhantes.

Em um outro aspecto, a presente invenção provê o processo para preparar o novo polimorfo da Forma II. A Forma II pode ser preparada pela dissolução de fluazina em uma quantidade apropriada de solvente ou mistura de solventes, aquecimento para conseguir a dissolução, e resfriamento para precipitar o produto. Alternativamente, o fluazina é dissolvido em um solvente, no qual ele é solúvel, e um segundo solvente (anti-solvente) no qual o composto é insolúvel ou levemente solúvel é adicionado, até a precipitação é conseguida. Também, a reação pode ser disseminada com a Forma II semeada de modo a induzir a cristalização como mostrado na técnica.

O material inicial do fluazina utilizado para preparar a Forma II pode ser qualquer forma de fluazina, incluindo o fluazina preparado de acordo com o documento US 4,331,670, fluazina amorfo, Forma II de fluazina, uma mistura das Formas I e Forma II de fluazina, ou qualquer outro fluazina conhecido da técnica.

Por exemplo, a Forma II pode ser preparada pela cristalização de fluazinam a partir de dietil éter, preferivelmente, em temperatura ambiente, e rapidamente evaporar o solvente. Isto conduz a formação de cristais, tipicamente na forma de agulhas amarelas brilhantes, que são então isoladas de uma maneira convencional.

A Forma II também pode ser preparada pelo preparo de uma solução de fluazinam em etanol; pelo preparo de uma solução de fluazinam em etanol como descrito acima com relação à Forma I. Entretanto, ao invés de resfriamento para precipitar o produto, a solução é exposta ao meio, de modo que parte do solvente seja lentamente evaporada. Gradualmente, os cristais começam a se formar, tipicamente na forma de agulhas amarelas brilhantes, que são então isolados. Geralmente, apenas uma parte do solvente evapora antes dos cristais começarem a aparecer, por exemplo, cerca de 10-90% do solvente evapora no ar, conduzindo ao surgimento dos cristais da Forma II.

Misturas da Forma I e Forma II

Em uma outra configuração, a presente invenção provê uma mistura do polimórfico da Forma I e da Forma II de 3-cloro-N-(-3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina (fluazinam).

A mistura exibe um padrão de difração do pó em raio-X substancialmente como mostrado na figura 7. Adicionalmente, a mistura apresenta um espectro de infravermelho (IR) substancialmente como mostrado na figura 8 (mostrando apenas a faixa 3000 cm^{-1}). Adicionalmente, a mistura exibe uma calorimetria diferencial DSC - termografia, como mostrado substancialmente na figura 9, como medido pela calorimetria diferencial de varredura (DSC) como descrito acima.

O material inicial do fluazinam utilizado para preparar a mistura da Forma I e da Forma II pode ser qualquer forma de fluazinam, incluindo o fluazinam preparado de acordo com o documento US 4,331,670, o fluazinam amorfo, Forma I

de fluazinam, Forma II de fluazinam, ou qualquer outro fluazinam conhecido da técnica.

A mistura da Forma I e da Forma II pode simplesmente ser preparada pela mistura polimórfica da Forma I e da Forma
5 II para obter a mistura. Entretanto, a mistura pode também ser preparada pela cristalização de fluazinam a partir de um solvente selecionado do grupo consistindo de álcool isopropílico, n-hexano e tolueno; e pelo isolamento dos cristais resultantes. Em uma configuração
10 atualmente preferida, o processo inclui o preparo de uma solução de fluazinam em um ou mais dos solventes acima mencionados, preferivelmente, pela aplicação de calor até que a dissolução seja completada, o resfriamento da solução até que os cristais apareçam, e o isolamento dos
15 cristais. Geralmente, o resfriamento da solução à temperatura ambiente é suficiente, entretanto, a solução pode ser resfriada a temperaturas inferiores, por exemplo, 0°C, 5°C, 10°C, 15°C, e similares.

A mistura da Forma I e da Forma II pode também ser
20 preparada pela dissolução de fluazinam em um solvente no qual o referido composto é solúvel, adição de um anti-solvente, e do isolamento dos cristais resultantes. Em uma configuração atualmente preferida, o solvente é acetona. Em uma outra configuração atualmente preferida,
25 o anti-solvente é água.

Composições e Usos

Fluazinam é conhecido por transmitir o excelente efeito de combater os seres nocivos tais como insetos, ácaros, fungos e bactérias, por exemplo, excelente efeito
30 antifúngico e anti-bactericida para controle da multiplicação de fungos e bactérias nocivos nos produtos industriais, sementes e frutas no armazenamento, tais como *Aspergillus sp.*, *Gibberella sp.*, e *Penicillium sp.*

Fluazinam também é efetivo para o controle do crescimento
35 dos seres vivos nocivos nas colheitas de agricultura e horticultura e chapadas, por exemplo, insetos tais como Lepidóptera como *Plutella xylostella*, *Mamestra brassicae*

e *Spodoptera litura*; Hemíptera como *Nephotettix cincticeps* e *Delphacodes striatella*; Coleóptera como *Callosobruchus chimensis* e *Epilachna vigintioctopunctata*; e Díptera tal como *Musca domestica* e *Culex pipiens pallens*; e ácaros tais como *Tetranychus urticae*, *Tetranychus telarius* e *Panonuchus citri*; e fungos e bactérias para plantas tais como *Pyricularia oryzae*, *Rhizoctonia solani*, *collectotrichum lagenarium*, *Pseudoperonospora cubensis*, *Sphaerotheca fuliginea*, *Phytophthora infestans*, *Diaporthe citri*, *Alternaria solani*, *Venturia inaequalis*, *Plasmopara viticola*, *botrytis cinérea*, *Puccinia recôndita* e *Sclerotinia sclerotiorum*.

Fluazinam também transmite um excelente efeito no controle de vários seres vivos nocivos, especialmente os fungos nocivos às plantas de agricultura e horticultura. Assim, em uma configuração, a presente invenção também provê composições compreendendo os novos polimorfos cristalinos, que são úteis para controlar e combater o crescimento dos seres vivos nocivos nas colheitas de agricultura e de horticultura e chapadas, por exemplo, insetos, ácaros, fungos e bactérias. Em uma configuração, a composição compreende um polimorfo cristalino da Forma I de fluazinam; e um adjuvante aceitável. Em uma outra configuração, a composição compreende um polimorfo cristalino da Forma II de fluazinam e um adjuvante aceitável. Ainda em uma outra configuração, a composição compreende uma mistura de um polimorfo cristalino da Forma I e da Forma II de fluazinam; e uma adjuvante aceitável.

A presente invenção também refere-se aos métodos para combater os insetos, ácaros, fungos e bactérias, compreendendo a aplicação aos insetos, ácaros, fungos ou bactérias de uma quantidade efetiva das composições da invenção.

A presente invenção também refere-se aos métodos para proteger as colheitas e chapadas, incluindo produtos

industriais dos mesmos, tal como sementes e frutos, por aplicação às colheitas ou produtos dos mesmos de uma quantidade eficaz das composições da invenção.

5 A concentração de polimorfos de fluazinam para uso nas composições da presente invenção dependerá do objetivo dos seres vivos nocivos, o método de aplicação, e a forma da composição e a dose do ingrediente ativo. A concentração não é crítica e ela está usualmente na faixa de cerca de 1 a 10,000 ppm, preferivelmente, cerca de 20
10 a 2,000 ppm.

A composição pode ser preparada em uma variedade de formas tais como, poeira, pó umidificável, emulsificável concentrado, emulsão inerte, solução oleosa, preparação de aerossol, etc., com adjuvantes quando no caso das
15 composições de agricultura. A composição pode ser aplicada com ou sem a diluição dele em concentrações apropriadas.

Os adjuvantes apropriados incluem veículos pulverulentos, tais como, talco, caolin, bentonita, terra diatomácea,
20 dióxido de silício, argila e amido; diluentes líquidos tais como água, xileno, tolueno, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, acetonitrila, e álcool; agentes dispersantes emulsificantes, surfactantes tais como alquil benzeno sulfonato de sódio, éter de alquilaril polioxietileno, condensado de naftaleno sulfonato de
25 sódio formaldeído, éter sulfato de cálcio, polioxietilenoglicol dodecilfenil éter, polioxietileno lauril éter, éster de ácido graxo de polioxietileno, alquilsulfato de sódio, sulfato polioxietileno alquilaril éter e di-alquilsulfossucinato.
30

A concentração do ingrediente ativo na composição inseticida, acaricida, fungicida ou bactericida, é usualmente de 5 a 80% em peso no caso de concentrado oleoso; e de 0,5 a 30% em peso no caso de poeira; de 5 a
35 60% em peso no caso de pós umectáveis. É também possível combinar com outros ingredientes de agricultura tais como outros inseticidas, acaricidas e/ou reguladores de

crescimento de planta. Algumas vezes efeitos sinérgico são encontrados. Os outros ingredientes de agricultura incluem compostos do tipo éster de ácido fosfórico orgânico, compostos do tipo carbamato, compostos do tipo carbamato ditio (or tiol), compostos do tipo clorina orgânica, compostos do tipo dinitro, compostos do tipo enxofre orgânico ou do tipo organometálico, antibióticos, compostos do tipo éter de difenila substituído, compostos do tipo uréia, compostos do tipo triazina, compostos do tipo benzoluréia, compostos do tipo piretróide, compostos do tipo imida e compostos do tipo benzimidazol e, mais particularmente, inseticidas do tipo benzoiluréia tais como N-(2,6-difluorobenzoil)-N'-(p-clorofenil)uréia; inseticidas do tipo piretróide tais como alfa-ciano-3-fenoxibenzil-2-(4-clorofenil) isovalerato; germicidas do tipo imida tais como N-(3,5-diclorofenil)-1,2-dimetilciclopropano-1,2-dicarboximida; germicidas do tipo benzimidazol tais como metil-1-(butilcarbamoil)-2-benzimidazolecarbamato; germicidas do tipo tiocarbamato tais como hidrocloreto de S-tetil-N-(3-dimetilaminoproil)tiocarbamato; germicidas do tipo ditio carbamato tais como manganês etileno-bis-ditio carbamato; e germicidas do tipo uréia tais como 2-ciano-N-(etilaminocarbonil)-2-(metoxiimino)acetamida.

