



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **99919** (13) **C2**
(51) МПК
C07D 231/14 (2006.01)
A01N 43/56 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2010 01370	(72) Винахідник(и):	Закселль Хайді Емілія (FI/DE), Смідт Себастьян Пер (DE), Дітц Йохен (DE), Ділеман Седрік (FR)
(22) Дата подання заявки:	07.07.2008	(73) Власник(и):	БАСФ СЕ, D-67056 Ludwigshafen, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.10.2012	(74) Представник:	Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	07112393.9	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2006/087343 A, 24.08.2006
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	12.07.2007		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.03.2010, Бюл.№ 5		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.10.2012, Бюл.№ 20		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2008/058785, 07.07.2008		

(54) КРИСТАЛІЧНА ФОРМА 3-(ДИФТОРМЕТИЛ)-1-МЕТИЛ-N-(3',4',5'-ТРИФТОРО[1,1'-БІФЕНІЛ]-2-ІЛ)-1Н-ПІРАЗОЛ-4-КАРБОКСАМІДУ, СПОСОБИ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ, АГЕНТ ДЛЯ ЗАХИСТУ РОСЛИН ТА СПОСІБ БОРОТЬБИ З НЕБАЖАНИМ РОСТОМ РОСЛИНИ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується нової кристалічної форми 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3',4',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду. Винахід також стосується способу одержання кристалічної форми й композицій для захисту рослин, які містять кристалічну форму 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3',4',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду.

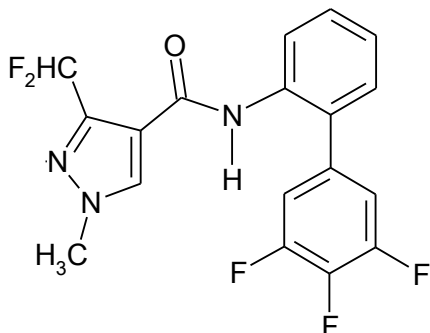
UA 99919 C2

Галузь техніки винаходу

Дійсний винахід належить до нової кристалічної форми 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда. Винахід також належить до способу одержання цієї кристалічної форми та композицій для захисту рослин, що містять цю кристалічну форму 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда.

Рівень техніки винаходу

3-(Дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід описаний наступною формулою:



3-(Дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід і основний спосіб його одержання відомий з WO 2006/087343. Цей спосіб у результаті дає сполуку у вигляді аморфного твердого тіла.

3-(Дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід також розкритий у WO 2007/017416.

Для виробництва активних речовин у промисловому масштабі, як і для композицій активних речовин, у багатьох випадках знання можливого існування кристалічних модифікацій (також описуваних у вигляді кристалічних форм або поліморфних) або сольватів активної речовини, що розглядається, та знання специфічних властивостей таких модифікацій і способів їх одержання мають вирішальне значення. Цілий ряд активних речовин можуть існувати в декількох різних кристалічних, а також в аморфних модифікаціях. Терміном, що використовують у цих випадках є поліморфізм. Поліморф являє собою тверду, кристалічну фазу сполуки, яка характерна для різних поліморфних сполук, що цікаві специфікою, щільністю та рівномірним розташуванням молекул у твердій фазі. Незважаючи на тривалі зусилля в головних дослідницьких групах в усьому світі, можливі існування або властивості кристалічних модифікацій, що використовуються в даний момент не передбачувані й не можуть бути у такий спосіб передбачені.

Різні модифікації однієї й тієї ж самої активної речовини можуть мати різні властивості. До них належать розчинність, тиски пару, швидкості розчинення, стійкість до змін фаз у різних модифікаціях, стійкість при подрібненні, суспензійна стабільність, оптичні й механічні властивості, гігроскопічність, кристалічна форма й розмір, фільтрованість, щільність, температура плавлення, стійкість до розкладання, колір, а іноді й навіть хімічна активність або біологічна активність.

Опис винаходу

Власні спроби заявника перетворити 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід у тверду кристалічну фазу шляхом кристалізації спочатку дали в результаті аморфні продукти або кристалічні модифікації, надалі іменовані як форма А, які могли виконуватися тільки з труднощами, і в яких стабільність композиції й стійкість до фазового перетворення були неконтрольовані й незадовільні.

У цей час несподівано було виявлено, що відповідними способами одна раніше невідома кристалічна, стабільна модифікація 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда, яка не показує недоліків дотепер відомих аморфних сполук або кристалічної форми А, одержана у високому ступені чистоти. Ця нова модифікація описана далі як форма В.

Крім того, кристалічна форма В винаходу простіша у використанні, ніж відомий раніше аморфний 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід і його кристалічна форма А, в першу чергу оскільки в ході її специфічного виробництва форма В одержана у вигляді окремих кристалів або кристалітів. У порівнянні з аморфною сполукою із кристалічною формою А або із сумішами будь-яких із цих форм, форма В у чистому виді проявляє підвищену стабільність у зв'язку з переходом в іншу модифікацію.

Термін "форма В у чистому виді" слід розуміти так, що пропорція досліджуваного модифікованого по відношенню до загальної кількості 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміда становить щонайменше 90 мас. % і, зокрема, щонайменше 95 мас. %.

5 Таким чином, перший об'єкт дійсного винаходу належить до кристалічної форми В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміда. Крім того, об'єктом є 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1Н-піразол-4-карбоксамід, що складається із принаймні 90 мас. % кристалічної форми В.

Короткий опис фігур, що використовуються для пояснення винаходу

10 Фігура 1: рентгенівська порошкова дифрактограма кристалічної форми В.

Фігура 2: рентгенівська структура монокристала кристалічної форми В.

Фігура 3: спектр інфрачервоної спектроскопії з Фур'є-перетворенням кристалічної форми В.

Фігура 4: термограма диференційної скануючої калориметрії (ДСК) кристалічної форми В.

Фігура 5: рентгенівська порошкова дифрактограма кристалічної форми А.

15 Фігура 6: рентгенівська структура монокристала кристалічної форми А.

Фігура 7: спектр інфрачервоної спектроскопії з Фур'є-перетворенням кристалічної форми А.

Фігура 8, 9 і 10 термограма диференційної скануючої калориметрії (ДСК) кристалічної форми А при теплових режимах 2, 5 і 10 °С/хв, відповідно.

20 Фігура 11 і 12 термограма диференційної скануючої калориметрії (ДСК) аморфного 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміда при теплових режимах 2 і 10 °С/хв відповідно.

Фігура 13: зображення високотемпературної мікроскопії перетворення аморфного 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміда в кристалічні форми А і В (тепловий режим 5 °С/хв).

25 Фігура 14: рентгенівська порошкова дифрактограма суміші кристалічних форм А і В.

Фігура 15. мікрознімки тестів композицій з кристалічною формою А (композиція I) і кристалічною формою В (композиція II).

Докладний опис винаходу

Кристалічна форма В

30 Нова кристалічна форма В згідно з винаходом може бути ідентифікована шляхом рентгенівської порошкової дифрактометрії на основі її діаграми дифракції. Таким чином, діаграма рентгенівської порошкової дифракції (Фігура 1), що записана за допомогою Cu-K α випромінювання (1,54178 Å) при 25 °С показує, принаймні 4, найчастіше щонайменше 6, зокрема, щонайменше 8, і особливо всі відображення, що наведені в наступній таблиці як 2 θ значення або як міжплощинні відстані d:

Таблиця 1

Значення 2 θ і d-відстаней рентгенівської дифрактограми кристалічної форми В

2 θ	D [Å]
6.2±0,2	14.27±0,07
9.2±0,2	9.62±0,07
12.1±0.2	7.32±0.05
13.2±0.2	6.70±0.05
14.9±0.2	5.92±0.04
17.0±0.2	5.20±0.03
17.7±0.2	5.00±0.02
18.6±0.2	4.76±0.02
22.0±0.2	4.03±0.02
23.1±0.2	3.84±0.02
26.7±0.2	3.33±0.02
27.6±0.2	3.23±0.02
30.5±0.2	2.93±0.02

Кристалічна форма В має голкоподібну форму кристалів. Параметри елементарної комірки й структура кристала можуть бути визначені шляхом виміру однієї кристалічної структури.

Кристалічна форма В показує моноклінну кристалічну систему із просторовою групою $Pbca$. Кристалографічні дані (виміряні при $(-173)^\circ \text{C}$) і найбільш важливі параметри наведено в Таблиці 2. Картина асиметричного вузла й тип упаковки далі зображено на Фігурі 2.

Таблиця 2

Кристалографічні дані і параметри кристалічної форми В

Параметр	Кристалічна форма В
Кристалічна система	орторомбічна
Просторова група	$Pbca$
a	12.7270(9) Å
b	9.2220(8) Å
c	28.4050(1) Å
α	90
β	90
γ	90
Об'єм	3333.8(4) Å ³
Z	8
Щільність (обчислена)	1.519 г/см ³
$R^1, \omega R^2$	0.058, 0.149
Довжина хвилі	1,54178 Å

5

a, b, c = осі елементарної комірки

α, β, γ = кути елементарної комірки

Z = число молекул в елементарній комірці

Крім того, як показано на Фігурі 3, кристалічна форма В також показує інфрачервоний (ІЧ) спектр із характерними піками приблизно в 1639 і 3256 см⁻¹. Це піки вібрації карбонільного зв'язку й вібрації N-H зв'язку, відповідно.

Крім того, як показано на Фігурі 4, кристалічна форма В показує термограму з характерним плавким ендотермом у районі 149 і 160 °C. Температура плавлення визначається як початок плавлення ендотерма у вимірюванні диференціальної скануючої калориметрії (Фігура 4), як правило, перебуває в діапазоні приблизно від 155 °C до 158 °C, зокрема, в діапазоні від 156 до 157 °C. Значення, що вказані тут належать до значень, що визначені шляхом диференціальної скануючої калориметрії, ДСК, (відкрита алюмінієва чаша, швидкість нагрівання 2 К/хв). Питома теплота плавлення кристалічної форми В перебуває в діапазоні 90 Дж/г.

Слід зазначити, що у випадку твердих форм 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда, ДСК-вимірювання й особливо традиційні вимірювання температури плавлення не повинні використовуватися тільки у виявленні одержуваних твердої форми або кристалічної модифікації. А саме, залежно від швидкості нагрівання та інших вимірювальних параметрів, а також обчислювальної техніки для вимірів, температура плавлення й ДСК вимірювання аморфної форми й кристалічної форми А можуть бути неправильно витлумачені, що приводить до помилкового визначення форми В.

Одержання кристалічної форми В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда згідно винаходу здійснюється шляхом кристалізації з розчину 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда в підходящому органічному розчиннику. Підходящими розчинниками для кристалізації форми В є спирти, такі, як метанол, етанол і 2-пропанол, оцтова кислота, циклічні ефіри, такі, як тетрагідрофуран, апротонні розчинники, такі як ацетонітрил, нітрометан, диметилсульфоксид, метилетилкетон, диетилкетон і метилізобутилкетон, а також ароматичні розчинники, такі як піридин, 1,2-дихлорбензол та толуол.

Для цього першим етапом є i) одержання розчину 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда в одному з вищезгаданих органічних розчинників, а потім на другому етапі ii) проводиться кристалізація сполуки.

Концентрація 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда в розчині, що використовується для кристалізації, звичайно, залежить від природи

розчинника й температури розчину й часто перебуває в діапазоні від 100 до 800 г/л. Підходящі умови можуть визначатися фахівцем даної галузі в подібних експериментах.

Бажано, щоб розчин, який використовується для кристалізації, містив 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід у чистоті, принаймні 85 %, часто не менше 90 %, зокрема, щонайменше 95 %, тобто вміст органічних домішок, які не є органічними розчинниками не більше 15 мас. %, часто не більше 10 мас. %, а зокрема, не більш 5 мас. %, від розчиненого 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда.

Розчин, що використовується для кристалізації, переважно суттєво вільний від розчинників крім зазначених вище. У зв'язку із цим, "суттєво вільний" означає, що концентрація інших розчинників у розчині, що містить 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід не перевищує 10 мас. %, часто 5 мас. % від загальної кількості розчинника.

Розчин 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда може, наприклад, бути приготований такими способами:

(1) Розчинення 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда, переважно у формі, яка відрізняється від кристалічної форми В, в одному з вищезгаданих органічних розчинників або

(2) Одержання 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда по хімічній реакції й виділення з реакційної суміші, при необхідності, після видалення реагентів і/або побічних продуктів, у підходящому органічному розчиннику згідно винаходу.

Для одержання розчину може бути використана по суті будь-яка відома форма 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда.

Переважно буде використовуватися аморфний 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід або суміш різних кристалічних модифікацій або суміш аморфного й кристалічного 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда.

Розчинення 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда, як правило, здійснюється при температурах у діапазоні від 20 до 130 °С. У переважному варіанті винаходу, розчинення 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда здійснюється при підвищеній температурі, зокрема, щонайменше 50 °С, і, звичайно, температура, яка використовується при розчиненні не буде перевищувати температуру кипіння розчинника. Розчинення часто здійснюється при температурах у діапазоні від 50 до 130 °С.

Розчин 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда також може бути приготований переміщенням реакційної суміші, що одержана в результаті хімічної реакції, яка містить сполуку, при необхідності, після видалення реагентів і/або побічних продуктів, у підходящому органічному розчиннику згідно винаходу. Це може бути здійснено таким чином, щоб реакція здійснювалася в органічному розчиннику або суміші розчинників, яка містить принаймні частково, переважно щонайменше 50 мас. % підходящого розчинника для кристалізації й, при необхідності, протягом проведеної дії надлишкові реагенти та будь-які присутні каталізатори й будь-які присутні непридатні розчинники видаляються. Одержання розчину 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда по хімічній реакції підходящих прекурсорів цієї сполуки може бути здійснено за аналогією зі способами, які описані в існуючому рівні техніки, що наведені на початку, до яких таким чином зроблене повне посилання.

Кристалізація форми В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда може бути здійснена в такий спосіб, наприклад,

- охолодженням розчину, який містить розчинену сполуку,
- шляхом додавання розчинника, що понижує розчинність, в розчин, який містить розчинений 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, зокрема, шляхом додавання неполярних органічних розчинників або шляхом додавання води,
- шляхом повільного концентрування насиченого розчину, який містить розчинений 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід і випарювання розчинника при навколишньому або зниженому тиску (від 1013 до 200 мбар), розчин перенасичується щонайменше 10 хвилин, переважно 30 хвилин до початку кристалізації, або

- шляхом комбінації вищезгаданих дій.

Кристалізація, як правило, виконана принаймні до викристалізації 80 мас. % переважно принаймні до 90 мас. % 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда, що використовується.

У режимі охолодження кристалізації початкова температура, як правило, знаходиться в діапазоні між 50 °C і 130 °C, переважно між 80 °C і 110 °C та особливо між 75 °C і 90 °C. Початкова температура не може бути вищою, ніж температура кипіння розчинника. Кінцева температура знаходиться між 70 °C і (-20)°C, переважно від 60 °C до 0 °C і особливо від 0 °C до 30 °C. Швидкість охолодження в межах 20 °C/годину й 0,1 °C/годину, переважно від 15 °C/годину до 2 °C/годину й особливо від 10 °C/годину до 5 °C/годину.

Кристалізація форми В може бути стимульована або прискорена шляхом затравки зародками кристалів форми В, наприклад, додавши зародки кристалів форми В до або в ході кристалізації.

Якщо зародки кристалів додані в процесі кристалізації, їх кількість, як правило, становить від 0,001 до 10 мас. %, часто від 0,005 до 5 мас. %, зокрема, від 0,01 до 1 мас. %, і особливо від 0,05 до 0,5 мас. % від розчиненого карбоксаміда.

Якщо кристалізація проводиться в присутності зародків кристалів форми В, вони бажано додаються тільки при температурі, при якій досягається концентрація насичення 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3',4',5'-трифтор-[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда в згаданому розчиннику, тобто на рівні або нижче температури, при якій розчинена кількість 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда формує насичений розчин в згаданому розчиннику. Фахівець у даній галузі може визначити температурну залежність концентрації насичення в розчиннику при звичайних експериментах.

З іншого боку, кристалізація може також бути здійснена шляхом додавання неполярних розчинників або шляхом додавання води, наприклад, від 5 до 100 об. %, зокрема, від 20 до 80 об. %, і особливо від 30 до 60 об. % від об'єму полярних органічних розчинників або сумішей розчинників, що застосовуються для розчинення 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда. Додавання неполярних розчинників або додавання води переважно здійснювати протягом тривалого часу, наприклад за період від 30 хв до 3 годин, зокрема, за період від 40 хвилин до 2,5 годин. Часто це буде зроблено таким чином, що неполярні розчинники або воду додають до помітного початку кристалізації й отриману в такий спосіб суміш залишають на час, протягом якого кристалізація форми В триває. Якщо необхідно, то суміш може бути охолоджена для завершення кристалізації.

Зокрема, додавання неполярних розчинників або додавання води й додавання зародків кристалів можна комбінувати.

Додавання неполярних розчинників може бути здійснено у формі чисто неполярних розчинників або у вигляді суміші неполярних розчинників з розчинником, що застосовується для розчинення. Прикладами неполярних розчинників є аліфатичні та циклоаліфатичні вуглеводи бажано з від 5 до 10 атомів вуглецю, такі, як пентан, гексан, циклопентан, циклогексан, ізогексан, гептан, циклогептан, октан, декан або їх суміші.

Виділення форми В із продукту кристалізації, тобто виділення форми В з маткового розчину, здійснюється звичайними методами виділення твердих компонентів з рідин, наприклад, шляхом фільтрації, центрифугування або декантацією. Як правило, виділене тверде тіло промивають, наприклад, розчинником, що застосовується для кристалізації, водою або сумішшю органічних розчинників, що застосовуються для кристалізації з водою. Промивання може бути здійснено в один або кілька етапів, промивання водою найчастіше застосовується на останньому етапі промивання. Промивання звичайно здійснюється при температурі нижче 30 °C, найчастіше нижче 25 °C і, зокрема, нижче 20 °C, для того, щоб забезпечити якнайменші втрати цінного продукту. Далі, одержана кристалічна форма В може бути висушена й потім надана для подальшої обробки. Найчастіше, однак, вологі активні речовини, що одержані після промивання, зокрема, активні речовини зволожені водою, будуть безпосередньо надані для подальшої обробки.

На додаток до кристалізації з розчину, форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда також може бути досягнута винятково шляхом нагрівання аморфної сполуки, його кристалічної форми А, суміші цих двох форм, а також суміші форми В з будь-якими або всіма раніше відомими формами.

Цей процес здійснюється при температурі від 80 °C до 154 °C, переважно від 100 °C до 140 °C і особливо від 105 °C до 120 °C, щонайменше 30 хвилин, бажано близько 1 години. Тиск реакції може бути приблизно від нормального тиску (1013 мбар) до 5 мбар. Переважно, вибрати тиск від 1013 мбар до 200 мбар, особливо від 800 мбар до 400 мбар. У цьому випадку фазовий перехід займає основне місце шляхом сублімації, котрій сприяє більш низький тиск.

За допомогою кристалізації згідно винаходу, кристалічна форма В одержана з вмістом карбоксаміда, як правило, щонайменше 90 мас. %, найчастіше 94 мас. %, зокрема, щонайменше 96 мас. %. Вміст форми В від загальної кількості 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда, як правило, не менше 90 % і найчастіше не менше 96 %.

Одержання неочищеного 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда для виробництва кристалічної форми В може бути здійснено способами, що описані в WO 2006/087343.

Вихідним матеріалом для одержання кристалічної форми В може бути будь-яка форма 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда, у тому числі аморфна форма, кристалічна форма А і кристалічна форма В.

У зв'язку з вивченням і виявленням на кристалізації форми В, аморфний 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід та його кристалічна форма А були охарактеризовані в деталях. На відміну від кристалічної форми В, форма А та аморфний 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід не можуть бути стійко сформульовані.

Форма а

Кристалічна форма 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда може бути визначена рентгенівською порошковою дифрактометриєю на основі діаграми дифракції (Фіг. 5). Таким чином, діаграма рентгенівської порошкової дифракції, що записана за допомогою Cu-K α випромінювання (1.54178 Å) при 25 °C, показує, принаймні 3, найчастіше щонайменше 5, і особливо всі відображення, які наведені в наступній таблиці як 2 θ значення або як міжплощинні відстані d:

Таблиця 3

Значення 2 θ і d-відстаней рентгенівської дифрактограми кристалічної форми А

2 θ	d [Å]
9.4±0.2	9.38±0.07
10.1±0.2	8.78±0.06
12.2±0.2	7.28±0.05
16.0±0.2	5.52±0.05
16.8±0.2	5.27±0.05
21.7±0.2	4.10±0.03
23.0±0.2	3.87±0.03
25.5±0.2	3.49±0.02
29.8±0.2	2.99±0.02
32.8±0.2	2.72±0.02

Кристалічна форма А має блокову форму кристалізації. Параметри елементарної комірки й структура кристала можуть бути визначені шляхом вимірювання однієї кристалічної структури.

Форма А показує моноклінну кристалічну систему із просторовою групою P2(1)/c. Кристалографічні дані (виміряні при (-173) °C) і найбільш важливі параметри наведені в Таблиці 4. Картина асиметричного вузла та тип упакування далі зображені на Фігурі 6.

Таблиця 4

Кристалографічні дані і параметри кристалічної форми А

Параметр	Форм А
Кристалічна система	моноклінна
Просторова група	P2(1)/c
a	11.639(2) Å
b	17.067(2) Å
c	8.5951(1) Å
α	90
β	108.95(1)°
γ	90

Продовження таблиці 4

Об'єм	-1614.8 Å ³
Z	4
Щільність (розрахована)	1.57 г/см ³
R ¹ , ωR ²	0.087, 0.184
Довжина хвилі	1.54178 Å

a, b, c = осі елементарної комірки

α, β, γ = кути елементарної комірки

Z = число молекул в елементарній комірці

Крім того, як показано на Фігурі 7, форма А також показує інфрачервоний (ІЧ) спектр із характерними піками приблизно в 1659 і 3138 і 3426 см⁻¹. Це піки вібрації карбонільного зв'язку (1659 см⁻¹) і вібрації N-H зв'язку (3138 і 3426 см⁻¹), відповідно.

Вимірювання температури плавлення форми А є складним і дуже легко завершується неправильно, як значення температури плавлення кристалічної форми В. Це пов'язано з тим, що під час плавлення блоку у вигляді кристалів форми А відбувається фазове перетворення й ДСК (диференційна скануюча калориметрія) вимірювання плавлення ендотерма форми А легко маскується під екзотерм, що пов'язано з фазовим перетворенням і кристалізацією знову виявленої форми В. Швидкість нагрівання є найважливішим параметром у таких методах і суттєво різні ДСК слідові кількості отримуються при різних швидкостях нагрівання (див. фігури 8, 9 і 10). При дуже низькій швидкості нагрівання (2 °С/хв) плавлення й фазові перетворення форми А в форму В не можуть бути виявлені й в основному зображений тільки пік плавлення форми В. З більш високою швидкістю нагрівання (див. фігури 9 і 10) плавлення ендотерма форми А стає видимим і може бути ясно видно на Фігурі 10 зі швидкістю нагрівання 10 °С/хв. На Фігурі 10, плавлення форми А прямо супроводжується кристалізацією форми В і наприкінці плавленням форми В. Інші експериментальні фактори, що впливають на якість ДСК вимірювань форми А включають масу зразка, розмір частинки, присутність домішок, форму кристалічних частинок і присутність ядер або кристалів-затравок різних поліморфів (див. також J. Bernstein, Polymorphism in Molecular Crystals, IUCR Monographs of crystallography, Oxford University Press, 2002, pp. 104-111).

Форма А відображає термограму з характерними піками плавлення в районі 138 і 145 °С. Пік максимуму звичайно лежить у діапазоні від 142 до 144 °С. Температура плавлення, що визначається як початок піка плавлення, як правило, лежить у діапазоні приблизно від 142 °С до 144 °С. Зазначені тут значення належать до значень, які обумовлені диференційною калориметрією (диференційна скануюча калориметрія: ДСК, відкрита алюмінієва чаша, швидкість нагрівання 10 К/хв).

Кристалічна форма А 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміда може бути одержана швидким випарюванням з утворенням кристалів з розчинника такого, як дихлорметан, толуол і монохлорбензол або швидкою кристалізацією охолодження тих же розчинників.

Вихідним матеріалом для підготовки форми А може бути будь-яка форма 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміда, у тому числі аморфна форма, кристалічна форма А і кристалічна форма В.

Аморфні карбоксаміди

Аморфна форма 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміда може бути охарактеризована, наприклад, рентгенівською порошковою дифракцією. У рентгенівській порошковій дифрактограмі аморфна форма дає лише фоновий сигнал без яких-небудь значних сигналів, які є типовими для кристалічного матеріалу.

В іншому аспекті, аморфна форма перетворюється при кімнатній температурі повільно в кристалічну форму А або звичайно в суміші форми А і форми В. Перетворення не може бути легко контрольоване, але перехід може бути спрямований до форми В за допомогою підвищених температур зберігання. Фазове перетворення можна побачити, наприклад, за допомогою ДСК вимірювання або під пічку з мікроскопом.

Аморфна форма 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміда може бути одержана осадженням або випарюванням небездомішкового матеріалу (чистотою менше 70 %) або плавленням будь-якої його кристалічної форми й охолодженням плавлення до кімнатної температури. При нагріванні аморфна форма

кристалізується у форму А або форму В або в суміші цих двох форм. Перетворення може бути прискорене шляхом нагрівання або при підвищеному ступені вологості або при безпосередньому контакті з розчинниками.

У типових вимірюваннях температури плавлення перетворення аморфної форми в одну із кристалічних форм А або В, або суміші цих двох форм, становить від 95 до 130 градусів (Фіг. 10 і 11). Як і у випадку ДСК вимірювання кристалічної форми А, ДСК вимірювання аморфної форми сильно залежить від параметрів вимірювання. При швидкості нагрівання, що є типовою для вимірювання температури плавлення (10 °С/хв, див. Фігура 11) піки максимумів для процесу кристалізації будуть, наприклад, близько 115 °С. У візуальних або автоматичних вимірюваннях температури плавлення ця точка може бути невірно витлумачена, як температура плавлення. Ризику неправильного тлумачення досить сприяє той факт, що аморфна форма 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміда легко сублімується при цій температурі даючи плавлення як візуальний ефект.

Цей опис, разом з описом температурного режиму кристалічної форми А показує, що теплові методи й вимірювання точки плавлення не можуть бути використані, щоб переконливо показати фактично існуючу зміну при кімнатній температурі. Коли застосовуються теплові методи в характеристиці твердої фази форм 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміда, надто важливо застосовувати також порівняльний метод (наприклад, порошкова дифракція або ФТ ІЧ-спектрометрія).

Аморфна форма 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміда також може бути одержана за допомогою кристалізації розчину, особливо якщо присутні домішки.

Вихідний матеріал, що використовується для одержання аморфної форми може бути будь-якої форми 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміда, у тому числі кристалічної форми А і кристалічної форми В, а також його аморфної форми.

суміші форми а і форми b з аморфним карбоксамідом

Кристалічна форма В іноді фігурує в суміші з формою А (Фіг. 14). Однак, названі суміші є несприятливими для цілей розробки. При використанні затравки із кристалами форми В можна значно сприяти формуванню форми В, наприклад, у толуолі.

Докладний опис фігур

Наступні фігури й приклади служать для ілюстрації винаходу й не повинні розглядатися як обмеження.

Фігура 1 показує характерну діаграму рентгенівської порошкової дифракції кристалічної форми В. Діаграма рентгенівської дифракції форми В була записана дифрактометром Bruker AXS Co.D-5000 у геометрії відображення в діапазоні від $2\theta = 2^{\circ}$ - 40° із шириною кроку 0.02° із застосуванням $\text{Cu-K}\alpha$ випромінювання (1,54178 Å) при 25 °С.

Фігура 2 показує фігуру монокристалічної структури форми В. Асиметрична одиниця зображена на лівій стороні й упакування кристала праворуч. Дані рентгенівської дифракції для кристалічної форми В збиралися на синхротроні SLS (Villingen, Швейцарія) на PX Beamline. Структура була вирішена із застосуванням прямих методів, поліпшена й розширена за допомогою методу Фур'є з комплектом програмного забезпечення SHELX (G. M. Sheldrick, SHELX-97, University of Goettingen, 1997).

Фігура 3 показує ФТ ІЧ-спектр кристалічної форми В. Зразок був приготовлений як KBr-гранули й спектр був записаний у ФТ ІЧ-спектрометрі (наприклад, Nicolet Magna) у режимі передачі ($T = 25^{\circ}\text{C}$, 32 сканування, розрізняльна здатність 4 cm^{-1}).

Фігура 4 показує ДСК криву форми В з максимумом ендотерма плавлення близько 157 °С виміряного за допомогою Mettler Co. Mettler Toledo ДСК 25 зі швидкістю нагрівання 10°C/хв у діапазоні від 30°C до 200°C . Зразок вагою від 5 до 10 мг.

Фігура 5 показує діаграму рентгенівської порошкової дифракції кристалічної форми А. Діаграма рентгенівської дифракції форми А була записана дифрактометром Bruker AXS Co. D-5000 у геометрії відображення в діапазоні від $2\theta = 2^{\circ}$ - 40° із шириною кроку 0.02° із застосуванням $\text{Cu-K}\alpha$ випромінювання (1,54178 Å) при 25 °С.

Фігура 6 показує фігуру монокристалічної структури форми В. Асиметрична одиниця зображена на лівій стороні й упакування кристала праворуч. Дані рентгенівської дифракції для кристалічної форми А збиралися Bruker AXS CCD Детектором, із застосуванням графіто-монохроматизованого $\text{Cu-K}\alpha$ випромінювання (1,54178 Å). Структура була вирішена за допомогою прямих методів, поліпшена й розширена за допомогою методу Фур'є з комплектом програмного забезпечення SHELX (G. M. Sheldrick, SHELX-97, Університет Геттінгена, 1997).

Фігура 7 показує ФТ ІЧ-спектр кристалічної форми В. Зразок був підготований як KBr-гранули й спектр був записаний у ФТ ІЧ-спектрометрі (наприклад, Nicolet Magna) у режимі передачі ($T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$, 32 сканування, розрізняльна здатність 4 см^{-1}).

Фігури 8, 9 і 10 показують дві суттєво різні ДСК-криві форми А. Фігура 8 представляє вимірювання зі швидкістю нагрівання $2\text{ }^{\circ}\text{C/хв}$ і показує тільки плавлення близько $156\text{ }^{\circ}\text{C}$. На цій діаграмі плавлення форми А фактично замасковане з одночасною кристалізацією форми В. Плавлення форми А може, однак, бути вже виявлене при $5\text{ }^{\circ}\text{C/хв}$ вимірюванні (Фігура 9) і дуже добре при $10\text{ }^{\circ}\text{C/хв}$ вимірюванні (Фігура 10). Останні показують ендотерм плавлення близько $145\text{ }^{\circ}\text{C}$ форми А, що супроводжується миттєвою кристалізацією екзотерма до форми В і, нарешті, із плавленням ендотерма форми В. ДСК-криві були виміряні з Mettler Co. Mettler Toledo ДСК 25 зі швидкостями нагрівання 2, 5 і 10 K/хв у діапазоні від $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $200\text{ }^{\circ}\text{C}$. Зразки вагою від 5 до 10 мг.

Фігури 11 і 12 показують ДСК-термограми аморфного 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3'',4'',5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда зі швидкостями нагрівання 2 K/хв і 10 K/хв відповідно. Фігура 11 спочатку показує кристалізацію екзотерма з аморфної сполуки в кристалічну форму А, форму В або суміші цих двох форм при близько $100\text{--}120\text{ }^{\circ}\text{C}$. Пік плавлення форми А не спостерігається, у той час як пік плавлення форма В є присутнім. У зв'язку з можливим фазовим перетворенням із кристалічної форми А в форму В і маскувальними ефектами при повільній швидкості нагрівання (див. опис Фігур 7 і 8) ніякий висновок щодо наявності кристалічної форми не можливий тільки на основі цього вимірювання. На Фігурі 12 (швидкість нагрівання 12 K/хв) може бути видно кристалізацію аморфної форми. Після цього ДСК схожа на форму А зі швидкістю нагрівання 10 K/хв , даючи перше плавлення форми В, а потім кристалізацію форми В і потім плавлення форми В. ДСК-криві були виміряні Mettler Co. Mettler Toledo ДСК 25 зі швидкістю нагрівання 10 K/хв у діапазоні від $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $140\text{ }^{\circ}\text{C}$. Зразки вагою від 5 до 10 мг.