Os exemplos a seguir são apresentados de modo a ilustrar mais completamente determinadas configurações da invenção. Eles não deveriam, entretanto, ser entendidos como limitantes do amplo escopo da invenção. Um técnico no assunto pode facilmente observar muitas variações e modificações dos princípios descritos aqui sem fugir do espírito e do escopo de proteção da invenção.

Seção Experimental:

As abreviações a seguir são utilizadas aqui:

ACP = 2-amino-3-cloro-5-trifluorometilpiridina

35 ACN = acetonitrila

CNB = 2,4-dicloro-3,5-dinitrobenzotrifluoreto

DMF = dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

EtOH = etanol

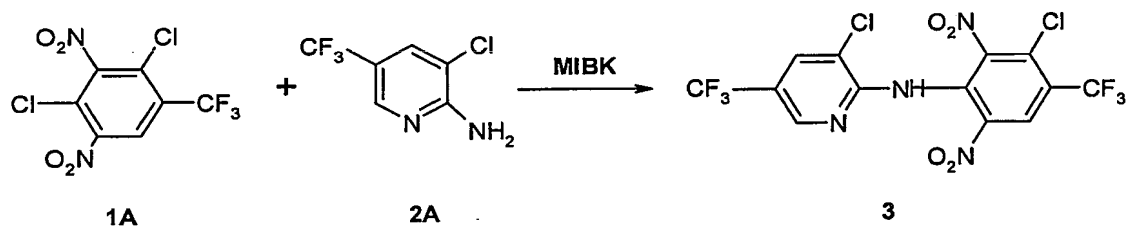
MEK = metiletilcentona

MIBK = metilisobutilcetona

5 THF = tetrahidrofurano

EXEMPLO 1 - Efeito do Solvente:

Fluazinam foi preparado pela ligação dos compostos 1A e 2A em muitos solventes orgânicos, como mostrado no esquema abaixo. 1,5 gramas (1), 2,5 gramas (2) - 5% de
 10 excesso, 1,5 gramas de KOH (s)-3 equivalentes em 10 ml de solvente foram inseridos dentro de uma garrafa de fundo redondo de 25 ml com agitação magnética. A mistura foi agitada a 30°C e amostras foram tomadas sequencialmente até o término da reação.



15 A tabela 2 mostra os efeitos de vários solventes na forma pura e na forma azeótropo na síntese de fluazinam:

TABELA 2

Solvente	(%) Impureza ^a	(%) 4 ^b	(%) 1A ^c	(%) 2A ^d	(%) 3
Acetonitrila	3,7%	6,5%	3,1%	0,0%	86,7%
Acetonitrila - 84%	4,6%	15,8%	2,5%	8,1%	69,0%
THF	2,8%	7,2%	2,5%	0,0%	87,5%
THF-95%	1,9%	8,0%	2,8%	2,0%	85,3%
MIBK	3,8%	1,2%	2,0%	1,0%	92,0%
MIBK-98%	2,2%	1,8%	2,8%	1,1%	92,1%
MEK	8,1%	3,3%	2,4%	3,6%	82,6%
MEK-88%	5,3%	9,0%	2,5%	10,3%	72,9%
DMF	16,7%	8,5%	2,3%	3,6%	68,9%
DMSO	8,6%	15,1%	11,1%	2,0%	64,2%

a = impurezas totais identificadas na reação, exceto impureza 4.

20 b = porcentagem de hidrólise do subproduto 4.

c = reagente não reagido 1A.

d = reagente não reagido 2A.

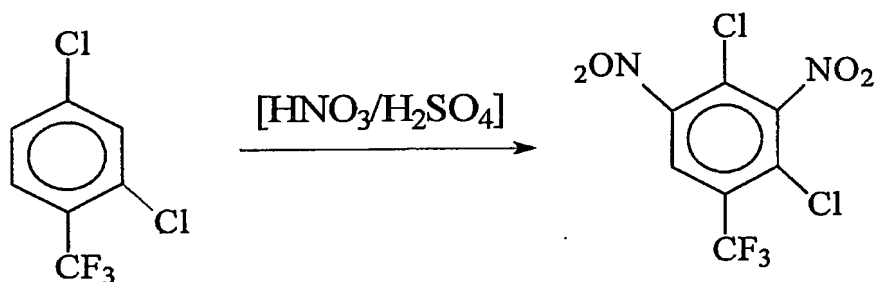
Os resultados demonstram que:

1. MIBK em ambas as formas puras e a umidade demonstra superioridade sobre os outros solventes em ambos, no rendimento e na pureza.
- 5 2. MIBK é apenas solvente onde o desempenho da forma azeótropo não é reduzido comparado com sua forma pura.
3. A forma azeótropo de todos os outros solventes além do MIBK apresenta alta tendência dirigida à formação do produto 4 da hidrólise.
- 10 4. DMF e DMSO exibem, excepcionalmente, um alto grau de impurezas e não são, portanto, adequados para este processo.

EXEMPLO 2 - Procedimento sintético (escala em 0,3 mol):

Materiais crus 1A, CNB, e 2A, ACP, são sintetizados da
15 maneira a seguir:

Material cru 1A:



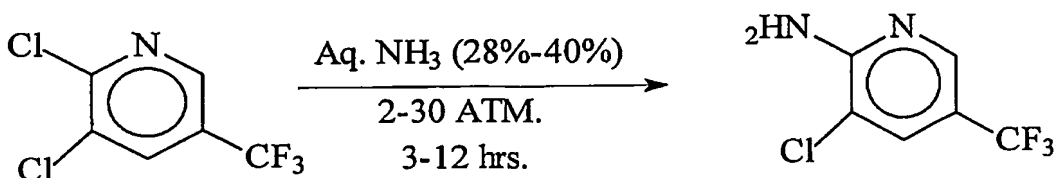
2,4-dicloro-
Benzotrifluoreto
[320-60-5]

2,4-dicloro-3,5-dinitro
benzotrifluoreto
[29091-09-6]

1A

20

Material cru 2A:



2,3-dicloro-
5-(trifluorometil)piridina
[69045-84-7]

2-amino-3-cloro-
5-(trifluorometil)
piridina

[79456-26-1]

25

2A

Síntese de fluazinam:

Para uma garrafa de três gargalos, equipada com um reator de alça oleoso com um termômetro e um condensador para os reagentes a seguir foram adicionados sequencialmente: 60
5 gramas, ACP (=0,3 mol), 95 gramas de pó CNB (excesso em 3% mol) e 340 gramas de MIBK azeótropo (contendo 1,6% de água) e resfriado a 20-25°C.

Embora ainda em baixa temperatura, 70 gramas de KOH (S) (= 3,5 mol eq.) foram adicionados sequencialmente, 10
10 gramas a cada 20 minutos, embora a prevenção da temperatura de lavagem acima de 30°C. A mistura é agitada ainda após a adição (em temperatura ambiente 25-30°C) até não existir ainda o consumo dos reagentes (como determinado por HPLC).

15 A mistura é acidificada pela adição de 400 g de HCl-5 e lavada com 400 gramas de uma solução de NaCl-5%. Na acidificação da camada aquosa desta mistura bifásica, a fase orgânica é separada usando um funil e o solvente é evaporado em vácuo para secagem.

20 O material cru resultante tem aproximadamente 150 gramas do produto de fluazinam amarelo, com uma pureza de 95% de ca., e o rendimento químico de 98%.

O produto cru é cristalizado em etanol quente para obter aproximadamente 140 gramas do produto em pó amarelo com
25 uma pureza acima de 98% e um rendimento total de 90%.

EXEMPLO 3 - Preparação de fluazinam da Forma I:

2 gramas de fluazinam foram aquecidas em 10 gramas de etanol até a dissolução completa. A solução foi então resfriada a temperatura ambiente. Cristais amarelos foram
30 filtrados e secos em um forno a 40°C. Os cristais foram caracterizados como fluazinam da Forma I.

EXEMPLO 4 - Preparação de fluazinam da Forma I:

15 gramas de fluazinam e 10 gramas de acetonitrila foram aquecidos até a dissolução completa e então, resfriados a
35 temperatura ambiente. Cristais amarelos foram filtrados e secos em um forno a 40°C. Os cristais foram caracterizados como fluazinam da Forma I.