Фігура 13 показує діаграму рентгенівської порошкової дифракції із суміші кристалічних форм А і В. Діаграма рентгенівської дифракції суміші форм А і В була записана дифрактометром Bruker AXS Co. D-5000 у геометрії відображення в діапазоні від $2\theta = 2^{\circ}\text{--}40^{\circ}$ із шириною кроку випромінювання 0.02° із застосуванням Cu-K α випромінювання ($1,54178\text{ \AA}$) при $25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Фігура 14 показує зображення експерименту нагрівання з пічкою з мікроскопом аморфного 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3'',4'',5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда. Цей експеримент нагрівання проводився на аморфній плівці (чорна частина зображення) зі швидкістю нагрівання $5\text{ }^{\circ}\text{C/хв}$. Під час відображення температура була $115\text{ }^{\circ}\text{C}$. Одночасна кристалізація аморфної форми до форми А і форми В може бути добре видна. Вимірювання проводилися на печі з мікроскопом Mettler.

Фігура 15 показує мікрофотографії тестів композиції з формою А (композиція I) і формою В (композиція II).

Дійсний винахід далі ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1

Одержання кристалічної форми В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3'',4'',5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда кристалізацією з реакційної суміші:

9,55 кг 3'',4'',5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл-аміну (I) розчиняють в 51,4 кг толуолу й додають 6 кг піридину. Суміш перемішують при $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ і 8,3 кг 3-(дифторометил)-1-метил-1H-піразол-4-карбоніл хлориду (II) дозують протягом однієї години. У зв'язку з екзотермічною природою реакції, температура підвищена до $55\text{ }^{\circ}\text{C}$. Після реакції перемішування триває протягом 1 години при $55\text{ }^{\circ}\text{C}$. Потім тривала потрібна екстракція при температурі $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ 16 літрами соляної кислоти (5 %), 14 літрами гідрокарбонату натрію (8 %), і 14 літрами деіонізованої води. Отриманий в результаті чистий розчин охолоджують у толуолі від $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ зі швидкістю $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ в годину до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Близько $75\text{ }^{\circ}\text{C}$ спостерігається перше помутніння, і при $75\text{ }^{\circ}\text{C}$ і $73\text{ }^{\circ}\text{C}$, відповідно, порція була затравлена 10 г 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3'',4'',5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда (III) кожна ($> 98\text{ }%$ форма В). Одержана в результаті суспензія фільтрується при температурі $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ у процесі фільтрації й осад на фільтрі промивають 10 кг толуолу при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Після висушування в висушувальній камері при температурі $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ і 20 мбар протягом 12 годин, 13,5 кг 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3'',4'',5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда (III) $> 99,5\text{ }%$ чистоти (ГХ, ВЕРХ, ЯМР) були відділені. Застосовуючи порошкову дифрактометрію (ПРД – порошкову рентгенівську дифрактометрію) і інфрачервону спектрометрію перетворення твердого тіла Фур'є (ФТ-ІЧ) було доведено, що матеріал складається на $> 98\text{ }%$ з форми В.

Приклад 2

Одержання кристалічної форми В кристалізацією з органічних розчинників з охолодженням:

615 г 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда розчиняють при 85 °C у 2,5 л киплячого толуолу в дослідній посудині. Розчин охолоджують від 85 °C до 25 °C зі швидкістю нагрівання 1 °C в годину. Перемішування не застосовують. Довгі, як голки, кристали (довжина кристала рівна 1-2 см) були відділені

Приклад 3

Одержання форми В кристалізацією з органічних розчинників шляхом випаруванням:

Насичений розчин близько 1 г 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда (чистота > 95 %) у метанолі був приготований в дослідній посудині близько точки кипіння розчинника. Дослідна посудина була поміщена в кімнатну температуру із проколотою кришкою, що дозволяло розчиннику повільно випаровуватися. Таким чином, 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід був одержаний протягом 2 тижнів у вигляді кристалів, які були відділені й проаналізовані рентгенівською порошковою дифрактометриєю (РД) і диференційною скануючою калориметрією (ДСК). На підставі характерних відображень була ідентифікована форма В. Той же експеримент, у результаті якого була одержана форма В, може бути повторений також і в етанолі, 2-пропанолі, оцтовій кислоті, тетрагідрофурані, ацетонітрилі, нітрометані, диметил-сульфоксиді, метилетилкетоні, метилізобутилкетоні, піридині й толуолі.

Приклад 4 Одержання форми В кристалізацією з органічних розчинників шляхом випаровування:

1 г форми А розчиняють в 20 мл ацетофенона при 100 °C у круглій колбі. Розчинник випарювали із застосуванням потоку азоту на поверхні розчину. Після всього розчинник випарювали, кристалічний зразок був проаналізований на відповідність формі В порошковою дифрактометриєю (РД). Той же дослід може також здійснюватися з 1,2-дихлорбензолом і диетилкетонном.

Приклад 5

Одержання чистої форми В нагріванням:

2кг 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда, що відповідно до рентгенівської порошкової дифрактометрії містить > 10 % форми А, нагрівають у печі при температурі 115 °C при 800 мбар протягом 16 годин. Одержане в результаті тверде тіло було проаналізовано (за допомогою ПРД і ДСК) на відповідність > 98 % чистої форми В.

Приклад 6

Одержання чистої форми В нагріванням:

1 г чистої форми А нагрівають у печі при температурі 110 °C і нормальному тиску протягом 24 годин. Одержаний в результаті твердий продукт був проаналізований (за допомогою рентгенівської дифракції і ДСК) на відповідність > 98 % чистої форми В.

Порівняльний Приклад 7

Одержання форми А кристалізацією з толуолу й моноклорбензола при зниженому тиску (не згідно винаходу):

5г 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда (чистота >95 %) розчиняють в 50 мл моноклорбензола в круглodonній колбі при 100 °C. Розчинник випарюють при зниженому тиску стандартним лабораторним роторним випарником при температурі 70 °C. Після всього розчинник був випарений, одержаний в результаті твердий продукт проаналізований за допомогою рентгенівської порошкової дифрактометрії (РД). На підставі характерних відображень, була ідентифікована форма А.

Порівняльний Приклад 8

Одержання форми А кристалізацією з дихлорметана (не згідно винаходу):

200 мг форми А розчиняють в 3 мл дихлорметана при близько 35 °C у невеликій скляній пробірці. Розчинник залишали до випарування при нормальному тиску при температурі 30 °C. Експеримент призвів до одержання блокових кристалів, які ми підтвердили рентгенівськими вимірюваннями монокристала, що вони мають форму А.

Порівняльний Приклад 9

Одержання аморфного карбоксаміда:

Зразок 1 г кристалічної форми А був поміщений у піч у круглій колбі при температурі 160 °C на 20 хвилин. Плавлений 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід потім був переміщений у кімнатну температуру й залишений для охолодження. Одержаний матеріал у вигляді аморфної плівки не давав дифракційної картини у вимірюванні порошкової дифракції.

Порівняльні експерименти здійснені як суміші форм А і В

Порівняльний Приклад 10:

5 Насичений розчин близько 300 мг 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміда (чистота > 95 %) у диетиловому ефірі був приготований при кімнатній температурі. Розчинник залишили випаруватися при 30 °С із відкритої скляної пробірки. Одержаний у результаті кристалічний матеріал був проаналізований за допомогою порошкової рентгенівської дифрактометрії на відповідність суміші форми А і В (див. Фігура 10 для характеристики РД).

Порівняльний Приклад 11:

10 Експеримент, подібний на Приклад 10, був проведений з толуолом. Випарування розчинника зайняло декілька днів, після чого твердий кристалічний зразок був проаналізований. Згідно порошкової рентгенівської дифрактометрії в ньому містилась суміш форми А і В.

Приклад 12 і 13

Суспензійні приклади, що підтверджують стабільність форми В:

15 Форма, про яку йде мова або суміші різних форм 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміда були суспендовані у воді при 30 °С. Суміш витримували при цій температурі й перемішували магнітною мішалкою.

Приклад 12: Після 1 дня в цих умовах аморфна форма була перетворена (на підставі РД аналізу) у форму В.

20 Приклад 13: Після 2 днів у цих умовах кристалічна форма була перетворена (на підставі РД аналізу) у форму В.

Приклади 14 і 15

Приклади композицій, що підтверджують стійкість кристалічної форми В:

25 Стійкість кристалічних форм була протестована шляхом складання суміші форми А або форми В згідно прикладам 1 і 2 і аналізу стабільності композиції у формі седиментації, росту розміру частинок і зміни в кристалічній модифікації.

Приклад 14

SC сполука, що містить кристалічну форму 3-(дифторометил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміда:

30 Була приготована SC сполука I, що має композиції, які зображені в Таблиці 5.

Таблиця 5

Композиція SC сполуки I

Компонент	Найменування	Кількість % -мас./мас.
Активний компонент	Кристалічна форма А	15
Дисперсант 1	ЕО-РО блоксополімер	3
Змочувальний агент	конденсат формальдегід-нафталінсульфонової кислоти, Na сіль	4
Загусник	Ксантанова гума	2
Антифризний агент	Пропіленгліколь	2
Антипіноутворювач	Типовий піногасник на основі кремнію, як Типу Silfoam від Wacker	0,5
Консервант	Заміщений ізотіазолін-3-он	0,2
Розчинник	Вода	73,8

35 Кількість води, що залишилася, поміщають у підходящий контейнер. Активний компонент, змочувальний агент, диспергатор, консервант, антифризний агент змішують із водою. До цього приготування додають активний компонент і частину антипіноутворювача. Потім суміш поміщають у кульовий млин (такий як Dyno-Mill типу з Bachofen, Швейцарія) з достатнім завантаженням шару для забезпечення ефективної молотьби. Охолоджуючий пристрій прикріплюється до борту млина для забезпечення належного охолодження пристрою під час молотьби. Молотьба зупиняється, коли отриманий розподіл розміру частинок відповідає

40 необхідному (виміряне за допомогою Malvern Mastersizer 2000). До композиції додають кількість антипіноутворювача, що залишилася, а також загусник при перемішуванні для забезпечення рівномірного розподілу компонентів.

Приклад 15

SC сполука, що містить кристалічну форму В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміда:

Подібна SC сполука була приготована як описано в Прикладі 14, але використовуючи форму В (сполука II).

5

Таблиця 6

Композиція SC сполуки II

Компонент	Найменування	Кількість %-мас./мас.
Активний компонент	Кристалічна форма В	15
Дисперсант 1	ЕО-РО блоксополімер	3
Змочувальний агент	конденсат формальдегід-нафталінсульфонової кислоти, Na сіль	4
Загусник	Ксантанова гума	2
Антифризний агент	Пропіленгліколь	2
Антипіноутворювач	Типовий піногасник на основі кремнію, як типу Silfoam від Wacker	0,5
Консервант	Заміщений ізотіазолін-3-он	0,2
Розчинник	Вода	73,8

Оцінка сполук:

Одержані сполуки були оцінені по їхній стабільності при зберіганні при температурі 40 °С протягом одного тижня. Мікрозображення сполуки були взяті до й після зберігання при температурі 40 °С, щоб показати зміни розміру частинок. Дисперсійна стабільність була оцінена із використанням 2 % розчину сполуки у воді в кінчному циліндрі. Об'єм седиментації записаний після 2 годин відстоювання. Осад був зібраний і проаналізований за допомогою ДСК і порошкової дифракційної дифрактометрії, щоб охарактеризувати твердий осад (даючи тим самим підтвердження кількості осаду й кристалічним змінам, що присутні в осадженні). Результати, що наведені в Таблиці 7, а також на Фігурі 15 наочно демонструють, що сполука в Прикладі 14 з формою А була нестабільною і значно більш осажденою і виріс розмір кристалітів у порівнянні зі сполукою в Прикладі 15 з формою В.

Надалі може бути показано шляхом ДСК і ПРД вимірювань, що приготована форма А, яка зазнала фазового перетворення була перетворена повною мірою в голкоподібні кристали форми В. Перехід з форми А в форму В призвів до повної кристалізації активного компонента в сполуці. Це на практиці буде досить несприятливим, і буде причиною засмічення випускного отвору під час застосування й неоднорідного розподілу активного компонента в сполуці.

Сполука за Прикладом 15 з формою В у якості вихідного матеріалу була навпаки стабільною у показниках седиментації, розміру частинок, а також кристалічної модифікації.

25

:

Таблиця 7

Аналітика сполук Дисперсійна стабільність після зберігання

	Сполука за Прикладом 14	Сполука за Прикладом 15
Дисперсійна стабільність (2 %, 2 год. відстоювання)	Сліди осаду	Сліди осаду
Розподіл розмірів частинок (Malvern)		
< 2 мкм ¹⁾	61,3 %	54,06 %
100 % < ²⁾	96,8 мкм	65,23 мкм
Дисперсійна стабільність після зберігання		
Дисперсійна стабільність (2 %, 2 год. відстоювання)	0,4 мл осаду	Сліди осаду
Розподіл розмірів частинок (Malvern)		
< 2 мкм ¹⁾	30,86 %	52,21 %
100 % < ²⁾	440,1 мкм	67,45 мкм

¹⁾ % мас./мас. частинок менше 2 мкм

²⁾ максимальний розмір частинок

фунгіцидні сполуки й застосування кристалічної форми в

Так само, як аморфний 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід і його кристалічна форма А, форма В підходить у якості фунгіциду. Проте, вона перевершує його з точки зору його обробки й особливо властивостей сполуки. Таким чином, винахід належить також до засобів захисту рослин, що містять кристалічну форму В разом з допоміжними сполуками, які є звичайними для сполук засобів захисту рослин, зокрема, засоби захисту рослин у вигляді водних концентратів суспензій (так звані SC) або безводних концентратів суспензій (так звані OD), і засобів захисту рослин у вигляді порошку (так звані WP) і гранул (так звані WG), що диспергують у воді.

Винахід також належить до способу боротьби з небажаним ростом рослин, який відрізняється тим, що кристалічна форма В, яка переважно приготована у вигляді підходящої активної речовини, застосовується на рослинах, місці їх поширення й/або насінні.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда демонструє відмінну активність проти широкого спектру фітопатогенних грибків, зокрема із класу Ascomycetes, Deuteromycetes, Basidiomycetes і Peronosporomycetes (син. Oomycetes) і недосконалі гриби. Деякі з них є систематично активними й можуть бути застосовані в захисті врожаю як листяні фунгіциди, як фунгіциди для протравлення насіння і ґрунтові фунгіциди.

Форма В має особливо важливе значення для боротьби з великою кількістю грибів на різних сільськогосподарських культурах, таких як пшениця, жито, ячмінь, тритикале, овес, рис, кукурудза, трава, банани, бавовна, соя, кава, цукровий очерет, виноград, плодові й декоративні рослини й овочах, таких як огірки, квасоля, томати, картопля, гарбуз, а також на насінні цих рослин. Вони також можуть бути використані в посівах, які витривалі проти нападу комах або грибків або гербіцидів, що з'являються внаслідок розведення, у тому числі методів генної інженерії. Крім того, вони підходять для контролю видів *Botryosphaeria*, видів *Cylindrocarpum*, *Eutypa lata*, *Neonectria liriodendri* та *Stereum hirsutum*, які вражають, зокрема, деревину або коріння винограду.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з видами *Alternaria* на овочах, насінні рапсу, цукровому буряку, фруктах, рисі, соєвих бобах і на картоплі (наприклад, *A. solani* або *A. alternata*) і помідорах (наприклад, *A. solani* або *A. alternata*) і *Alternaria* ssp. (чорне колосся) на пшениці.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з видами *Arhanomyses* на цукровому буряку й овочах.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з видами *Ascochyta* на зернових та овочах, наприклад *Ascochyta tritici* (плямистість листя) на пшениці.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з видами *Bipolaris* і *Drechslera* на кукурудзі (наприклад *D. Maydis*), зернових, рисі й газонах.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з видом *Blumeria graminis* (борошниста роса) на зернових (наприклад, пшениця або ячмінь).

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з видом *Botrytis cinerea* (сіра цвіль) на полуниці, овочах, квітах, винограді й пшениці (цвіль на колосі).

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для контролю *Bremia lactucae* на листах зеленого салату.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з видом *Cercospora* на кукурудзі, рисі, цукровому буряку, і, наприклад, *Cercospora sojina* (плямистість листя) або *Cercospora kikuchii* (плямистість листя) на соєвих бобах.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з видом *Cladosporium herbarum* (чорне колосся) на пшениці.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з видами *Cochliobolus* на кукурудзі, зернових (наприклад, *Cochliobolus sativus*) і рисі (наприклад *Cochliobolus miyabeanus*).

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з видами *Colletotricum* на бавовні й, наприклад, *Colletotrichum truncatum* (Antracnose) на соєвих бобах.

5 Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з видом *Colyenespora cassiicola* (плямистість листя) на соєвих бобах.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з видом *Dematophora necatrix* (гниль на корені/стеблі) на соєвих бобах.

10 Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з видом *Diaporthe phaseolorum* (ураження стебла) на соєвих бобах.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з видами *Drechslera*, видами *Pyrenophora* на кукурудзі, зернових, рисі й газоні, на ячмені (наприклад, *D. teres*) і пшениці (наприклад, *D. tritici-repentis*).

15 Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з *Esca* на винограді, що викликано *Phaeoacremonium chlamydosporium*, *Ph Aleophilum* і *Formitipora punctata* (син. *Phellinus punctatus*).

20 Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з *Elsinoe ampelina* на винограді.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з *Epicoccum* spp. (чорне колосся) на пшениці.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з *Exserohilum* на кукурудзі.

25 Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з *Erysiphe cichoracearum* і *Sphae-rotheca fuliginea* на огірках.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з *Fusarium* і *Verticillium* на різних рослинах, наприклад, *F. graminearum* або *F.culmorum* (коренева гниль) на зернових (наприклад, пшениці або ячмені) або, наприклад, *F. oxysporum* на помідорах і *Fusarium solani* (ураження стебла) на соєвих бобах.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з *Gaeumannomyces graminis* (чорний корінь) на зернових культурах (наприклад, пшениці або ячмені).

35 Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з видами *Gibberella* на зернових та рисі (наприклад *Gibberella fujikuroi*).

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з *Glomerella cingulata* на винограді й інших рослинах.

40 Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з Grainstaining complex на рисі.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з видом *Guignardia budwelli* на винограді.

45 Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з видами *Helminthosporium* на кукурудзі й рисі.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби *Isariopsis clavispora* на винограді.

50 Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з *Macrophomina phaseolina* (гниль на корені/стеблі) на соєвих бобах.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з видом *Microdochium nivale* (сніжна цвіль) на зернових культурах (наприклад, пшениці або ячмені).

55 Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з *Microsphaera Diffusa* (борошниста роса) на соєвих бобах.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з видами *Mycosphaerella* на зернових, бананах і арахісі, таких як, наприклад, *M. graminicola* на пшениці або *M. fijiensis* на бананах.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з видами *Peronospora* на капусті (наприклад, *P. brassicae*), цибулинних рослинах (наприклад, *P. destructor*), і наприклад, *Peronospora manshurica* (несправжня борошниста роса) на соєвих бобах.

5 Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з *Phakopsara pachyrrhizi* (соєва іржа) і *Phakopsara meibomia* (соєва іржа) на соєвих бобах.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з *Phialophora gregata* (ураження стебла) на соєвих бобах.

10 Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з видами *Phomopsis* на соняшниках, виноградах (наприклад, *P. viticola*) і соєвих бобах (наприклад, *Phomopsis Phaseoli*).

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з видами *Phytophthora* на різних рослинах, наприклад, *P. capsici* на солодкому перці, *Phytophthora megasperma* (гниль на листі/стеблі) на соєвих бобах, *Phytophthora infestans* на картоплі й помідорах.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з *Plasmopara viticola* на винограді.

20 Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з *Podosphaera leucotricha* на яблуках.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з *Pseudocercospora herpotrichoides* (очкова плямистість) на зернових (пшениця або ячмінь).

25 Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з *Pseudoperonospora* на різних рослинах, наприклад, *P. Cubensis* на огірках або *P. humili* на хмелі.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з *Pseudopezizicola tracheiphilae* на винограді. Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з видами *Russinia* на різних рослинах, наприклад, *P. trititica*, *P. striformis*, *P. hordei* або *P. graminis* на зернових (наприклад, пшениці або ячмені), або на спаржі (наприклад, *P. asparagi*).

30 Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з *Pyricularia oryzae*, *Corticium sasakii*, *Sarocladium oryzae*, *S. attenuatum*, *Pyrenophora tritici-repentis* (плямистість листя) на пшениці або *Pyrenophora teres* (сітчаста плямистість) на ячмені.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з *Entyloma oryzae* на рисі.

40 Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з *Pyricularia grisea* на газонах і зернових.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з видом *Pythium* spp. на газонах, рисі, кукурудзі, пшениці, бавовні, рапсі, соняшниках, цукровому буряку, овочах і інших рослинах (наприклад, *P. ultimum* або *P. aphanidermatum*).

45 Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з *Ramularia collo-cygni* (*Ramularia*/сонячні опіки/фізіологічні плями на листі) на ячмені.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з видами *Rhizoctonia* на бавовні, рисі, картоплі, газоні, кукурудзі, рапсі, картоплі, цукровому буряку, овочах і різних рослинах, наприклад, *Rhizoctonia solani* (гниль на корені/стеблі) на соєвих бобах або *Rhizoctonia cerealis* (сильна очкова плямистість) на пшениці або ячмені.

50 Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з *Rhynchosporium secalis* на ячмені (плямистість листя), житі, тритикале.

55 Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з видами *Sclerotinia* на рапсі й соняшниках, і, наприклад, *Sclerotinia sclerotiorum* (ураження стебла) або *Sclerotinia rolfsii* (ураження стебла) на соєвих бобах.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з *Septoria Glycines* (плямистість листя) на соєвих бобах.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з *Septoria tritici* (листяний септорій) і *Stagonospora podorum* на пшениці.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з *Erysiphe* (син. *Uncinula*) *Necator* на винограді.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з видами *Setosphaeria* на кукурудзі й газоні.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з *Sphacelotheca reilina* на кукурудзі.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з *Stagonospora podorum* (септорій колосся) на пшениці.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з видами *Thievaliopsis* на соєвих бобах і бавовні.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з видами *Tilletia* на зернових.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби *Typhula incarnata* (сніжна гниль) на пшениці і ячмені.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з видами *Ustilago* на зернових, кукурудзі (наприклад, *U. maydis*) і цукровому очереті.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда підходить для боротьби з видами *Venturia* (парша) на яблуках (наприклад, *V. Inaequalis*) і груші.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда також підходить для боротьби зі шкідливими грибами в захисті матеріалів (наприклад, деревини, паперу, дисперсних фарб, волокон або тканин) і в захисті продукції, що зберігається. У захисті деревини, особлива увага приділяється наступним шкідливим грибам: *Ascomycetes*, таким як *Ophiostoma* spp., *Ceratocystis* spp., *Aureobasidium pullulans*, *Sclerophoma* spp., *Chaetomium* spp., *Humicola* spp., *Petriella* spp., *Trichurus* spp.; *Basidiomycetes*, такі як *Coniophora* spp., *Coriolus* spp., *Gloeophyllum* spp., *Lentinus* spp., *Pleurotus* spp., *Poria* spp., *Serpula* spp. і *Tyromyces* spp., *Deuteromycetes*, такі як *Aspergillus* spp., *Cladosporium* spp., *Penicillium* spp., *Trichoderma* spp., *Alternaria* spp., *Paecilomyces* spp. і *Zygomycetes*, такі, як *Mucor* spp., додатково в захисті матеріалів від наступних дріжджів: *Candida* spp. і *Saccharomyces cerevisiae*.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід застосовується шляхом обробки грибів або рослин, насіння або матеріалів для захисту від грибків або ґрунту фунгіцидно-ефективною кількістю активного компонента. Застосування може бути як до, так і після зараження матеріалів, рослин і насіння грибами.

Відповідно, винахід крім того належить до способу боротьби з фітопатогенними грибами, у якому гриби або матеріали, рослини, ґрунт і насіння з метою їх захисту від ураження грибами обробляють ефективною кількістю форми В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда.

Крім того, винахід належить до композиції для боротьби з фітопатогенними грибами, до складу якої входить форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда й принаймні один твердий або рідкий носій.

Фунгіцидні композиції в основному містять від 0,1 до 95 мас. %, переважно від 0,5 до 90 мас. % активного компонента.

При застосуванні для захисту рослин, нормами нанесення є, залежно від бажаного ефекту, від 0,01 до 2,0 кг активного компонента на гектар.

При обробці насіння, необхідна кількість активного компонента становить, як правило, від 1 до 1000 г/100 кг насіння, переважно від 5 до 100 г/100 кг насіння.

При застосуванні для захисту матеріалів або продуктів, що зберігаються, норми нанесення активного компонента залежать від виду області нанесення й бажаного ефекту.

Кількості, які, як правило, застосовуються для захисту матеріалів становлять, наприклад, від 0,001 г до 2 кг, переважно від 0,005 г до 1 кг активного компонента на кубічний метр матеріалу, що обробляється.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда може бути перетворена у звичайні сполуки, наприклад, розчини, емульсії, суспензії, дусти, порошки, пасти й гранули. Форма застосування залежить від конкретної мети, у

кожному окремому випадку вона повинна забезпечити гарний і рівномірний розподіл сполуки згідно винаходу.

Сполуки готують відомим способом, наприклад шляхом розведення активного компонента розчинниками й/або носіями, при бажанні використовують емульгатори та диспергатори.

5 Підходящими розчинниками /добавками для цієї мети є, в основному:

- вода, ароматичні розчинники (наприклад продукти Solvesso, ксилол), парафіни (наприклад, фракції мінерального масла), спирти (наприклад, метанол, бутанол, пентанол, бензиловий спирт), кетони (наприклад циклогексанон, гамма-бутиролактон), пірролідони (N-метилпірролідон, N-октилпірролідон), ацетати (діацетатгліколь), гліколі, диметиламіди жирних кислот, жирні кислоти й складні ефіри жирних кислот. В принципі, суміші розчинників також можуть застосовуватись.

- носії, такі як ґрунтові природні мінерали (наприклад, каоліни, глини, тальк, крейда) і подрібнені синтетичні мінерали (наприклад, дрібнодисперсний кремнезем, силікати); емульгатори такі як неіоногенні й аніонні емульгатори (наприклад, поліоксиетиленові ефіри жирних спиртів, алкілсульфонати й арилсульфонати) і диспергатори такі як сульфітні луги лігносульфіта й метилцелюлоза.

Підходящими для застосування в якості поверхнево-активних речовин є лужний метал, лужноземельний метал і солі амонію лігносульфонової кислоти, нафталінсульфонова кислота, фенолсульфонова кислота, дибутилнафталінсульфонова кислота, алкіларилсульфонати, алкілсульфати, алкілсульфонати, сульфати жирних спиртів, жирні кислоти й гліколеві ефіри сульфатованих жирних спиртів, крім того конденсати сульфованого нафталіну й похідні нафталіну з формальдегідом, конденсати нафталіну або нафталінсульфонової кислоти з фенолом і формальдегідом, ефір поліоксиетилен октилфеніла, етоксильований ізооктилфенол, октилфенол, нонілфенол, прості алкілфенілполігліколеві ефіри, прості ефіри трибутилфенілполігліколя, простий ефір тристеарилфенілполігліколя, алкіларилполіефірні спирти, конденсати спирту й жирного спирту етиленоксиду, етоксильоване касторове масло, поліоксиетиленалкільні ефіри, етоксильований поліоксипропілен, ацеталь лаурилового спирту полігліколієвого ефіру, складні ефіри сорбітола, сульфітні луги лігносульфіта й метилцелюлоза.

Підходящими для одержання розчинів, що безпосередньо розпилюють, емульсій, паст або дисперсних масел є фракції мінеральних масел від середньої до високої температури кипіння, такі, як гас або дизельне паливо, крім того, кам'яновугільні масла й масла рослинного або тваринного походження, аліфатичні, циклічні й ароматичні вуглеводні, наприклад толуол, ксилол, парафін, тетрагідронафталін, алкільовані нафталіни або їх похідні, метанол, етанол, пропанол, бутанол, циклогексанол, циклогексанон, ізофорон, сильно полярні розчинники, наприклад, диметилсульфоксид, N-метилпірролідон і вода.

Порошки, матеріали для розкидання по поверхні й продукти, що піддаються розпиленню можуть бути приготовані шляхом змішування або одночасного здрібнювання активних речовин із твердим носієм.

Гранули, наприклад покриті гранули, просочені гранули й однорідні гранули, можуть бути приготовані шляхом зв'язування активних компонентів із твердими носіями. Прикладами твердих носіїв є мінеральні землі такі, як силікагелі, силікати, тальк, каолін, аттапульгіт, вапняк, вапно, крейда, бол, лес, глина, доломіт, діатомова земля, сульфат кальцію, сульфат магнію, оксид магнію, земляні синтетичні матеріали, добрива, такі як, наприклад, сульфат амонію, фосфат амонію, аміачна селітра, сечовини, а також продукти рослинного походження, такі як зернове борошно, борошно деревної кори, деревне борошно й борошно горіхової шкарлупи, целюлозні порошки й інші тверді носії.

В основному, сполуки містять від 0,01 до 95 мас. %, переважно від 0,1 до 90 мас. % активного компонента. Активні компоненти застосовуються в чистоті від 90 % до 100 %, переважно від 95 % до 100 % (за даними ЯМР спектра).

50 Переважне втілення винаходу належить до рідких сполук форми В.

В додаток до активної фази твердої речовини, вони мають принаймні одну рідку фазу, у якій 3-(дифторометил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1Н-піразол-4-карбоксамід є присутнім у формі В у вигляді високодисперсних частинок. Можливою рідкою фазою в основному є вода й органічні розчинники, у яких форма В лише не значною мірою розчинна або нерозчинна, наприклад такі, у яких розчинність форми В при 25 °C і 1013 мбар становить не більше 1 мас. %, зокрема, не більше 0,1 мас. %, і особливо не більше 0,01 мас. %.

Згідно першому переважному втіленню рідка фаза складається з води й водних розчинників, тобто сумішей розчинників, які, у додаток до води також містять до 20 мас. %, переважно не більш 10 мас. % від загальної кількості води й розчинників, один або більше органічних розчинників, що змішуються з водою, наприклад прості ефіри, що змішуються з водою, такі як

тетрагідрофуран, метилгліколь, метилдигліколь, алканоли такі як ізопропанол або полііоли, такі як гліколь, гліцерин, диетиленгліколь, пропіленгліколь і тому подібні. Такі сполуки також згадуються нижче як концентрати суспензій (SC).

5 Такі концентрати суспензій містять 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід як форму В у вигляді дрібнодисперсних частинок, у якій частинки форми В присутні суспендовані у водній фазі. Розмір частинок активної речовини, тобто частинок які не перевищують 90 мас. % активної речовини, звичайно становить менше 30 мкм, зокрема, менше 20 мкм. Переважно, в SC згідно винаходу, принаймні 40 мас. % і, зокрема, щонайменше 60 мас. % часток мають діаметр менше 2 мкм.

10 У таких SC кількість активної речовини, тобто загальна кількість карбоксаміда й інших активних речовин якщо буде потреба, як правило, знаходиться в діапазоні від 10 до 70 мас. %, зокрема, у діапазоні від 20 до 50 мас. % від загальної маси концентрату суспензії.

15 У додаток до активної речовини, водні концентрати суспензій звичайно містять поверхнево-активні речовини, а також при необхідності піногасники, загусники (=модифікатори реології), антифризні агенти, стабілізатори (біоциди), агенти для корегування рН й агенти, що запобігають злежуванню.

20 Можливими поверхнево-активними речовинами є поверхнево-активні речовини, що раніше називалися. Переважно водні засоби захисту рослин згідно з винаходом містять, принаймні, один з раніше названих аніонних поверхнево-активних речовин і при необхідності одну або більше неіоногенних поверхнево-активних речовин, при необхідності в комбінації із захисним колоїдом. Кількість поверхнево-активних речовин, як правило, становить від 1 до 50 мас. %, зокрема, від 2 до 30 мас. % від загальної маси водних SC згідно винаходу. Переважно, поверхнево-активні речовини містять, принаймні, одну аніонну поверхнево-активну речовину й, принаймні, одну неіоногенну поверхнево-активну речовину, і пропорції аніонної до неіоногенної

25 поверхнево-активної речовини, як правило, знаходяться у діапазоні від 10:1 до 1:10. Щодо природи й кількості піногасників, загусників, антифризних агентів і біоцидів, застосовується те ж, що зазначено вище.

У випадку необхідності, водні SC згідно винаходу можуть містити буфери для регулювання рН. Прикладами буферів є солі лужних металів слабких неорганічних і органічних кислот, таких як, наприклад, фосфорна кислота, борна кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, лимонна кислота, фумарова кислота, винна кислота, щавлева кислота й бурштинова кислота.