EXEMPLO 5 - Preparação de fluazinam da Forma I:

2 gramas de fluazinam foram dissolvidos em 10 gramas de cloreto de metileno enquanto aplicado baixo aquecimento sobre uma placa de aquecimento. A solução aquecida foi
5 agitada sobre uma placa de aquecimento até os cristais sejam obtidos. Os cristais amarelos foram filtrados e secos em um forno a 40°C. Os cristais foram caracterizados como fluazinam da Forma I.

EXEMPLO 6 - Preparação de fluazinam da Forma I:

10 2 gramas de fluazinam e 30 gramas de n-hexano foram aquecidos até a dissolução completa ser alcançada. Então a solução foi resfriada a temperatura ambiente, e os cristais foram filtrados e secos a 40°C. Os cristais foram caracterizados como fluazinam da Forma I.

15 EXEMPLO 7 - Preparação de fluazinam da Forma I:

2 gramas de fluazinam foram dissolvidos em 10 gramas de dietil éter em temperatura ambiente. Evaporação lenta do solvente (o frasco foi parcialmente deixado aberto a temperatura ambiente) capacitando os surgimento dos
20 prismas amarelos. Os cristais foram filtrados e secos a 40°C. Os cristais foram caracterizados como fluazinam da Forma I.

EXEMPLO 8 - Preparação de fluazinam da Forma II:

2 gramas de fluazinam foram dissolvidos em 10 gramas de dietil éter como descrito no Exemplo 5. O solvente foi
25 rapidamente evaporado do frasco e agulhas amarelas brilhantes apareceram. Os cristais foram colhidos a partir do frasco e secos a 40°C. Os cristais foram caracterizados como fluazinam da Forma II.

30 EXEMPLO 9 - Preparação de fluazinam da Forma II:

2 gramas de fluazinam foram aquecidos em 10 gramas de etanol como descrito no Exemplo 1, exceto pelo fato de que o frasco foi deixado aberto e parte do etanol evaporado da solução. A cristalização foi rápida e
35 agulhas amarelas brilhantes apareceram no fundo do frasco. Os cristais foram filtrados e secos a 40°C. Os cristais foram caracterizados como fluazinam da Forma II.

EXEMPLO 10 - Preparação de uma mistura de fluazinam da Forma I e da Forma II:

3 gramas de fluazinam e 10 gramas de álcool isopropílico foram aquecidos até a dissolução completa. A solução foi lentamente resfriada a temperatura ambiente. Os cristais amarelos foram filtrados e secos a 40°C. Os cristais foram caracterizados como uma mistura de fluazinam da Forma I e da Forma II.

EXEMPLO 11 - Preparação de uma mistura de fluazinam da Forma I e da Forma II:

6 gramas de fluazinam e 6 gramas de tolueno foram aquecidos até a completa dissolução. A solução foi resfriada a 0°C com um banho de água gelada. Os cristais foram filtrados e secos a 40°C. Os cristais foram caracterizados como uma mistura de fluazinam da Forma I e da Forma II.

EXEMPLO 12 - Preparação de uma mistura de fluazinam da Forma I e da Forma II:

10 gramas de fluazinam foram dissolvidas em 10 gramas de acetona em temperatura ambiente. Um poucas gotas de água foram adicionadas como um anti-solvente. Os cristais apareceram imediatamente. Os cristais foram filtrados e secos a 40°C. Os cristais foram caracterizados como uma mistura de fluazinam da Forma I e da Forma II.

Embora determinadas configurações da invenção tenham sido ilustradas e descritas, deve ser claro que a invenção não está limitada às configurações aqui descritas. Numerosas modificações, alterações, variações, substituições e equivalentes serão aparentes aos técnicos no assunto sem fugir do espírito e do escopo da presente invenção como descrito pelas reivindicações a seguir.

REIVINDICAÇÕES

1. Polimorfo cristalino da Forma I, caracterizado pelo fato de compreender 3-cloro-N-(-3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina (fluazinam).
- 5 2. Polimorfo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de exibir um padrão de difração em raio-X no pó tendo picos característicos expressos em graus 2θ ($\pm 0,20^\circ\theta$), em cerca de 8,7; 10; 12,0; 13,7; 10 14,5; 17,4; 18,5; 19,7; 21,8; 22,9 e 30,2.
3. Polimorfo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de exibir um padrão de difração em raio-X no pó, substancialmente como demonstrado na figura 1.
- 15 4. Polimorfo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de exibir um espectro infravermelho (IR) tendo um pico característico de cerca de 3390 cm^{-1} .
- 20 5. Polimorfo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de exibir um espectro infravermelho (IR) em 3000 cm^{-1} variando substancialmente como mostrado na figura 2.
6. Polimorfo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de exibir um endotermo predominante único em cerca de $115,5^\circ\text{C}$ como medido pelo 25 diferencial calorimétrico de varredura (DSC) em uma taxa de varredura de 10°C por minuto.
7. Polimorfo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de exibir um diferencial 30 calorimétrico de varredura (DSC) termograma substancialmente como mostrado na figura 3.
8. Polimorfo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de estar na forma de prisma.
9. Polimorfo cristalino da Forma II, caracterizado pelo 35 fato de compreender 3-cloro-N-(-3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina (fluazinam).

10. Polimorfo, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de exibir um padrão de difração em raio-X no pó tendo picos característicos expressos em graus 2θ ($\pm 0,20^\circ\theta$), em cerca de 7,4; 10,4; 13,4; 15,1; 18,95; 20; 20,4; 21,05; 21,3; 22,2; 24,9; 27,15; 28,6 e 30,5.
11. Polimorfo, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de exibir um padrão de difração em raio-X no pó, substancialmente como demonstrado na figura 4.
12. Polimorfo, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de exibir um espectro infravermelho (IR) tendo um pico característico de cerca de 3375 cm^{-1} .
13. Polimorfo, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de exibir um espectro infravermelho (IR) em 3000cm^{-1} variando substancialmente como mostrado na figura 5.
14. Polimorfo, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de exibir um endotermo predominante único em cerca de 109°C como medido pelo diferencial calorimétrico de varredura (DSC) em uma taxa de varredura de 10°C por minuto.
15. Polimorfo, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de exibir um diferencial calorimétrico de varredura (DSC) termograma substancialmente como mostrado na figura 6.
16. Polimorfo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de estar na forma de agulhas.
17. Mistura de polimorfos da Forma I e Forma II, caracterizado pelo fato de compreender 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina (fluazinam).
18. Mistura, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de exibir um padrão de difração em raio-X no pó, substancialmente como demonstrado na figura 7.

19. Mistura, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de exibir um espectro infravermelho (IR) em 300 cm^{-1} Variando substancialmente como mostrado na figura 8.

5 20. Mistura, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de exibir um diferencial calorimétrico de varredura (DSC) termograma substancialmente como mostrado na figura 9.

21. Processo para preparar um polimorfo cristalino da
10 Forma I, compreendendo 3-cloro-N-(-3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina (fluazinam), caracterizado pelo fato de compreender as etapas de cristalizar o referido composto a partir de um solvente selecionado do grupo consistindo
15 de etanol, acetonitrila, cloreto de metileno e n-hexano; e isolar os cristais resultantes.

22. Processo, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de compreender as etapas de:

(i) preparar uma solução de 3-cloro-N-(-3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina (fluazinam), em um solvente selecionado do grupo consistindo de etanol, acetonitrila, cloreto de metileno e n-hexano;

(ii) resfriar a solução de modo a formar cristais do
25 referido composto; e

(iii) isolar os referidos cristais.

23. Processo, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de a etapa (i) ser conduzida com aquecimento, e sendo que a solução obtida após a etapa

30 (a) é resfriada em temperatura ambiente.

24. Processo para preparar um polimorfo da Forma I, compreendendo 3-cloro-N-(-3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina

(fluazinam), caracterizado pelo fato de compreender as
35 etapas de preparar uma solução do referido composto em dietil éter; evaporar vagarosamente o solvente; e isolar os cristais resultantes.

25. Processo, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de o solvente ser evaporado por exposição da solução ao meio.

26. Processo para preparar um polimorfo cristalino da Forma II, compreendendo 3-cloro-N-(-3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina (fluazinam), caracterizado pelo fato de compreender as etapas de preparar uma solução do referido composto em dietil éter; rapidamente evaporar o solvente; e isolar os cristais resultantes.

27. Processo para preparar um polimorfo cristalino da Forma II, compreendendo 3-cloro-N-(-3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina (fluazinam), caracterizado pelo fato de compreender as etapas de preparar uma solução do referido composto em etanol; evaporar parte do etanol; e isolar os cristais resultantes.

28. Processo, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de o etanol ser evaporado por exposição da solução ao meio.

29. Processo para preparar uma mistura de um polimorfo cristalino da Forma I e da Forma II, compreendendo 3-cloro-N-(-3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina (fluazinam), caracterizado pelo fato de compreender as etapas de cristalizar o referido composto a partir de um solvente selecionado do grupo consistindo de álcool isopropílico, n-hexano e tolueno; e isolar os cristais resultantes.

30. Processo, de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de compreender as etapas de:

(i) preparar uma solução de 3-cloro-N-(-3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina (fluazinam), em um solvente selecionado do grupo consistindo de álcool isopropílico, n-hexano e tolueno;

(ii) resfriar a solução de modo a formar cristais do referido composto; e

(iii) isolar os cristais.