30 Згідно з першим переважним втіленням, рідка фаза складається з безводних органічних розчинників, у яких розчинність форми В 3-(дифторометил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда при 25 °C і 1013 мбар становить не більше 1 мас. %, зокрема, не більше 0,1 мас. %, і особливо не більше 0,01 мас. %. Вони включають, зокрема, аліфатичні й циклоаліфатичні вуглеводні й масла, зокрема, рослинного походження, а також складні ефіри C₁-C₄алкіла насичених або ненасичених жирних кислот або сумішей жирних кислот, зокрема складні метилові ефіри, наприклад метилолеат, метилстеарат і складний метиловий ефір рапсового масла, а також парафінові мінеральні масла й таке інше. Відповідно, дійсний винахід належить також до засобів захисту рослин у формі безводного концентрату суспензії, який також буде нижче іменуватися як ДМ (дисперсія в маслі). Такі ДМ містять форму В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда у вигляді дрібнодисперсних часток, де частки форми В присутні суспендованими в безводній фазі. Розмір часток активної речовини, тобто часток, які не перевищують 90 мас. % активної речовини, зазвичай становить менше 30 мкм, зокрема, менше 20 мкм. Переважно, у безводних концентратах суспензій, щонайменше 40 мас. % і, зокрема, щонайменше 60 мас. % частинок мають діаметр менше 2 мкм.

40 У таких ДМ, кількість активної речовини, тобто загальна кількість карбоксаміда й інших активних речовин якщо буде потреба, як правило, знаходиться в діапазоні від 10 до 70 мас. %, зокрема, у діапазоні від 20 до 50 мас. %, від загальної маси безводного концентрату суспензії.

50 У додаток до активної речовини й рідкого носія, безводний концентрат суспензії зазвичай містить поверхнево-активні речовини, а також при необхідності піногасники, агенти для зміни реології й стабілізатори (біоциди).

55 Можливими поверхнево-активними речовинами є раніше названі аніонні й неіоногенні поверхнево-активні речовини. Кількість поверхнево-активних речовин, як правило буде становити від 1 до 30 мас. %, зокрема, від 2 до 20 мас. % від загальної маси безводного SC згідно винаходу. Переважно, поверхнево-активні речовини містять щонайменше одну аніонну поверхнево-активну речовину й щонайменше одну неіоногенну поверхнево-активну речовину, і пропорції аніонної до неіоногенної поверхнево-активної речовини зазвичай перебувають в

60 діапазоні від 10:1 до 1:10.

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда згідно з винаходом також може бути приготована як тверда речовина для захисту рослин. До них відносяться порошок, що розсіюють і розпилювальні агенти, а також порошки, що диспергують у воді й гранули, наприклад, покриті, просочені й однорідні гранули. Такі сполуки можуть бути одержані шляхом змішування або одночасного подрібнення форми В 3-(дифторометил)-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда із твердим носієм і при необхідності з іншими добавками, зокрема поверхнево-активними речовинами. Гранули можуть бути одержані шляхом зв'язування активних речовин на твердих носіях. Твердими носіями є мінеральні землі такі як кремнієва кислота, силікагель, силікати, тальк, каолін, вапняк, вапно, крейда, бол, лес, глина, доломіт, діатомова земля, сульфат кальцію й магнію, оксид магнію, подрібнені пластмаси, добрива такі як сульфат амонію, фосфат амонію, аміачна селітра, сечовина й продукти рослинного походження, такі як злакове борошно, борошно деревної кори, деревини й горіхової шкарлупи, порошок целюлози або інші тверді носії. Тверді сполуки також можуть бути вироблені шляхом розпилювального сушіння, при необхідності в присутності полімерної або неорганічної речовини для сушіння, а при необхідності в присутності твердих носіїв. Для одержання твердих сполук 3-(дифторометил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда форми В підходящими є екструзійні процеси, грануляція в псевдозрідженому шарі, грануляція розпиленням і подібні методи.

Можливими поверхнево-активними речовинами є раніше названі поверхнево-активні речовини і захисні колоїди. Кількість поверхнево-активних речовин, як правило буде становити від 1 до 30 мас. %, зокрема, від 2 до 20 мас. % від загальної маси твердої сполуки згідно винаходу.

У таких твердих сполуках, кількість активної речовини, тобто загальна кількість карбоксаміда й інших активних речовин якщо буде потреба, як правило, перебуває в діапазоні від 10 до 70 мас. %, зокрема, у діапазоні від 20 до 50 мас. % від загальної маси безводного концентрату суспензії.

Наступні приклади приготувань ілюструють приготування таких препаратів:

I. Порошок, що диспергується у воді:

20 мас. частин форми В добре змішуються з 3 мас. частинами натрієвої солі діізобутилнафталінсульфонової кислоти, з 17 мас. частинами натрієвої солі лігнінсульфонової кислоти з відпрацьованого сульфітного луга й з 60 мас. частинами порошкованого силікагелю й перемелюють у молотковому млині. У такий спосіб одержують порошок, що диспергує у воді, який містить форму В.

II. Опудрювальний засіб

5 мас. частин форми В змішують із 95 мас. частинами дрібнодисперсного каоліну. У такий спосіб одержують опудрювальний засіб, який містить 5 мас. % форми В.

III. Безводний концентрат суспензії:

20 мас. частин форми В тісно змішують із 2 мас. частинами кальцієвої солі додецинбензолсульфонової кислоти, з 8 мас. частинами полігліколієвого ефіру жирного спирту, з 2 мас. частинами мочевино-формальдегідного конденсату натрієвої солі фенолсульфофосфатної й з 68 мас. частинами парафінового мінерального масла. Одержаний стабільний, безводний концентрат суспензії форми В.

IV. Безводний концентрат суспензії:

20 мас. частин форми В подрібнюють до тонкоподрібненої суспензії активної речовини в перемішувальному кульовому млині з додаванням 10 мас. частин диспергаторів і змочувальних агентів і 70 мас. частин парафінового мінерального масла. Одержується стабільний, безводний концентрат суспензії форми В. При розведенні у воді одержується стабільна суспензія активної речовини. Вміст активної речовини в сполуці 20 мас. %.

V. Водний концентрат суспензії:

10 мас. частин форми В готують у вигляді водного концентрату суспензії в розчині 17 мас. частин полі(етиленгліколь)(пропіленгліколь) блоксополімера, 2 мас. частин формальдегідного конденсату фенолсульфонової кислоти й близько 1 мас. частини інших добавок (загусники, піногасники) у суміші 7 мас. частин пропіленгліколя й 63 мас. частин води.

VI. Водний концентрат суспензії:

20 мас. частин форми В роздрібнюють до тонкоподрібненої суспензії активної речовини в перемішувальному кульовому млині з додаванням 10 мас. частин диспергаторів і змочувальних агентів і 70 мас. частин води. При розведенні у воді одержується стабільна суспензія активної речовини. Вміст активної речовини в сполуці 20 мас. %.

VII. Гранули, що диспергуються у воді й розчинні у воді гранули

50 мас. частин форми В дрібно подрібнюють із додаванням 50 мас. частин диспергаторів і змочувальних агентів готують у вигляді гранул, що диспергуються у воді або розчинних у воді гранул за допомогою промислового обладнання (наприклад, екструзією, баштою з розпилювальним зрошенням, киплячим шаром). При розведенні у воді одержується стійка дисперсія або розчин активної речовини. Сполука містить 50 мас. % активної речовини.

VIII. Порошки, що диспергуються у воді й розчинні у воді порошки

75 мас. частин форми В подрібнюють у роторно-статорному млині з додаванням 25 мас. частин диспергаторів і змочувальних агентів, а також силікагелю. При розведенні у воді одержується стійка дисперсія або розчин активної речовини. Вміст активної речовини в розчині становить 75 мас. %.

IX. Гелеподібні препарати:

20 мас. частин форми В, 10 мас. частин диспергатора, 1 мас. частина гелеутворювача й 70 мас. частин води або органічного розчинника перемішують до тонкодисперсної суспензії в кульовому млині. При розведенні у воді одержується стабільна суспензія. Вміст активної речовини в сполуці 20 мас. %.

X. Гранули для безпосереднього застосування (GR, FG, GG, MG)

0,5 мас. частин форми В дрібно подрібнюють і комбінують із 99,5 мас. частинами носіїв. Підходящими способами тут є екструзія, розпилювальне сушіння або киплячий шар. Одержують гранули для безпосереднього застосування з вмістом активної речовини 0,5 мас. %.

Суспензії (FS), дусти (DS), порошки, що диспергують у воді й розчинні у воді порошки (WS, SS) зазвичай застосовуються для обробки насіння. Такі сполуки можуть бути застосовані до насіння у нерозведеному або, переважно, у розведеному вигляді. Застосування може бути здійснено ще до посіву.

Активні компоненти можуть бути застосовані як такі, у формі їх сполук або у формах застосування, які приготовані з них, наприклад, у формі розчинів, що безпосередньо розпилюються, порошоків, суспензій або дисперсій, емульсій і масляних дисперсій, паст, душових продуктів, речовин для розкидання, або гранул, шляхом розбризкування, розпилення, обпилювання, розкидання або розливання. Форми, що застосовуються, повністю залежать від передбачуваної мети; мета полягає в забезпеченні в кожному конкретному випадку кращого можливого розподілу активної речовини згідно винаходу.

Водні форми, що застосовуються, можуть бути приготовані з паст або змочувальних порошоків (порошки, що розпилюються, масляні дисперсії) шляхом додавання води. Щоб приготувати емульсії, пасту або масляні дисперсії, речовини як такі або розчинені в маслі або розчиннику, можна гомогенізувати у воді за допомогою змочувача, клеючої речовини, диспергатора або емульгатора. Крім того, можна приготувати концентрат, що складається з активної речовини, змочувача, клеючої речовини, диспергатора або емульгатора й, при необхідності, розчинника або масла, і такі концентрати придатні для розведення водою.

Концентрації активного компонента в готових для використання препаратах можуть варіюватися в межах відносно широких діапазонів. В основному, вони становлять від 0,0001 до 10 %, переважно від 0,01 до 1 %.

Активний компонент може також бути успішно застосований в ультрамалооб'ємному способі (ULV), у якому можна застосовувати сполуки, що містять більше 95 мас. % активного компонента, або навіть застосовувати активний компонент без присадок.

Різні види масел, змочувачів, допоміжних агентів, гербіцидів, фунгіцидів, інших пестицидів, або бактерицидів можуть бути додані до активного компонента, якщо буде потреба не безпосередньо перед початком застосування (резервуар змішування). Ці сполуки можуть бути змішані зі сполуками згідно винаходу у масовому співвідношенні від 1:100 до 100:1, переважно від 1:10 до 10:1.

Нижче приводяться особливо підходящі ад'юванти в цьому контексті: органічно модифіковані полісилоксани, наприклад Break Thru S 240[®]; алкоксилати спирту, наприклад Atplus 245[®], Atplus MBA 1303[®], Plurafac LF 300[®] і Lutensol ON 30[®]; EO-PO блоксополімери, наприклад Pluronic RPE 2035[®] і Genapol B[®]; етоксилати спирту, наприклад Lutensol XP 80[®] і натрію диоктилсульфосукцинат, наприклад Leophen RA[®].

Форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда у фунгіцидній формі застосування також може бути присутньою разом з іншими активними компонентами, наприклад з гербіцидами, інсектицидами, регуляторами росту, фунгіцидами, або з добривами. При змішуванні компонентів або сполук, що їх містять, з одним або більше активними компонентами, зокрема, фунгіцидами, це в багатьох випадках дозволяє, наприклад, розширити спектр активності або запобігти розвитку резистентності. У багатьох випадках одержується синергічний ефект.

Дійсний винахід також передбачає комбінацію форми В 3-(дифторометил)-1-метил-N-(3",4",5'-трифторо[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда й щонайменше ще одого фунгіциду, інсектициду, гербіциду й/або активного компонента, що регулює ріст.

Наступний перелік фунгіцидів, разом з якими сполука згідно винаходу може застосовуватися, призначений для ілюстрації можливих комбінацій, але не обмежуватися ними:

стробілурини

азоксистробін, димоксистробін, енестробурин, флуоксастробін, крезоксим-метил, метоміностробін, піоксистробін, піраклостробін, трифлуксистробін, оризастробін, метил (2-хлоро-5-[1-(3-метилбензилоксиіміно)етил]бензил)карбамат, метил (2-хлоро-5-[1-(6-метилпіридин-2-ілметоксиіміно)етил]бензил)карбамат, метил 2-(орто-(2,5-диметилфенілоксиметил)феніл)-3-метоксиакрилат; карбоксаміди

- карбоксаніліди: беналаксил, беноданіл, боскалід, карбоксин, мепроніл, фенфурам, фенгексамід, флутоланіл, фураметпір, металаксил, офурас, оксадіксил, оксикарбоксин, пентіопірад, тифлузамід, тіадиніл, N-(4'-бромобіфеніл-2-іл)-4-дифторметил-2-метилтіазол-5-карбоксамід, N-(4'-трифторметилбіфеніл-2-іл)-4-дифторметил-2-метилтіазол-5-карбоксамід, N-(4'-хлоро-3'-фторобіфеніл-2-іл)-4-дифторметил-2-метилтіазол-5-карбоксамід, N-(3',4'-дихлоро-4-фторобіфеніл-2-іл)-3-дифторметил-1-метилпіразол-4-карбоксамід, N-(3',4'-дихлоро-5-фторобіфеніл-2-іл)-3-дифторметил-1-метилпіразол-4-карбоксамід, N-(2-ціанофеніл)-3,4-дихлоро-ізотіазол-5-карбоксамід;

- морфоліди карбонової кислоти: диметоморф, флуморф;

- бензаміди: флуметовер, флуопіколід (пікобензамід), зоксамід;

- інші карбоксаміди: карпропамід, диклоцимет, мандипропамід, N-(2-(4-[3-(4-хлорофеніл)проп-2-інілокси]-3-метоксифеніл)етил)-2-метансульфоніламін-3-метилбутирамід, N-(2-(4-[3-(4-хлорфеніл)проп-2-інілокси]-3-метоксифеніл)етил)-2-етансульфоніламін-3-метилбутирамід;

азоли

- триазоли: бітертанол, бромуконазол, ципроконазол, дифеноконазол, диніконазол, енілконазол, епоксиконазол, фенбуконазол, флузилазол, флуквінконазол, флутриафол, гексаконазол, імібенконазол, іпконазол, метконазол, міклобутаніл, пенконазол, пропіконазол, протіоконазол, симеконазол, тебуконазол, тетраконазол, тріадименол, тріалмефон, трітіконазол;

- імідазоли: циазофамід, імазаліл, пефуразоат, проклораз, трифлумізол;

- бензімідазоли: беноміл, карбендазим, фуберідазол, тіабендазол;

- інші: етабоксам, етридіазол, хімексазол;

азотні гетероциклічні сполуки

- піридини: флуазинам, пірифенокс, 3-[5-(4-хлорфеніл)-2,3-диметилізоксазолідин-3-іл]-піридин;

- піримідини: бупіримат, ципродиніл, феримзон, фенаримол, мепаніпірим, нуаримол, піриметаніл;

- піперазини: трифорин;

- піроли: флудиоксоніл, фенпіклоніл;

- морфоліни: альдиморф, додеморф, фенпропіморф, тридеморф;

- дикарбоксиміди: іпродіон, процимідон, вінклозолін;

- інші: ацибензолар-S-метил, анілазин, каптан, каптафол, дазомет, дикломезин, феноксаніл, фолпет, фенпропідин, фамоксадон, фенамідон, октилінон, пробеназол, проквіназид, піроквилон, квіноксифен, трициклазол, 5-хлоро-7-(4-метил-піперидин-1-іл)-6-(2,4,6-трифторфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин, 6-(3,4-дихлорфеніл)-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-7-іламін, 6-(4-tert-бутилфеніл)-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іламін, 5-метил-6-(3,5,5-триметилгексил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іламін, 5-метил-6-октил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іламін, 5-етил-6-октил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2,7-діамін, 6-етил-5-октил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іламін, 5-етил-6-октил-[1,2,4]триазоло[1,5-а] піримідин-7-іламін, 5-етил-6-(3,5,5-триметилгексил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іламін, 6-октил-5-пропіл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іламін, 5-метоксиметил-6-октил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іламін, 6-октил-5-трифторметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іламін, 5-трифторметил-6-(3,5,5-триметилгексил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-7-іламін, 2-бутокси-6-іодо-3-пропілхромен-4-он, N, N-диметил-3-(3-бром-6-фторо-2-метиліндол-1-сульфоніл)-[1,2,4]триазол-1-сульфонамід;

карбамати і дитіокарбамати

- дитіокарбамати: фербам, манкозєб, манєб, метирам, метам, пропінеб, тирам, зинеб,

зирам;

- карбамати: диетиофенкарб, флубентіавалікарб, іпровалікарб, пропамокарб, метил 3-(4-хлорфеніл)-3-(2-ізопропоксикарбоніламіно-3-метилбутиріламіно)пропіонат, 4-фторфеніл N-(1-(1-(4-цианофеніл)етансульфоніл)бут-2-іл)карбамат;

5 інші фунгіциди

- гуанідини: додин, іміноктадин, гуазатін;

- антибіотики: касугаміцин, поліоксинс, стрептоміцин, валідаміцин А;

- металоорганічні сполуки: солі фентина;

- сірко-вмісні гетероциклічні сполуки: ізопротіолан, дитіанон;

10 - фосфороорганічні сполуки: едифенфос, фосетіл, фосетіл-алюміній, іпробенфос, піразофос, толклофос-метил, фосфорна кислота та її солі;

- хлороорганічні сполуки: тиофанат-метил, хлороталоніл, дихлофлуанід, толіфлуанід, флусульфамід, фталід, гексахлоробензен, пенцикурон, квінтозен;

- похідні нітрофеніла: бінапакрил, дінокап, дінобутон;

15 - неорганічні активні сполуки: бордоська суміш, ацетат міді, гідроксид міді, оксихлорид міді, основний сульфат міді, сірка;

- інші: спіроксамін, цифлуфенамід, цимоксаніл, метрафенон.

Активні сполуки, що згадані вище, їх приготування та їх дія проти шкідливих грибів, як правило, відомі (див.: <http://www.hclrss.demon.co.uk/index.html>); вони є комерційно доступними.

20 Сполуки, що названі згідно IUPAC, їх одержання та їх фунгіцидна дія також є відомими [див. EP-A 226 917; EP-A 10 28 125; EP-A 10 35 122; EP-A 12 01 648; WO 98/46608; WO 99/24413; WO 03/14103; WO 03/053145; WO 03/066609; WO 04/049804 та WO 07/012598].

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

25

1. Кристалічна форма В 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3',4',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду, яка на діаграмі рентгенівської порошкової дифракції при 25 °С і Cu-K α випромінюванні показує щонайменше 3 з наступних зображень, наведених в 2 θ значеннях: 6,2 \pm 0,2, 9,2 \pm 0,2°, 13,2 \pm 0,2, 14,9 \pm 0,2, 17,7 \pm 0,2, 18,6 \pm 0,2, 23,1 \pm 0,2, 27,6° \pm 0,2, 30,5 \pm 0,2.

30 2. Кристалічна форма В за п. 1, яка відрізняється наявністю характеризуючих смуг поглинання в інфрачервоній спектроскопії перетворення Фур'є на довжинах хвиль 3256 см⁻¹ і 1639 см⁻¹.

3. Кристалічна форма В за п. 1, що становить щонайменше 94 мас. % від загальної кількості 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3',4',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду.

35 4. Кристалічна форма В за п. 1, що становить щонайменше 90 мас. % від загальної кількості 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3',4',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду.

5. Спосіб одержання кристалічної форми В за п. 1, що включає:

40 i) одержання розчину 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3',4',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду в органічному розчиннику, який вибраний з метанолу, етанолу, 2-пропанолу, циклічних ефірів, оцтової кислоти, апротонних розчинників та ароматичних розчинників при від 50 до 130 °С,

ii) охолодження розчину зі швидкістю між 20 °С/годину та 0,1 °С/годину до температури між 70 °С і (-20) °С, та

iii) відділення форми В від маточного розчину.

6. Спосіб одержання кристалічної форми В за п. 1, що включає:

45 i) одержання розчину 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3',4',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміду в органічному розчиннику, який вибраний з метанолу, етанолу, 2-пропанолу, циклічних ефірів, оцтової кислоти, апротонних розчинників та ароматичних розчинників при від 50 до 130 °С,

50 ii) додавання розчинника, що зменшує коефіцієнт розчинності, в розчин на період від 40 хвилин до 2,5 годин,

iii) відділення форми В від маточного розчину.

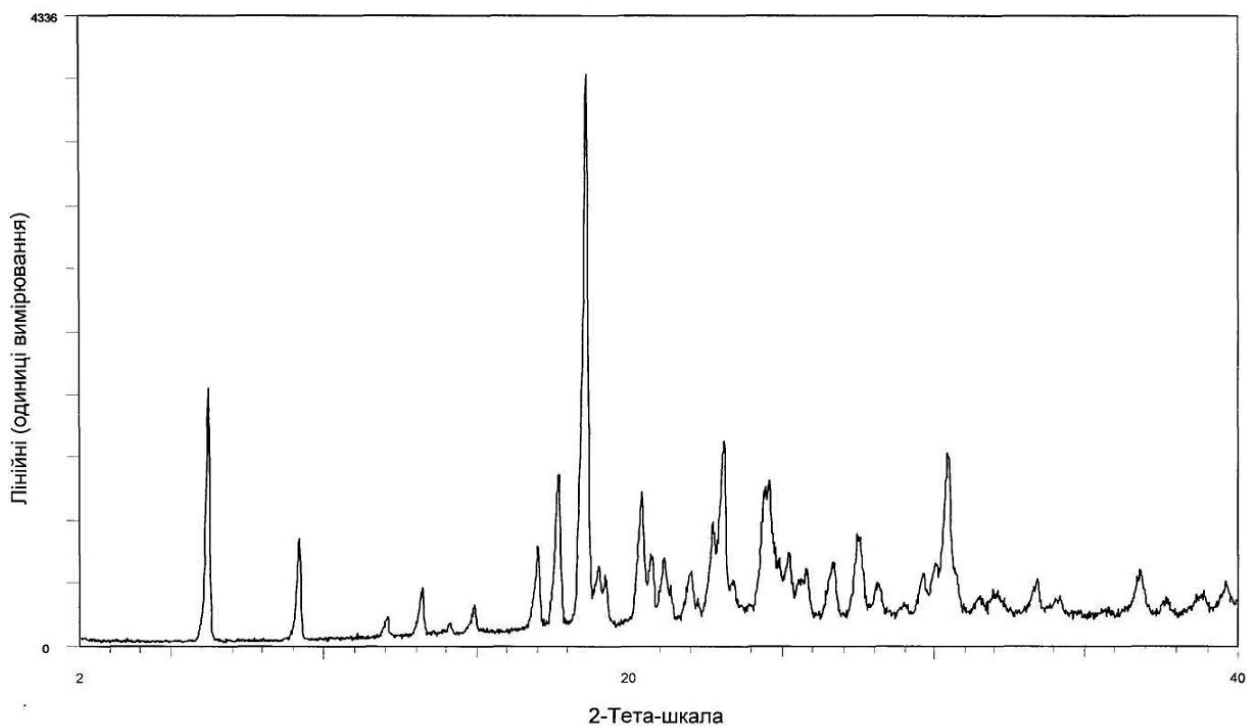
7. Спосіб одержання кристалічної форми В за п. 1, що включає нагрівання аморфного компонента, його кристалічної форми А, суміші аморфної форми з формою А або суміші форми В з аморфною формою або формою А при від 80 °С до 154 °С.

55 8. Агент для захисту рослин, що містить 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3',4',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1Н-піразол-4-карбоксамід, який складається з щонайменше 90 мас. % кристалічної форми В за п. 1, і однієї або більше добавок, які є типовими для одержання композицій агентів для захисту рослин.

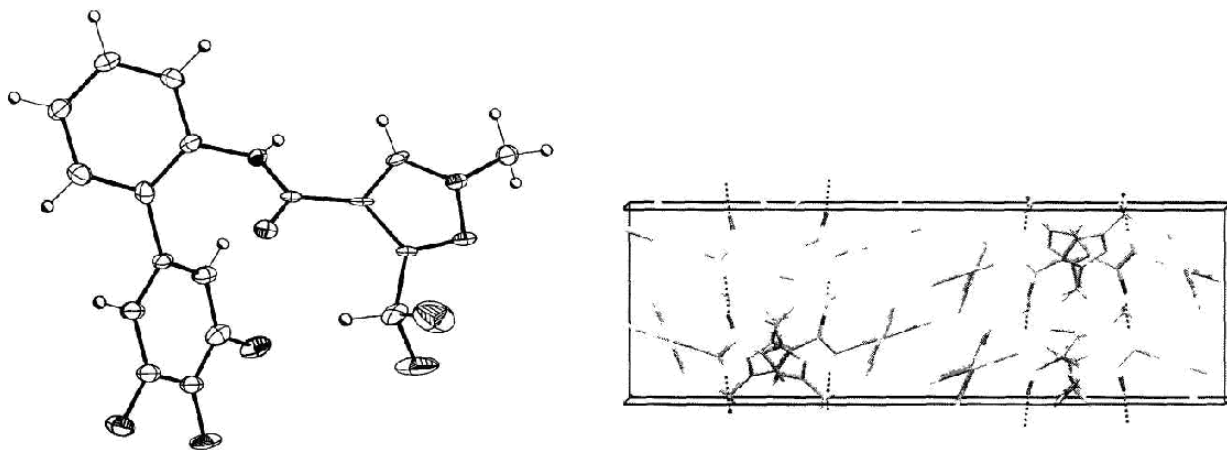
9. Агент для захисту рослин за п. 8 у формі водного концентрату суспензії.

60 10. Агент для захисту рослин за п. 8 у формі безводного концентрату суспензії.

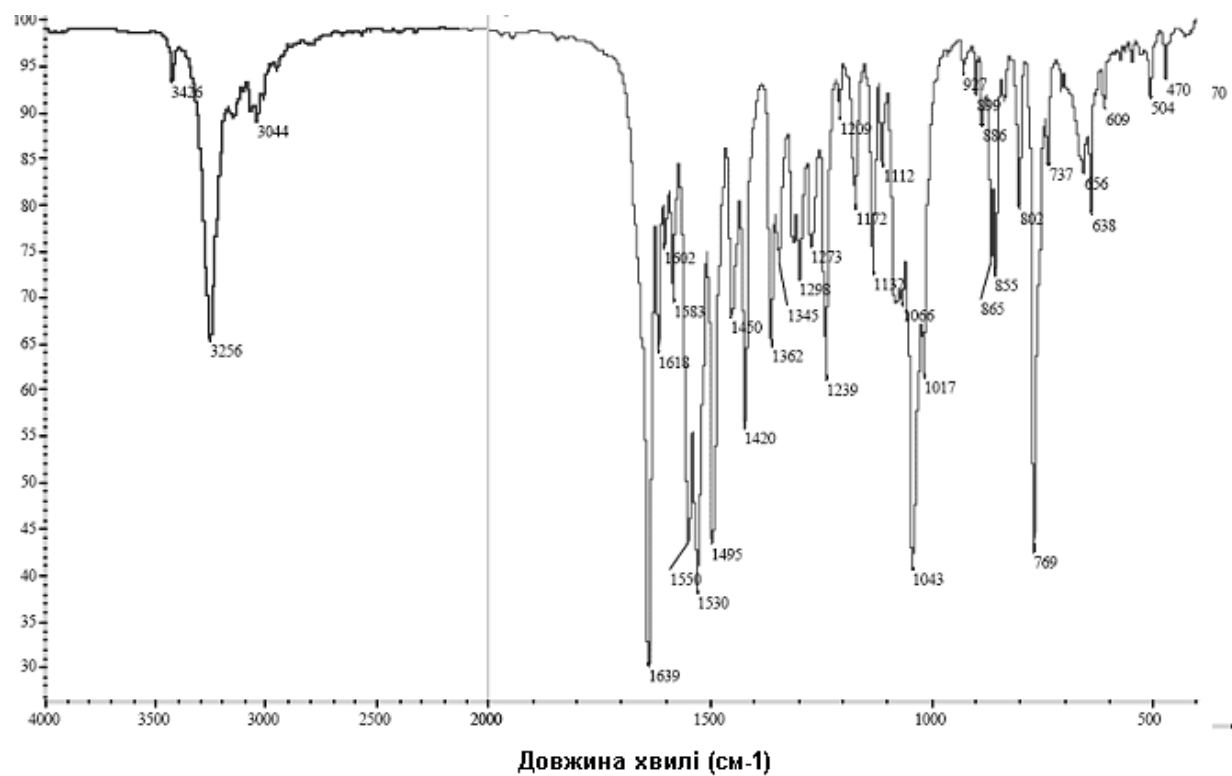
11. Агент для захисту рослин за п. 8 у формі порошку або гранул, що диспергуються у воді.
 12. Спосіб боротьби з небажаним ростом рослини, у якому 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3',4',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксамід, що складається з щонайменше 90 мас. % кристалічної форми В за п. 1, застосовують на рослинах, місці їх поширення й/або на насінні.



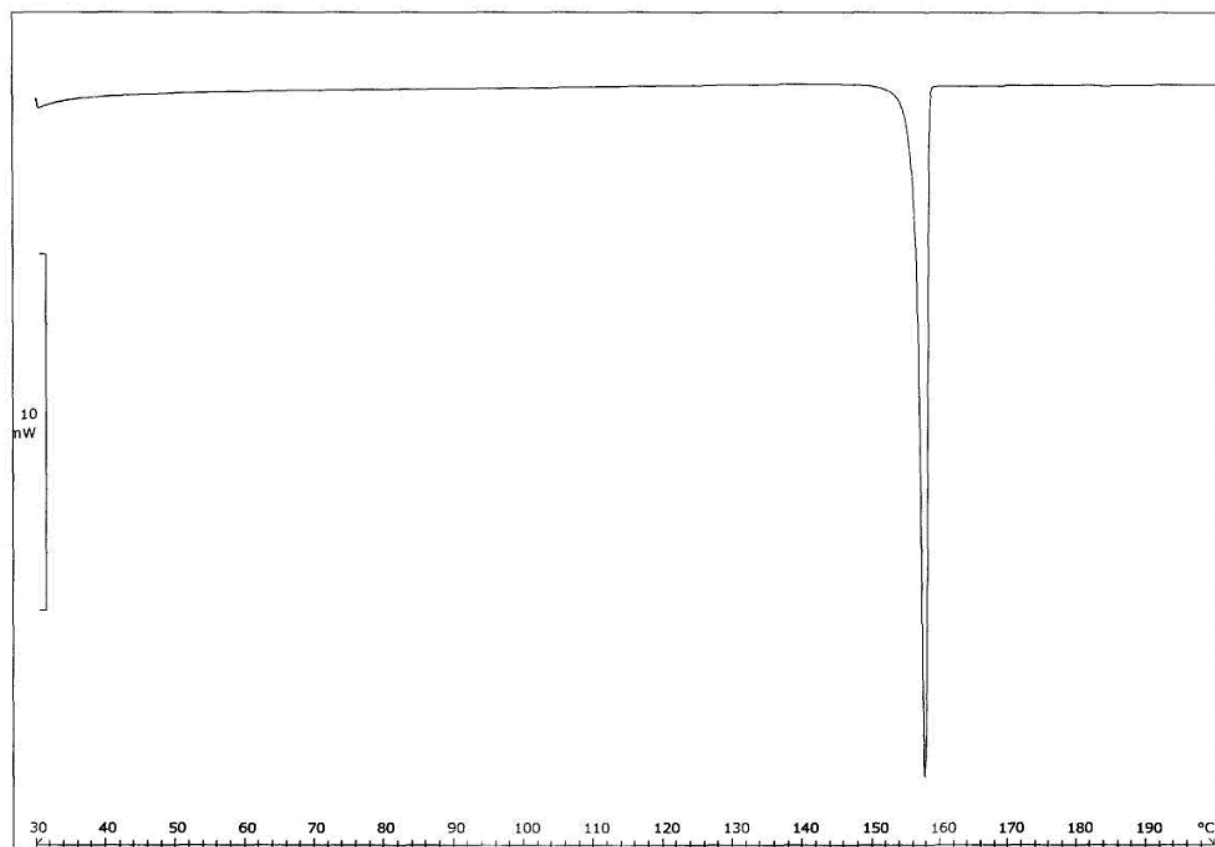
Фіг.1 Рентгенівська порошкова дифрактограма форми В.