31. Processo, de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de a etapa (a) ser conduzida com aquecimento, e sendo que a solução obtida após a etapa 5 (a) é resfriada a temperatura ambiente.

32. Processo para preparar uma mistura de um polimorfo cristalino da Forma I e da Forma II, compreendendo 3-cloro-N-(-3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina (fluazinam), 10 caracterizado pelo fato de compreender as etapas de dissolver o referido composto em um solvente no qual o referido composto é solúvel, adicionar um anti-solvente, e isolar os cristais resultantes.

33. Processo, de acordo com a reivindicação 32, 15 caracterizado pelo fato de o solvente ser acetona.

34. Processo, de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de o anti-solvente ser água.

35. Composição para combater insetos, ácaros, fungos e bactérias, caracterizada pelo fato de compreender um 20 polimorfo cristalino da Forma I, 3-cloro-N-(-3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina (fluazinam), conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8; e um adjuvante aceitável.

36. Composição para combater insetos, ácaros, fungos e 25 bactérias, caracterizada pelo fato de compreender um polimorfo cristalino da Forma II, 3-cloro-N-(-3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina (fluazinam), conforme definido em qualquer uma das reivindicações 9 a 16; e um adjuvante aceitável.

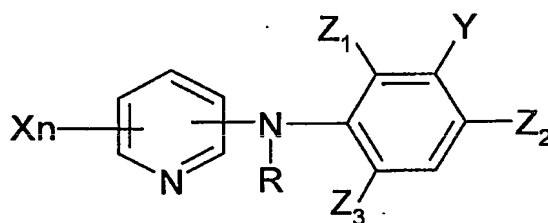
37. Composição para combater insetos, ácaros, fungos e 30 bactérias, caracterizada pelo fato de compreender uma mistura de polimorfos cristalinos da Forma I e da Forma II, 3-cloro-N-(-3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina (fluazinam), 35 conforme definido em qualquer uma das reivindicações 17 a 20; e um adjuvante aceitável.

38. Método para combater insetos, ácaros, fungos e

bactérias, caracterizado pelo fato de compreender aplicar aos insetos, ácaros, fungos ou bactérias uma quantidade eficaz da composição definida em qualquer uma das reivindicações 35-37.

5 39. Método para proteger colheitas de seres vivos nocivos, selecionados de insetos, ácaros, fungos e bactérias, caracterizado pelo fato de compreender aplicar as colheitas uma quantidade eficaz da composição definida em qualquer uma das reivindicações 35-37.

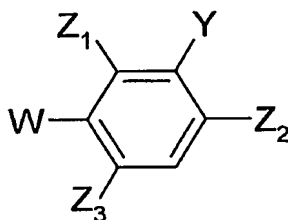
10 40. Processo para preparar um composto de piridinamina, caracterizado pelo fato de ser representado pela estrutura da fórmula (I):



(I)

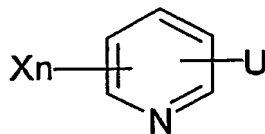
onde:

15 X é um grupo trifluorometil, um átomo de halogênio, um grupo alquila C₁-C₆ ou um grupo alcóxi C₁-C₆;
 n é um número inteiro de 0 a 4;
 R é um átomo de hidrogênio ou um grupo acetila;
 Y é um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um
 20 grupo alcóxi C₁-C₆, um grupo tioalquila C₁-C₆, um grupo hidróxi, um grupo azido, um grupo fenóxi ou um grupo fenóxi no qual fenila é substituído com um hidróxi; e
 Z₁, Z₂ e Z₃ são, independentemente um grupo trifluorometila ou um grupo nitro, o processo
 25 compreendendo reagir um composto da fórmula (A):



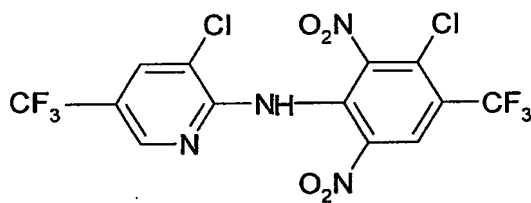
(A)

Com um composto da fórmula (B):



onde X, Y, Z₁, Z₂, Z₃ e n nas fórmulas (A) e (B) são conforme definidos acima, um de U e W é amino e o outro é um grupo de partida selecionado do grupo consistindo de halogênio, alquilsulfonila e arilsulfonila em presença de uma base, onde o metil isobutil cetona (MIBK) é utilizada como um solvente de reação.

41. Processo, de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de o composto da fórmula (I) ser 3-cloro-N-(-3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina (fluazinam), representado pela estrutura da fórmula (3):



(3)

42. Processo, de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de a base é selecionada do grupo consistindo de hidróxidos de metal alcalino, carbonatos de metal alcalino, hidreto, hidróxidos de metais alcalinos terrosos e carbonatos de metal alcalino terrosos.

43. Processo, de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de a base ser hidróxido de potássio ou hidróxido de sódio.

44. Processo, de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de o solvente ser MIBK puro.

45. Processo, de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de o solvente ser um azeótropo reciclado de MIBK, contendo cerca de 1,6% de água.

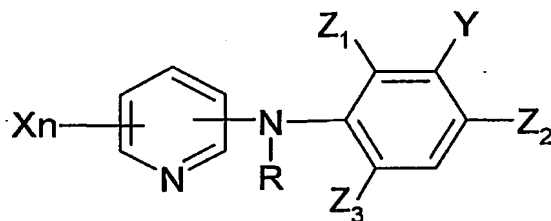
46. Processo, de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de compreender adicionalmente a etapa de isolar o composto da fórmula (I) por adição de um ácido aquoso para formar uma mistura compreendendo uma camada orgânica e uma camada aquosa, e isolar o composto da fórmula (I) a partir da camada orgânica.

47. Processo, de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de compreender ainda a etapa de purificar o composto da fórmula (I) por cristalização a partir de um solvente ou de uma mistura de solventes.

48. Processo, de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de o solvente de cristalização ser etanol.

49. Processo, de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de a proporção de reagentes para solvente ser maior do que cerca de 10% p/v.

50. Processo para purificar um composto, caracterizado pelo fato de ser representado pela estrutura da fórmula (I):



(I)

20

onde:

X é um grupo trifluorometil, um átomo de halogênio, um grupo alquila C₁-C₆ ou um grupo alcóxi C₁-C₆;

n é um número inteiro de 0 a 4;

25 R é um átomo de hidrogênio ou um grupo acetila;

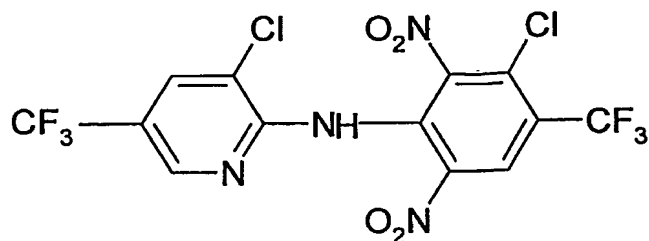
Y é um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo alcóxi C₁-C₆, um grupo tioalquila C₁-C₆, um grupo hidróxi, um grupo azido, um grupo fenóxi ou um grupo fenóxi no qual a fenila é substituída com um hidróxi; e

30 Z₁, Z₂ e Z₃ são, independentemente grupo trifluorometila ou um grupo nitro;

Compreendendo a etapa de cristalização do dito composto de um solvente ou de uma mistura de solventes.

51. Processo, de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de o solvente de cristalização ser etanol.

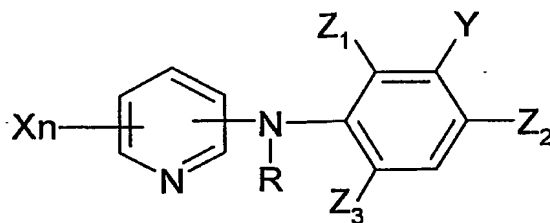
52. Processo para preparar 3-cloro-N-(-3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina (fluazinam), representado pela estrutura da fórmula (3):



(3)

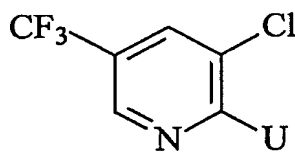
10

Caracterizado pelo fato de o processo compreender reagir um composto da fórmula (1),



(I)

Com um composto da fórmula (2),



(2)

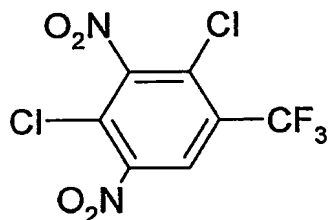
15

onde um de U e W é amino e o outro é um grupo de partida, selecionado do grupo consistindo de halogênio, alquilsulfonila e arilsulfonila em presença de uma base, onde metil isobutil cetona (MIBK) é utilizado como solvente de reação.

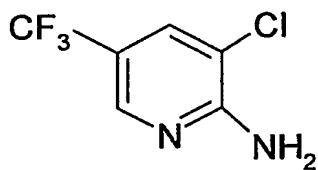
20

53. Processo, de acordo com a reivindicação 52,

caracterizado pelo fato de o composto da fórmula (I) ser representado pela estrutura da fórmula (1A), e o composto da fórmula (2) ser representado pela estrutura da fórmula (2A):



(1A)



(2A)

5

54. Processo, de acordo com a reivindicação 53, caracterizado pelo fato de a base ser a forma selecionada do grupo consistindo de hidróxidos de metal alcalino, carbonatos de metal alcalino, hidretos, hidróxidos de metal alcalino terroso e carbonatos de metal alcalino terroso.