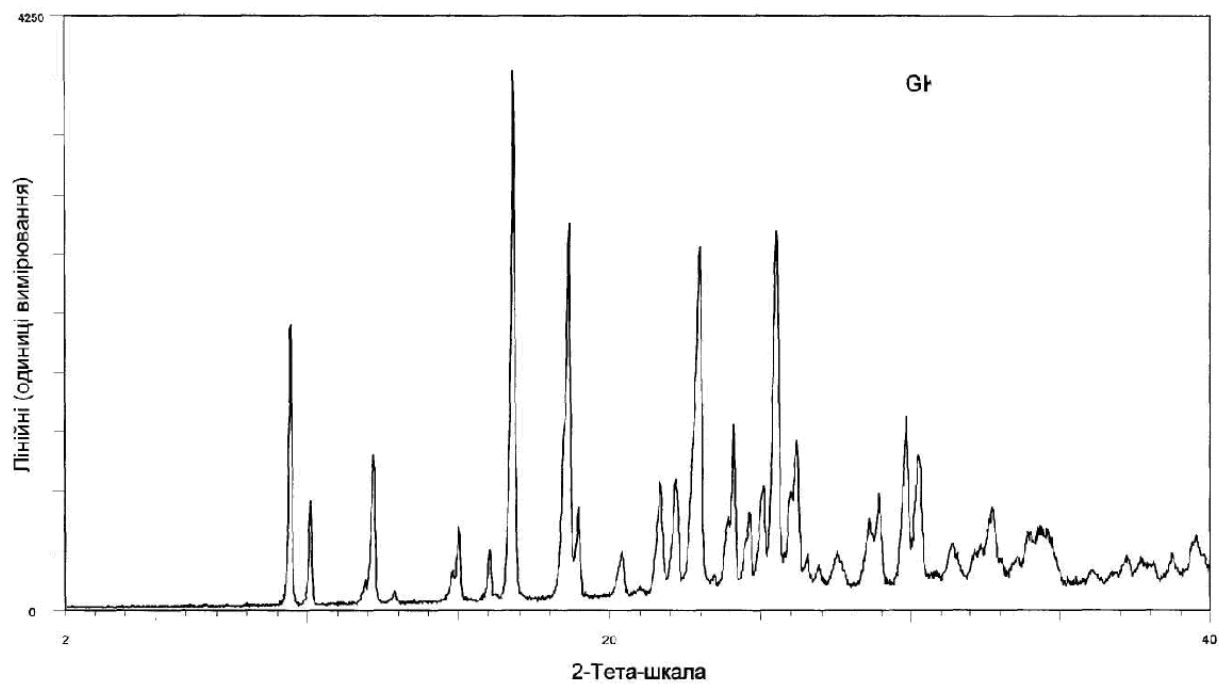
Фіг.2 Монокристалічна структура форми В.



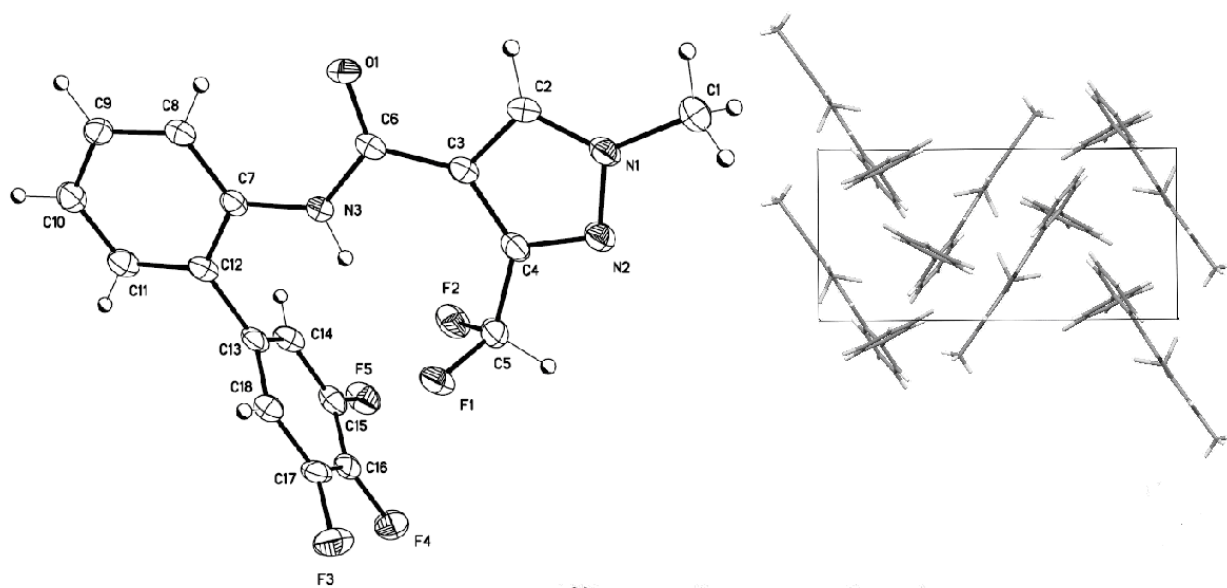
Фіг.3 ІЧ-спектр ФП форми В.



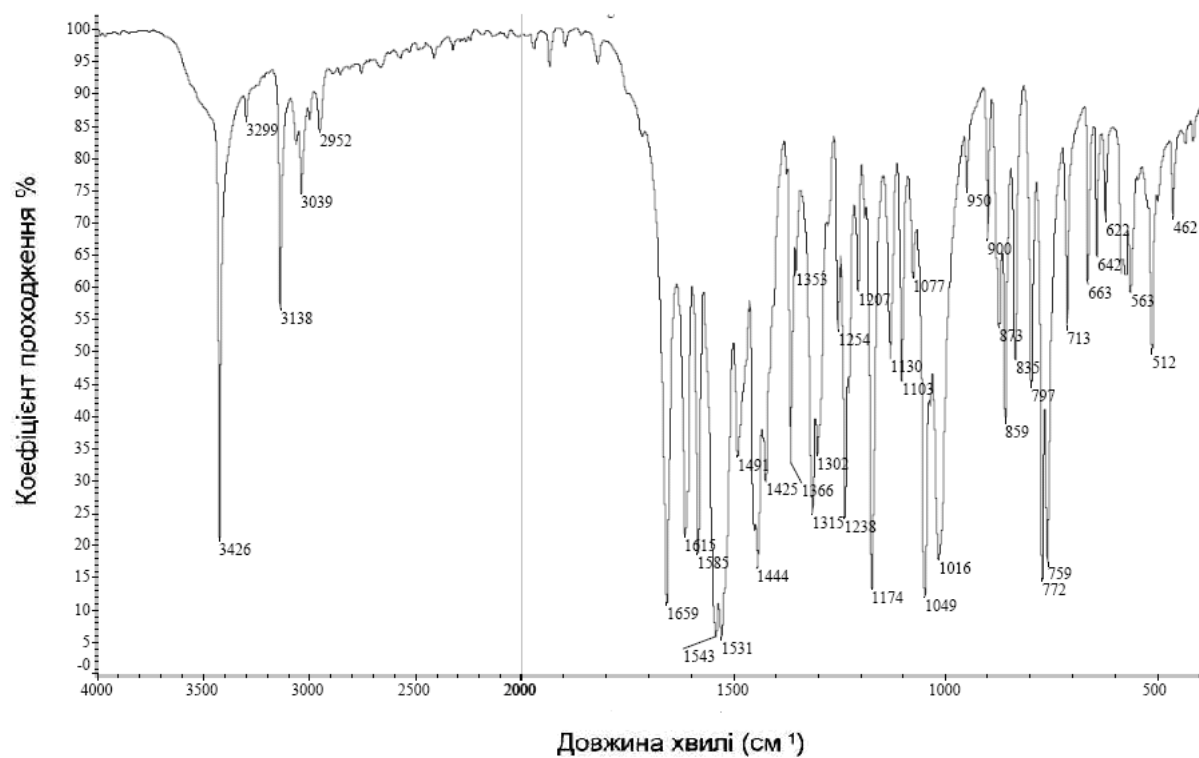
Фіг.4 ДСК форми В.



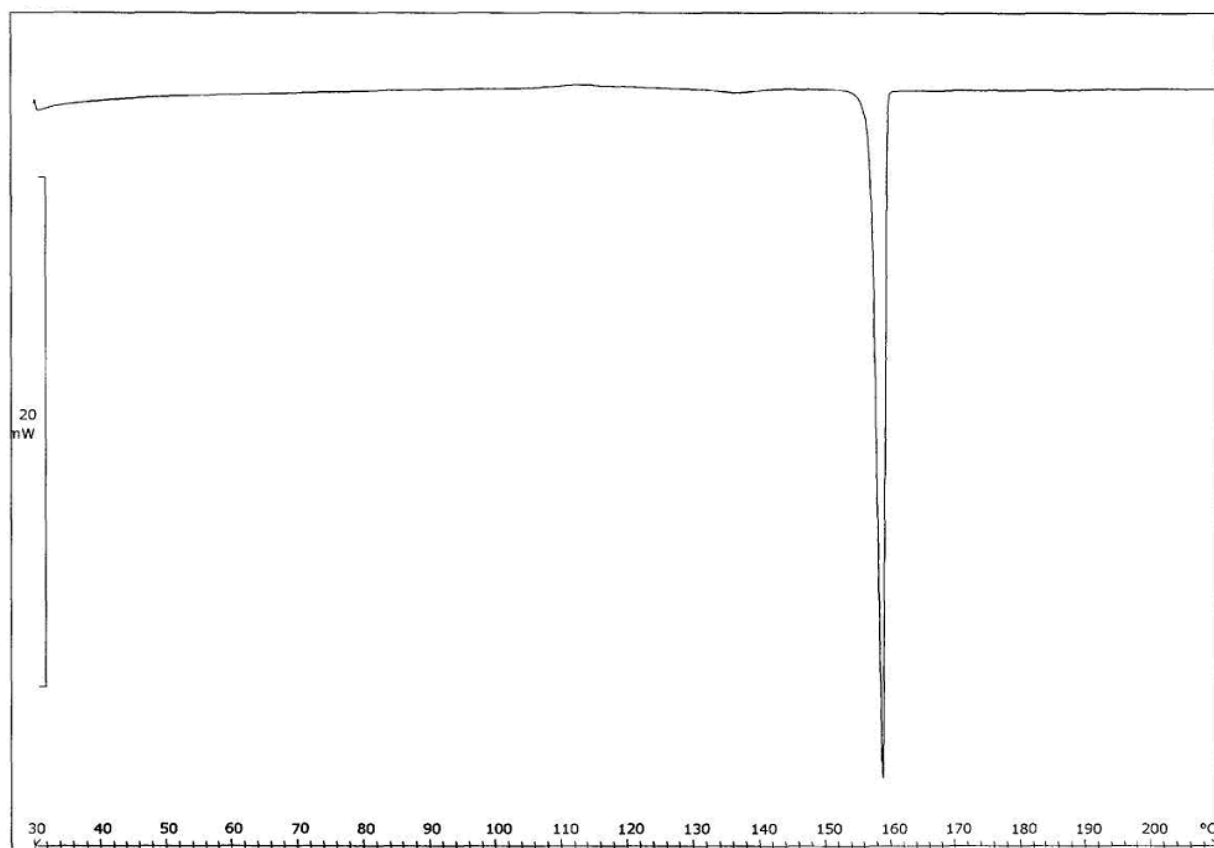
Фіг.5 Рентгенівська порошкова дифрактограма форми А.



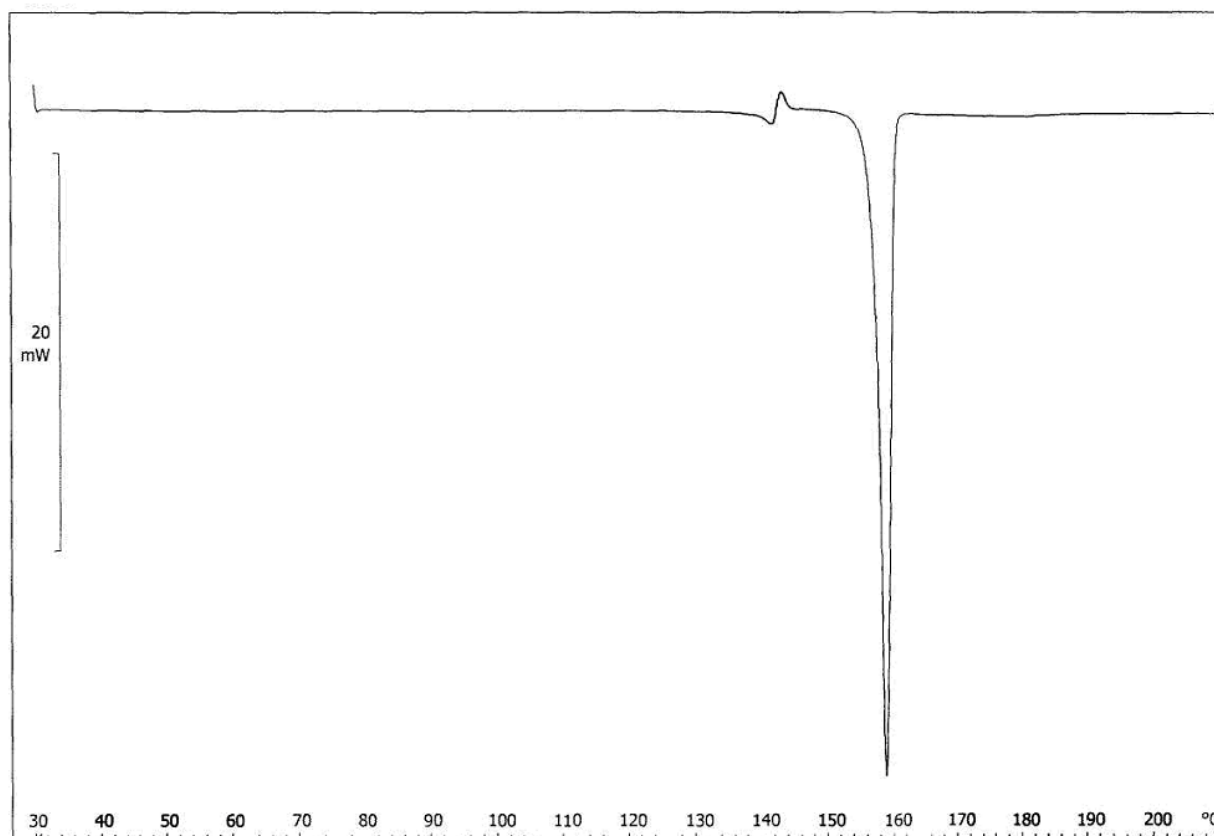
Фіг.6 Монокристалічна структура форми А.



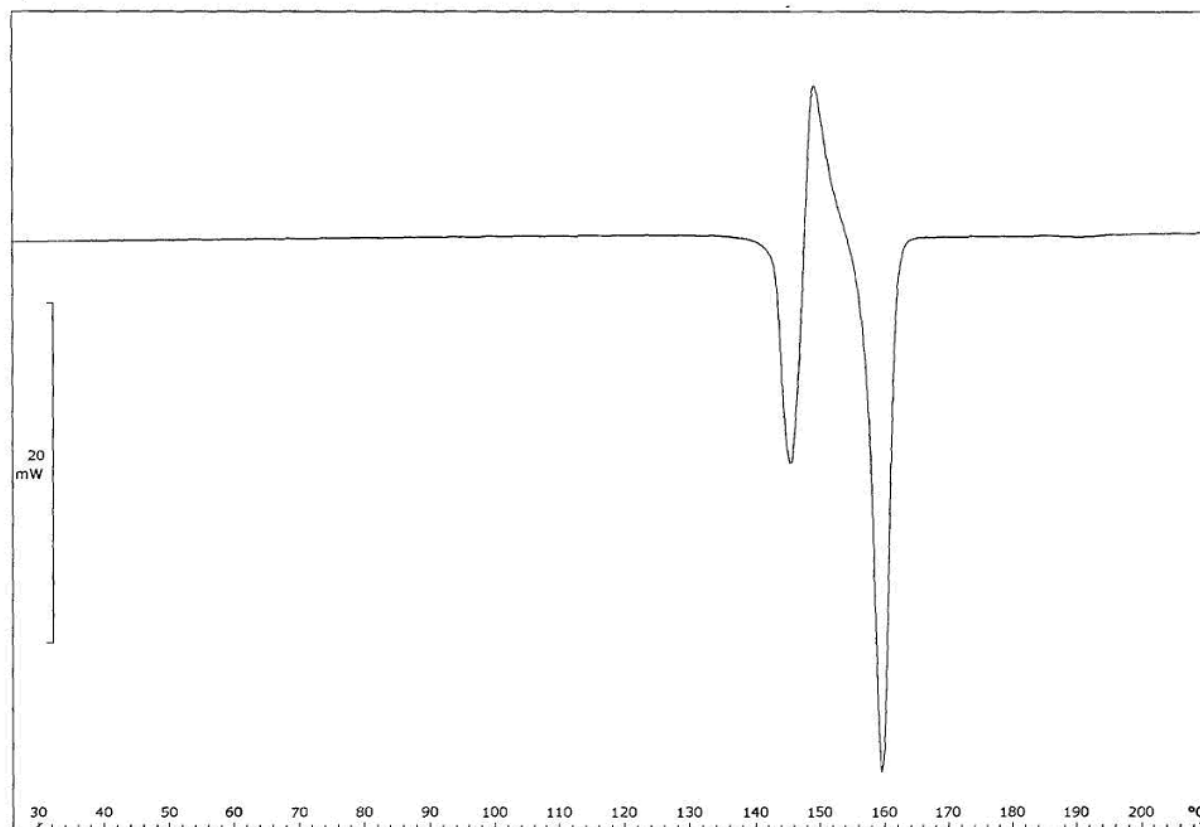
Фіг.7 ІЧ-спектр ФП форми А.



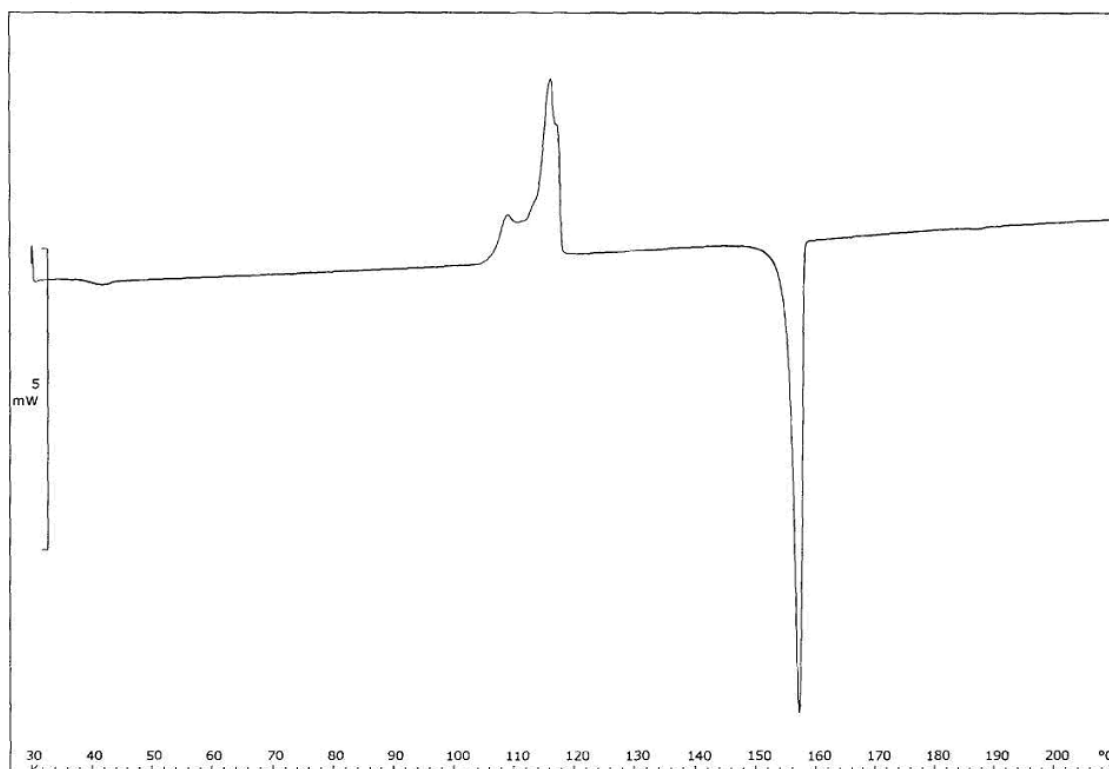
Фіг.8 Крива ДСК форми А зі швидкістю нагрівання 2°C/хв.



Фіг.9 Крива ДСК форми А зі швидкістю нагрівання 5°C/хв.

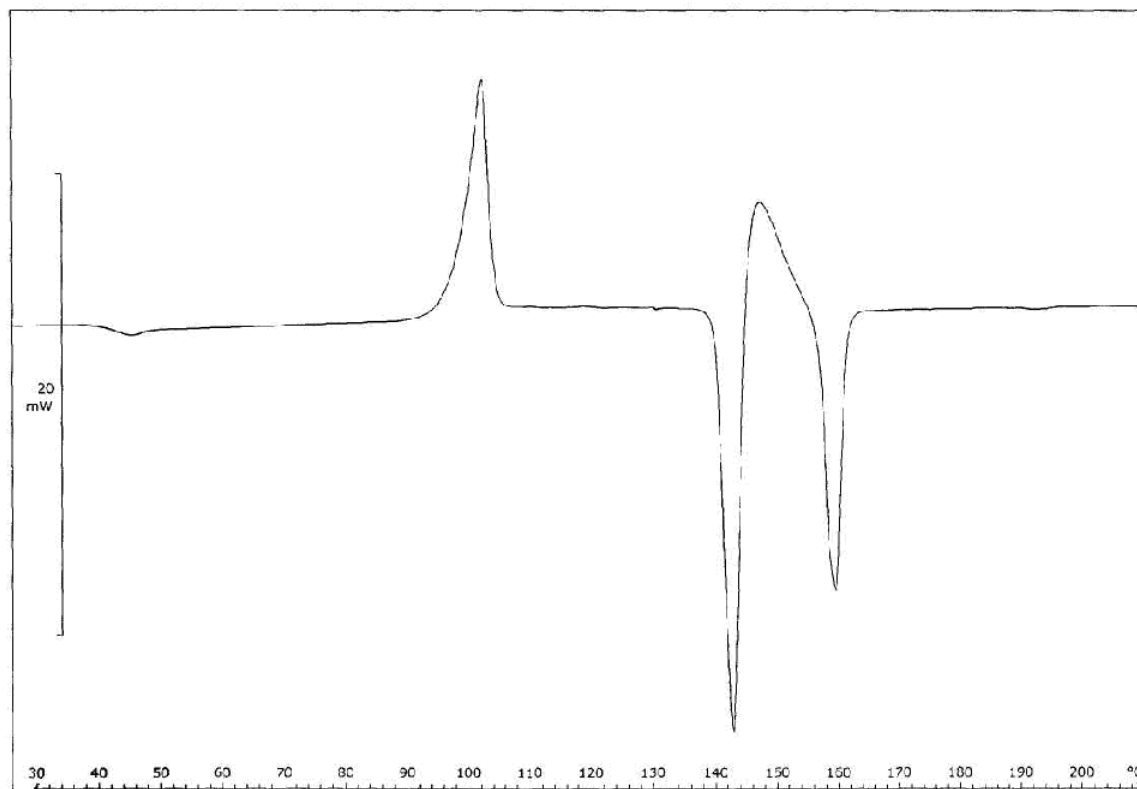


Фіг.10 Крива ДСК форми А зі швидкістю нагрівання 10°C/хв.



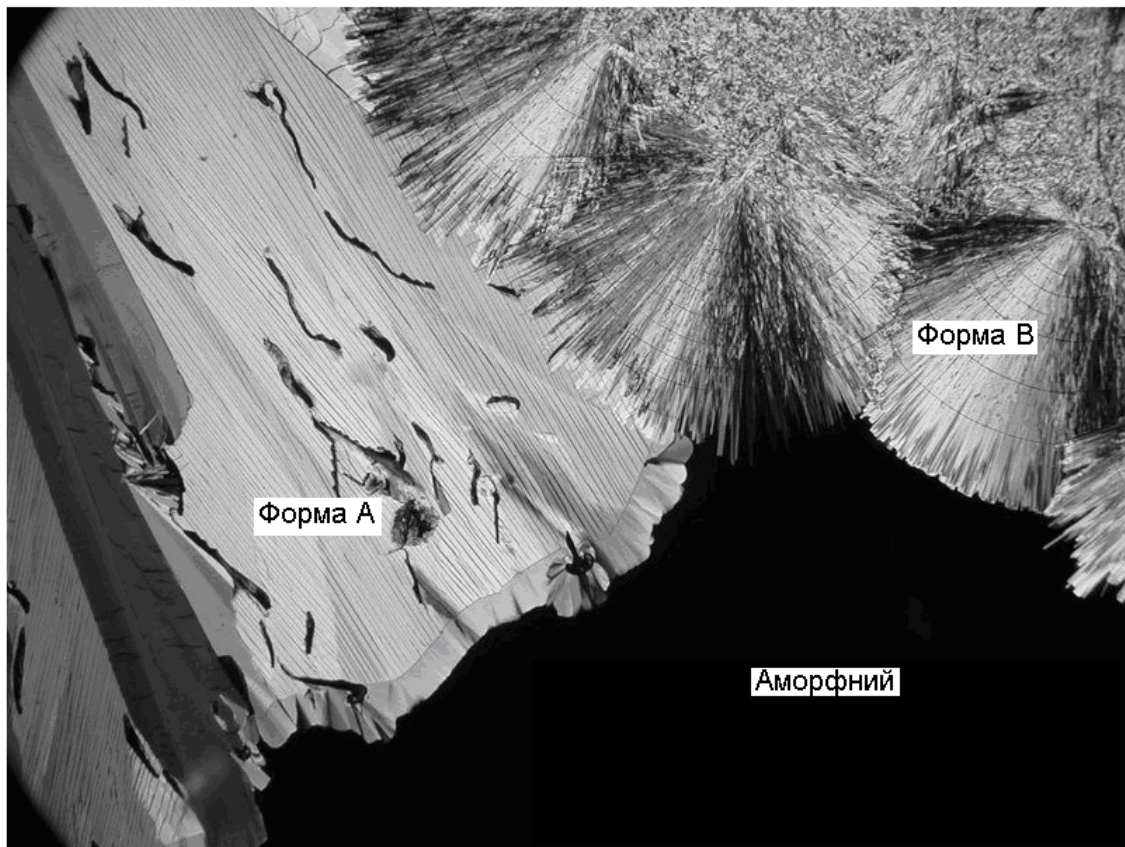
Крива ДСК аморфного 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3',4',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда зі швидкістю нагрівання 2°С/хв.

Фіг.11



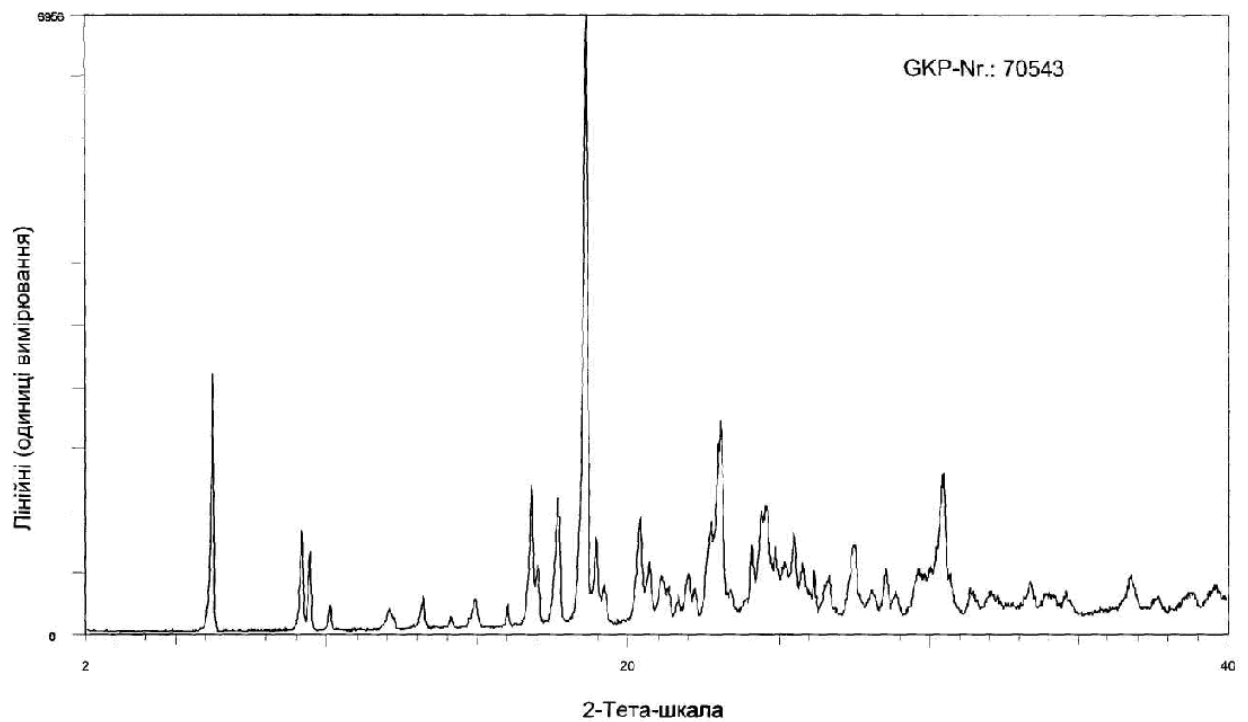
Крива ДСК аморфного 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3',4',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1H-піразол-4-карбоксаміда зі швидкістю нагрівання 10°С/хв.

Фіг.12



Мікроснімок високотемпературного експерименту аморфного 3-(дифторметил)-1-метил-N-(3',4',5'-трифтор[1,1'-біфеніл]-2-іл)-1Н-піразол-4-карбоксаміда.

Фіг.13



Фіг.14 Рентгенівська порошкова дифрактограма суміші форми А і форми В.

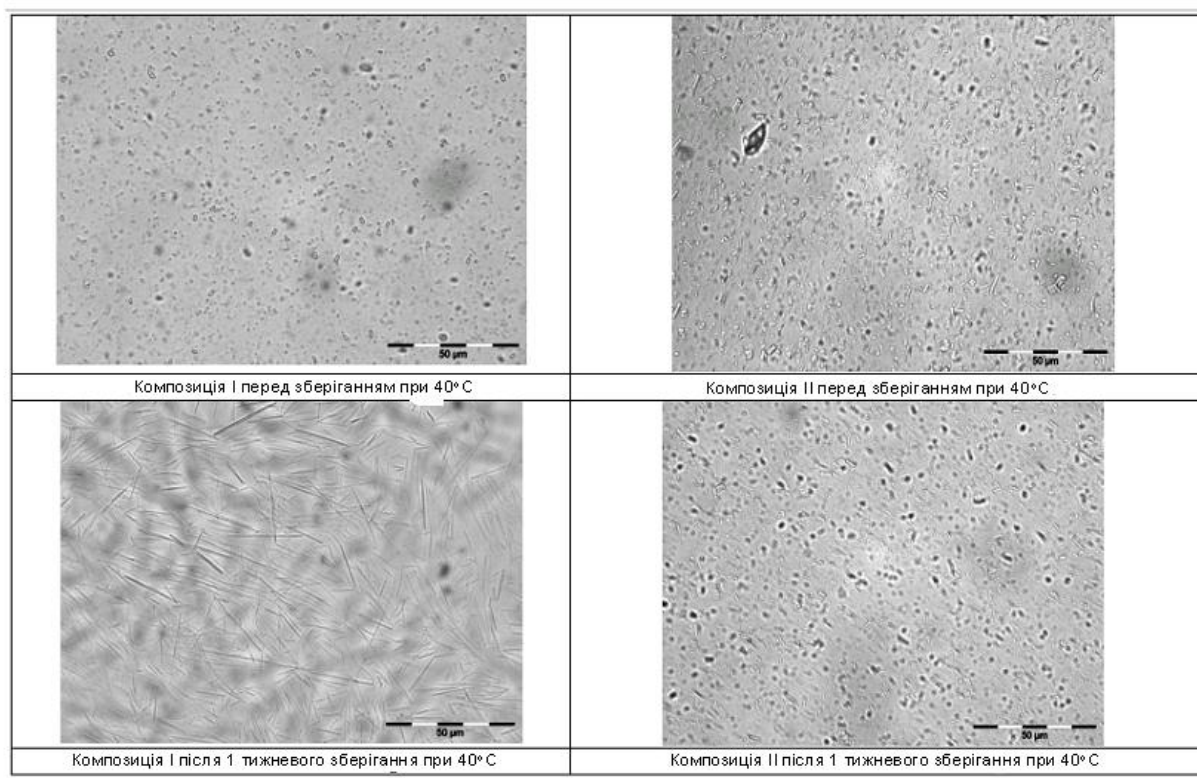


Fig.15 Мікроснімки тестів на стабільність композицій з формою А (композиція I) та формою В (композиція II)

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601