55. Processo, de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de a base ser hidróxido de potássio ou hidróxido de sódio.

56. Processo, de acordo com a reivindicação 52, caracterizado pelo fato de o solvente ser um MIBK puro.

57. Processo, de acordo com a reivindicação 52, caracterizado pelo fato de o azeótropo reciclado de MIBK conter cerca de 1,6% de água.

58. Processo, de acordo com a reivindicação 52, caracterizado pelo fato de a etapa de isolar o fluazinam por adição de um ácido aquoso para formar uma mistura compreendendo uma camada orgânica e uma camada aquosa, e isolar o fluazinam a partir da camada orgânica.

59. Processo, de acordo com a reivindicação 52, caracterizado pelo fato de prover ainda a etapa de

25

purificar o fluazinam por cristalização a partir de um solvente ou de uma mistura de solventes.

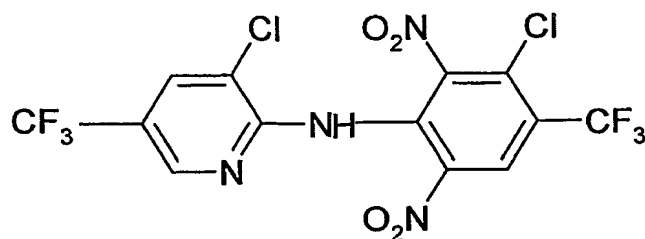
60. Processo, de acordo com a reivindicação 59, caracterizado pelo fato de o solvente de cristalização ser etanol.

61. Processo, de acordo com a reivindicação 52, caracterizado pelo fato de a proporção de reagente para o solvente ser maior que cerca de 10% p/v.

62. Processo para purificar 3-cloro-N-(-3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina (fluazinam), caracterizado pelo fato de compreender a etapa de cristalizar o referido composto a partir de um solvente ou de uma mistura de solventes.

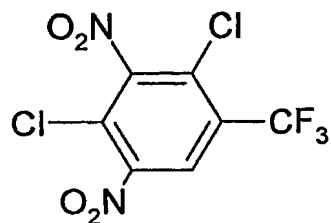
63. Processo, de acordo com a reivindicação 62, caracterizado pelo fato de o solvente de cristalização ser etanol.

64. Processo para preparar fluazinam, representado pela estrutura da fórmula (3)



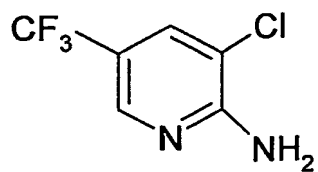
(3)

20 caracterizado pelo fato de compreender reagir um composto da fórmula (I)



(1)

com um composto da fórmula (2)



(2)

em presença de uma base, onde metil isobutil cetona (MIBK) é utilizada como um solvente de reação.

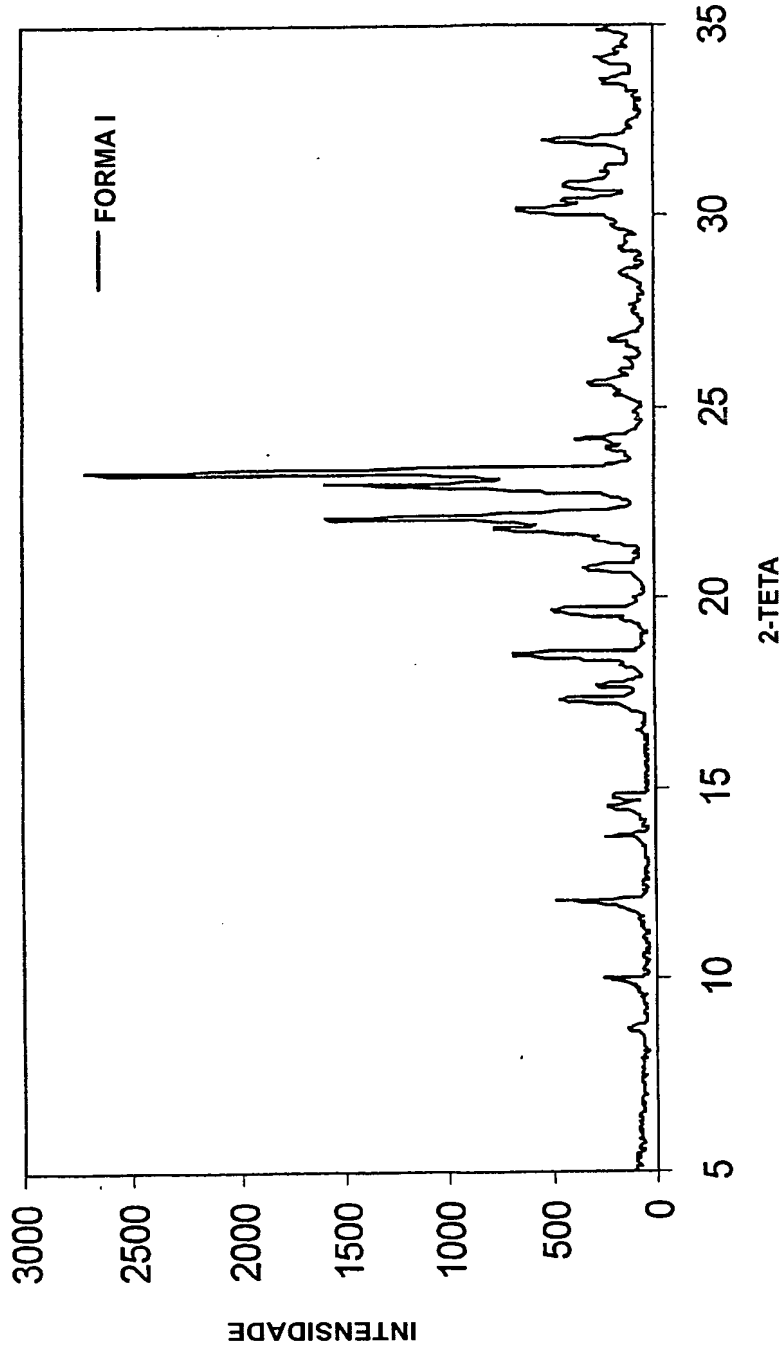


FIG.1

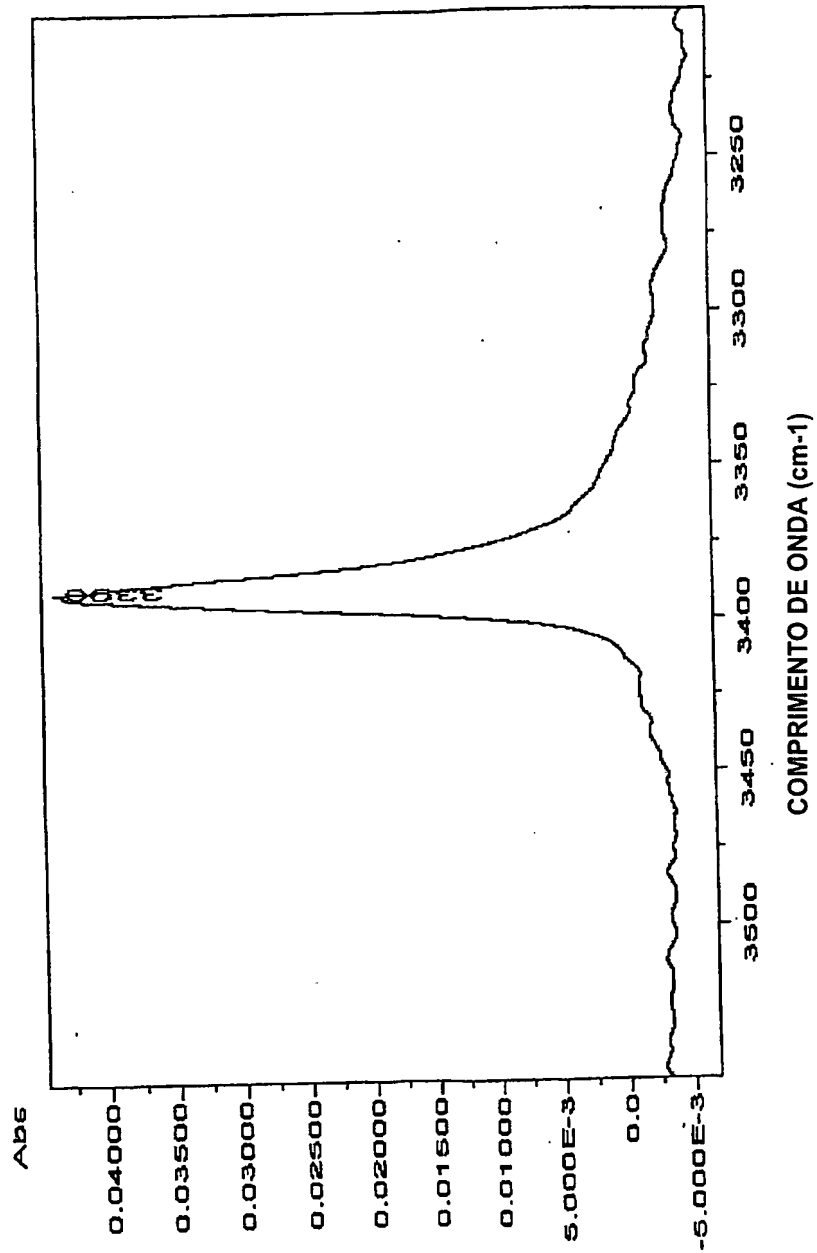


FIG.2

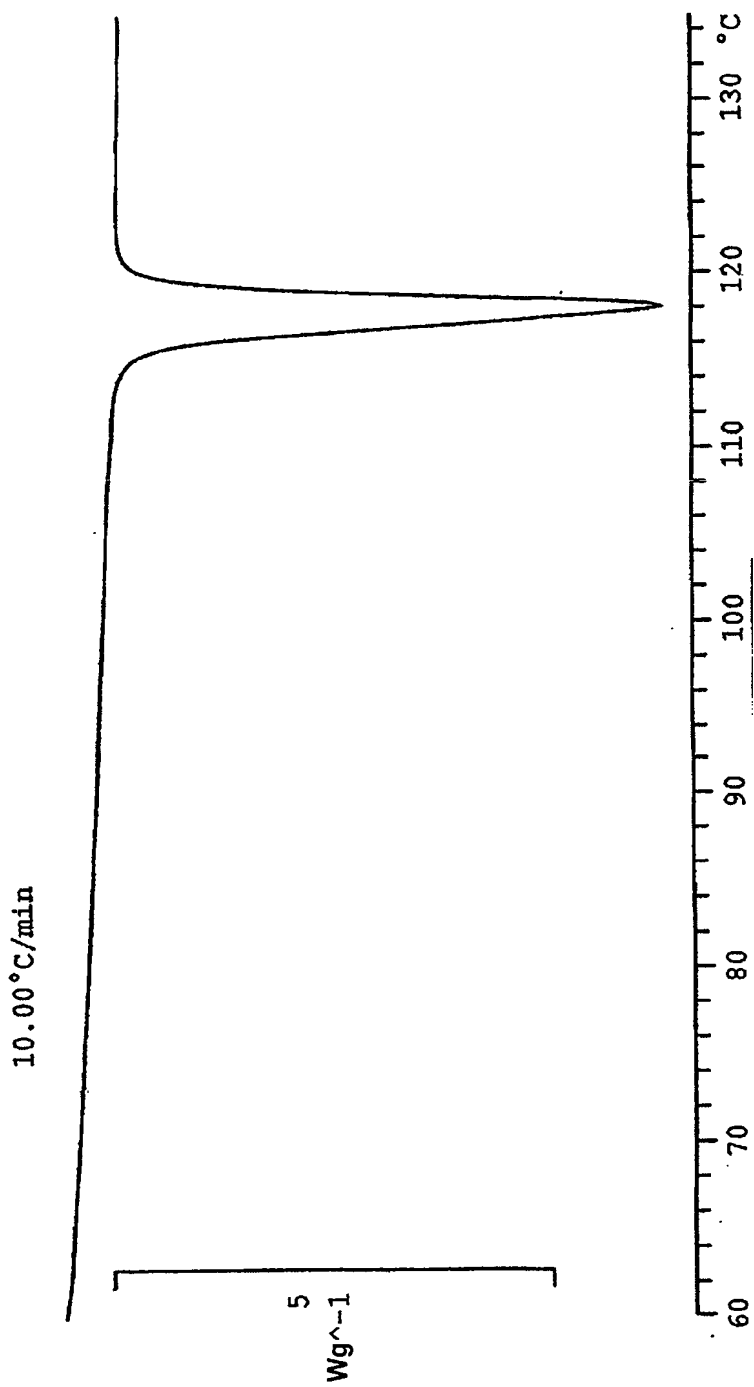


FIG.3

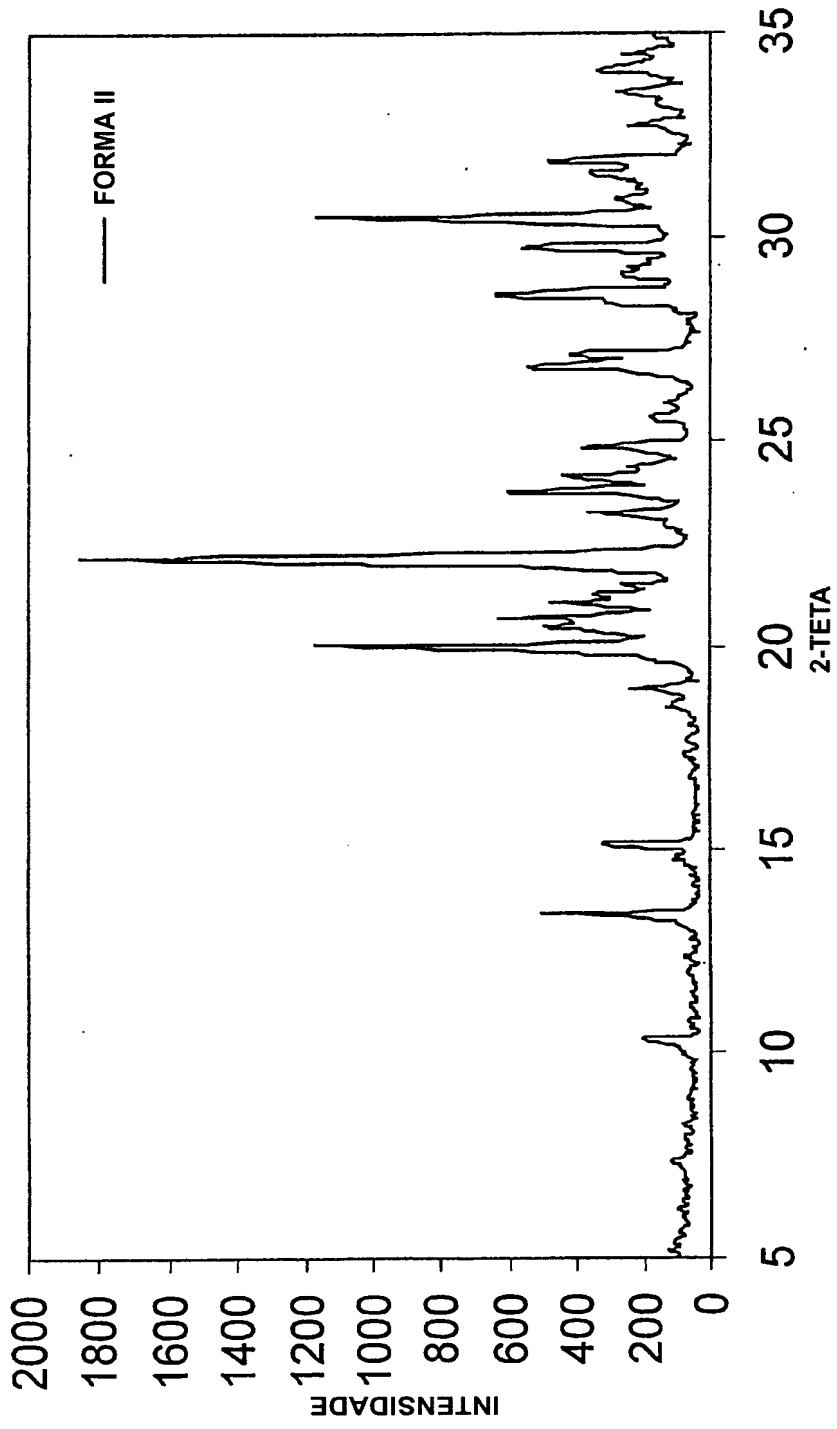


FIG.4

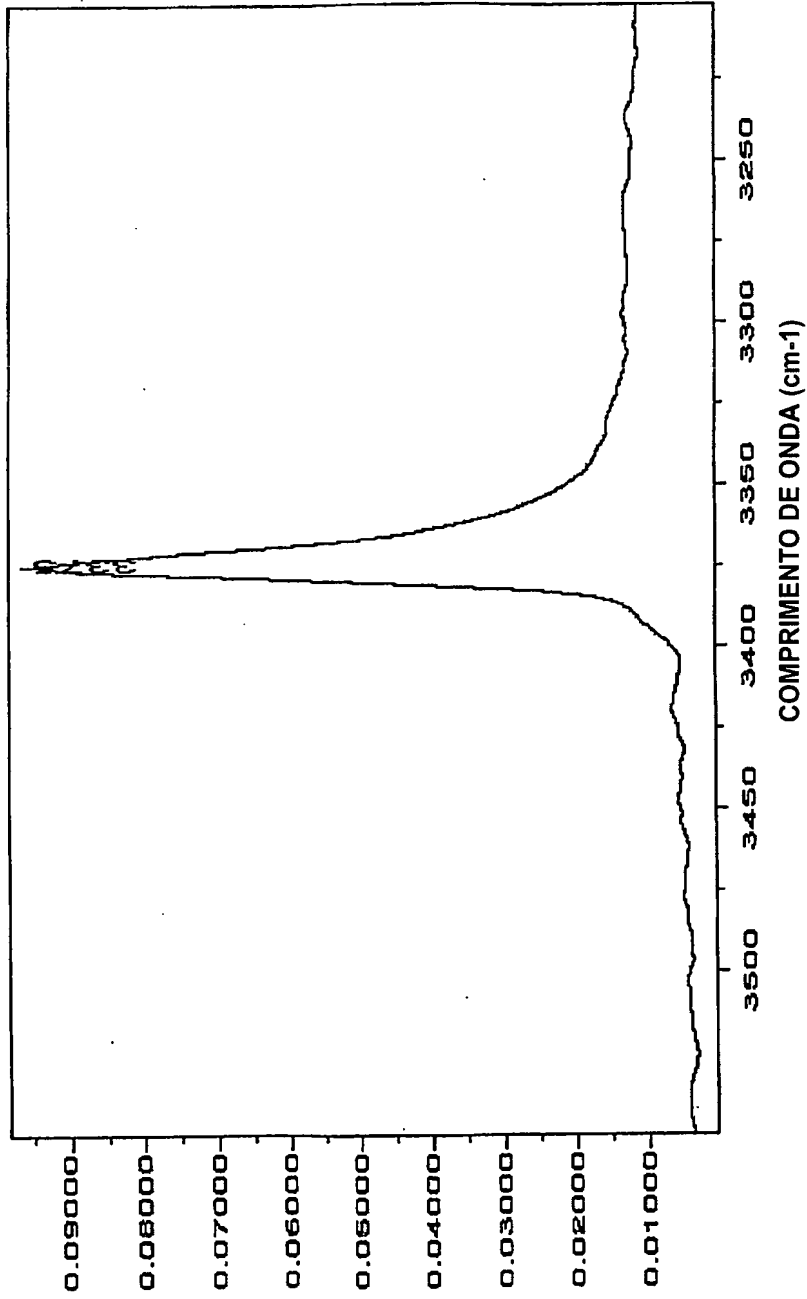


FIG.5

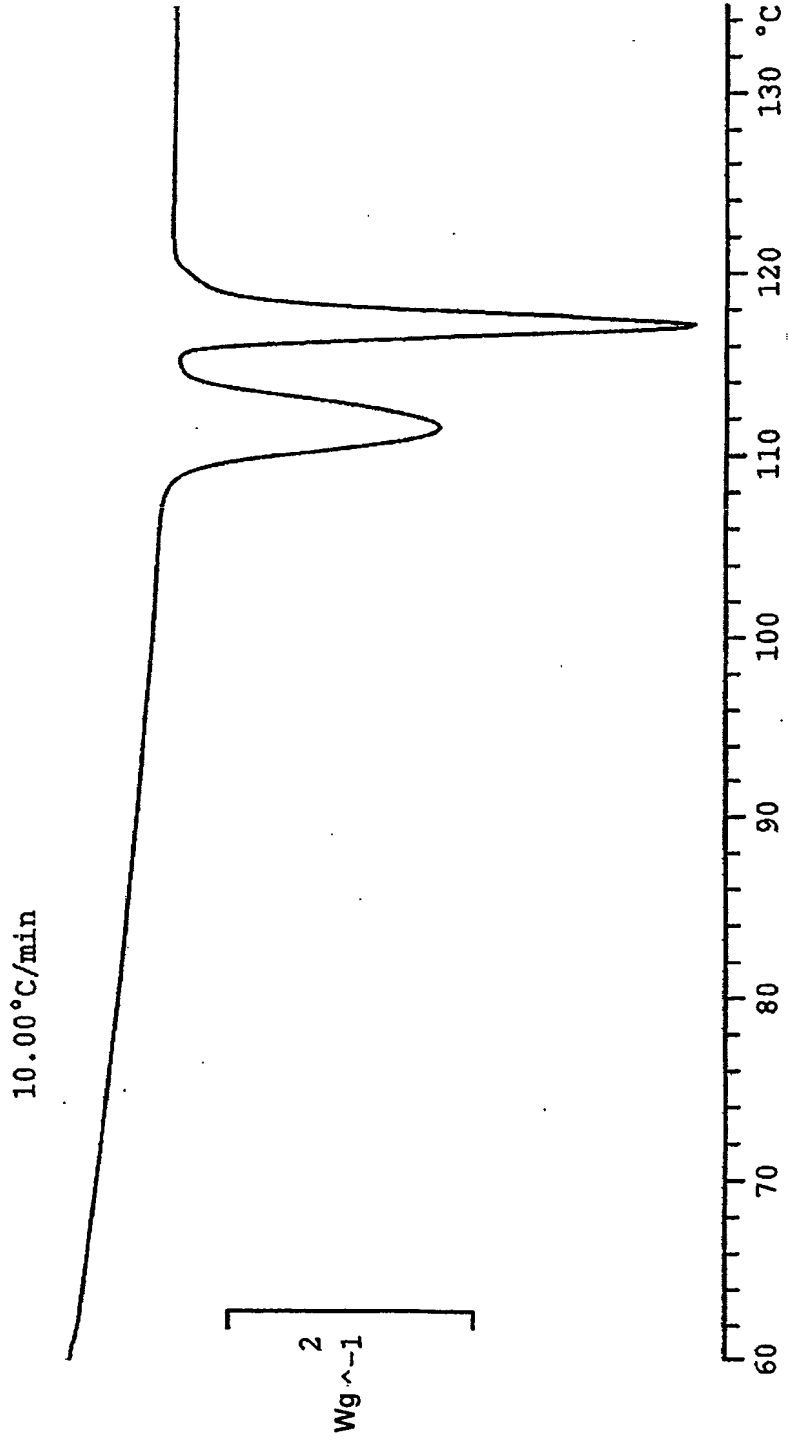


FIG.6

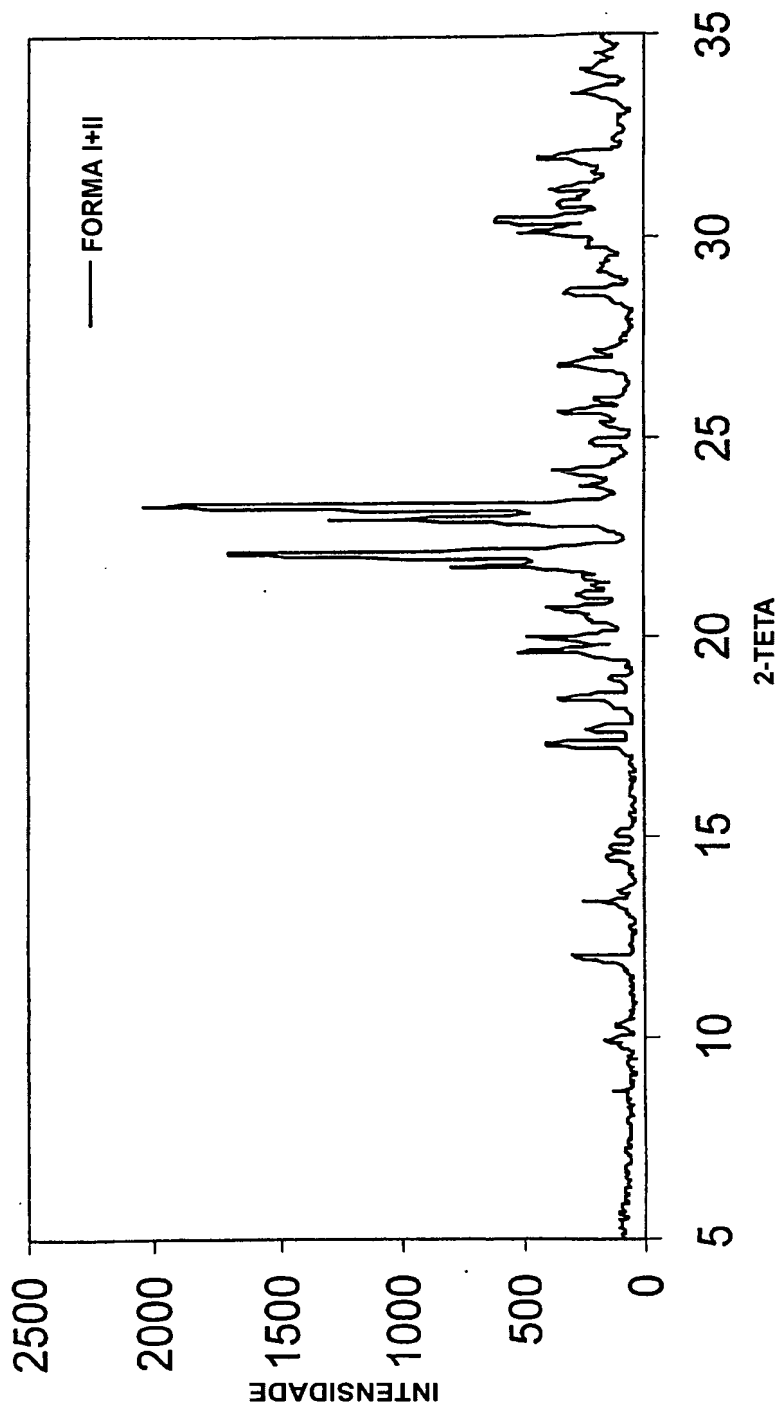


FIG.7

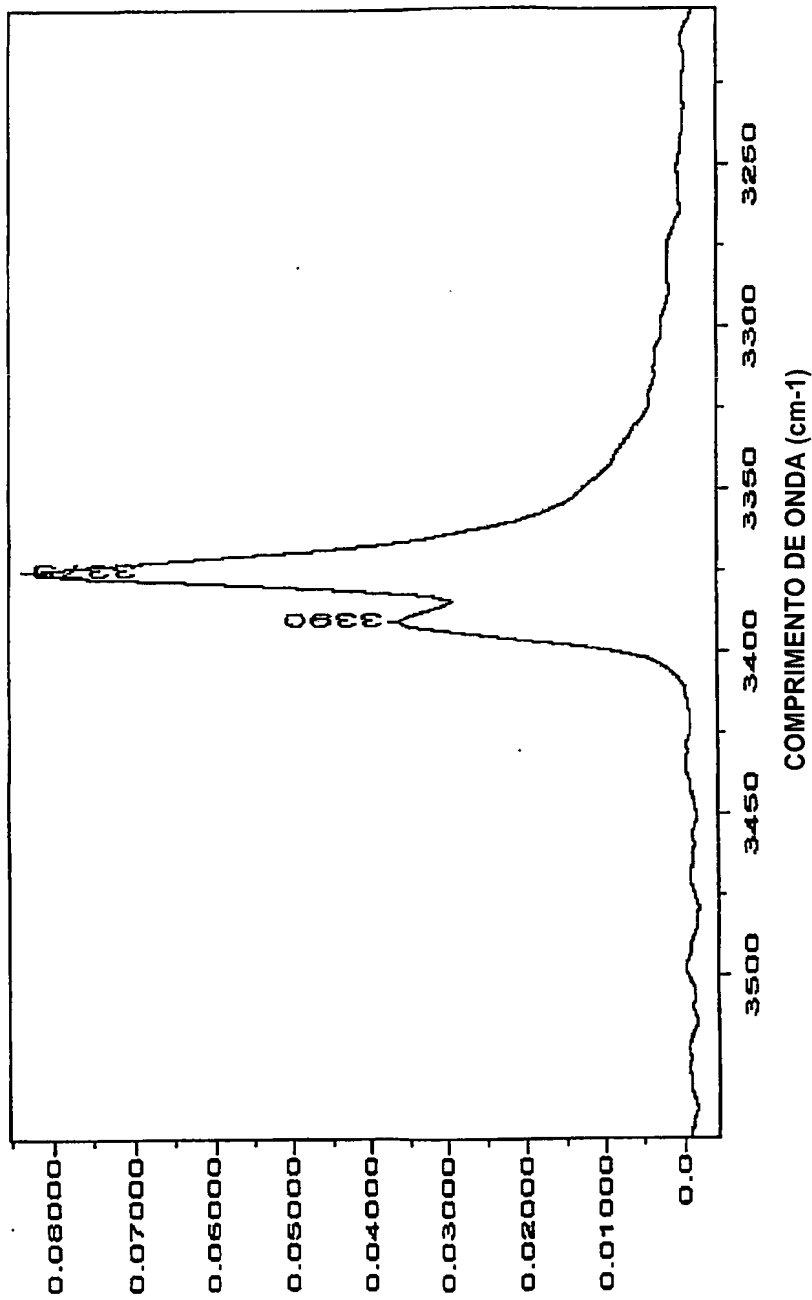


FIG.8

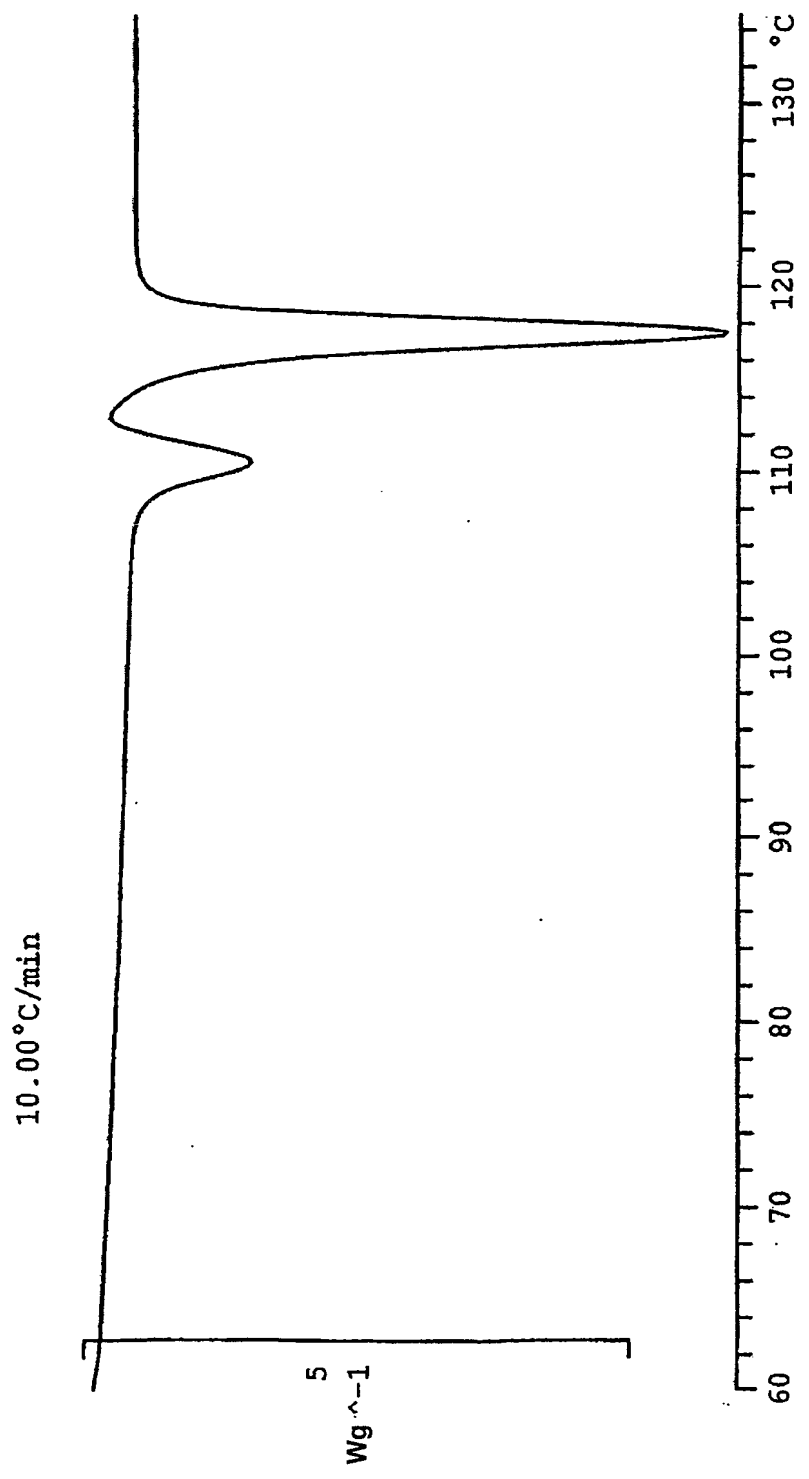


FIG.9

RESUMO

"POLIMORFO CRISTALINO DA FORMA I, POLIMORFO CRISTALINO DA
FORMA II, MISTURA DE POLIMORFOS DA FORMA I E FORMA II,
PROCESSO PARA PREPARAR UM POLIMORFO CRISTALINO DA FORMA
5 I, PROCESSO PARA PREPARAR UM POLIMORFO CRISTALINO DA
FORMA II, PROCESSO PARA PREPARAR UMA MISTURA DE UM
POLIMORFO CRISTALINO DA FORMA I E DA FORMA II, COMPOSIÇÃO
PARA COMBATER INSETOS, ÁCAROS, FUNGOS E BACTÉRIAS, MÉTODO
PARA COMBATER INSETOS, ÁCAROS, FUNGOS E BACTÉRIAS, MÉTODO
10 PARA PROTEGER COLHEITAS DE SERES VIVOS NOCIVOS, PROCESSO
PARA PREPARAR UM COMPOSTO DE PIRIDINAMINA, PROCESSO PARA
PURIFICAR UM COMPOSTO, PROCESSO PARA PREPARAR E PURIFICAR
3-CLORO-N-(-3-CLORO-5-TRIFLUOROMETIL-2-PIRIDIL)-A,A,A-
TRIFLUORO-2,6-DINITRO-P-TOLUIDINA (FLUAZINAM) E PROCESSO
15 PARA PREPARAR FLUAZINAM".

A presente invenção refere-se a um processo melhorado
para a síntese e purificação de 3-cloro-N-(-3-cloro-5-
trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-
toluidina (fluazinam), e outras piridinaminas, que
20 implementam o metil isobutil cetona (MIBK) como um
solvente de reação. O processo da invenção contorna os
problemas dos métodos da técnica anterior através da
redução de reações colaterais tais como hidrólise,
elimina a necessidade da dificuldade e dos métodos de
25 purificação com trabalhos intensivos, e a provisão de
produtos puros com alto rendimento. A presente invenção
refere-se a uma nova forma de polimorfo cristalino de
fluazinam, e misturas dos polimorfos. A presente invenção
também provê métodos para preparar os novos polimorfos,
30 bem como composições farmacêuticas compreendendo os
mesmos, e métodos para utilizar os polimorfos como
agentes pesticidas para combater organismos vivos nocivos
em colheitas de agricultura e horticultura.