



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96479 (13) C2

(51) МПК

C07D 405/06 (2006.01)

A01N 43/653 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПІВКРИСТАЛ ПРОПІКОНАЗОЛУ, СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ, КОМПОЗИЦІЇ, СПОСІБ ЗАХИСТУ ТА СПОСІБ ПОПЕРЕДЖАННЯ/КОНТРОЛЮВАННЯ ГРИБКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ

1

(21) a200910697
(22) 20.03.2008
(24) 10.11.2011
(86) PCT/GB2008/001019, 20.03.2008
(31) 0705657.5
(32) 23.03.2007
(33) GB
(31) 0705659.1
(32) 23.03.2007
(33) GB
(46) 10.11.2011, Бюл.№ 21, 2011 р.
(72) ДЖОРДЖ НІЛ, GB, ФОРРЕСТ ДЖЕЙМС, GB,
БОННЕТ ПОЛ ЕДВАРД, US, ГАВАН ПОЛІН ТЕРЕ-
ЗА, GB
(73) СІНДЖЕНТА ЛІМІТЕД, GB
(56) GB 1522657 A, 23.08.2007
EP 0300413 A, 25.01.1989
WO 9926473 A, 03.06.1999
WO 9926474 A, 03.06.1999
(57) 1. Співкристал пропіконазолу з 4,4'-
дигідроксибіфенілом.

2

2. Спосіб одержання співкристала за п. 1, який
включає:
а) подрібнення, нагрівання або контактування в
розчині пропіконазолу з співкристалотвірною спо-
лукою в умовах кристалізації, таких, при яких
утворюють тверду фазу;
б) виділення співкристалів, які містять пропікона-
зол і співкристалотвірну сполуку.
3. Протигрибкова композиція, яка містить співкрис-
тал за п. 1.
4. Композиція за п. 3, яка є агрохімічною компози-
цією.
5. Спосіб попередження/контролювання грибкової
інфекції на рослинах, який включає обробку рос-
лини ефективною в протигрибковому відношенні
кількістю сільськогосподарської композиції за п. 4.
6. Агрохімічний склад, який містить композицію за
п. 4, яка являє собою суспензійний концентрат.
7. Спосіб захисту промислового матеріалу від гри-
бкового впливу, який включає обробку промисло-
вого матеріалу композицією за п. 3.

Даний винахід стосується нових співкристалів
пропіконазолу і їх застосування в протигрибкових
композиціях, зокрема в агрохімічних композиціях.

Пропіконазол являє собою фунгіцид триазоль-
ної групи і є інгібітором стероїдного деметилуван-
ня (біосинтез ергостеролу). Він є внутрішньорос-
линним некореневим фунгіцидом із захисною і
лікувальною дією, з транслокацією акропетально в
ксилему. При відмічених нормах внесення пропі-
коназол придушує численні захворювання, які ви-
кликаються, наприклад *Cochliobolus sativus*,
Erysiphe graminis, *Leptosphaeria nodorum*, *Puccinia*
spp., *Pyrenophora teres*, *Pyrenophora tritici-repentis*,
Rhynchosporium secalis і *Septoria spp.* на зернових;
Mycosphaerella musicola і *Mycosphaerella fijiensis*
var. difformis у бананів; *Sclerotinia homoeocarpa*,
Rhizoctonia solani, *Puccinia spp.*, *Erysiphe graminis* у
трав'яного покриву; *Rhizoctonia solani*,
Helminthosporium oryzae і іржею у рису; *Hemileia*
vastatrix у кави; *Cercospora spp.* у земляних горіхів;
Monilinia spp., *Podosphaera spp.*, *Sphaerotheca spp.*
і *Tranzschelia spp.* у кісточкових; і *Helminthosporium*

spp. у кукурудзи. Пропіконазол описаний в «The
Pesticide Manual» [The Pesticide Manual-A World
Compendium; Thirteenth Edition; Editor: C. D. S.
Tomlin; The British Crop Protection Council] під вхід-
ним номером (675).

У залежності від ізомерної композиції пропіко-
назол звичайно являє собою жовтувату, без запа-
ху, в'язку рідину при температурі від -10 до 60°C.
Відомо, що він кристалізується при кімнатній тем-
пературі протягом тривалого періоду часу. Крім
того, через значні температурні коливання, які
можуть мати місце при виготовленні і зберіганні
агрохімічних складів, пропіконазол може зазнавати
циклів плавлення і повторного тверднення, яке
приводить до утворення великих і небажаних час-
тинок. Ці частинки можуть, наприклад засмічувати
розпилювальні форсунки під час застосування
продукту. Крім того, такі явища плавлення і повто-
рного тверднення означають, що продукт важко
підтримувати у вигляді гомогенного складу, і це
може приводити до проблем при перенесенні в
ємності для розведення і забезпечення правильної

(13) C2

(11) 96479

(19) UA

концентрації при розведенні. Таким чином, існує необхідність в нових формах пропіконазолу, у яких відсутні вказані проблеми, і в той же час як і раніше зберігаються їх ефективні протигрибкові властивості.

У зв'язку з цим, даний винахід надає нові співкристалічні форми пропіконазолу з більш високою точкою плавлення, ніж у комерційно доступних варіантів пропіконазолу. Відповідно, температура плавлення співкристалу, визначена за допомогою диференціальної скануючої калориметрії (DSC) за кількості тепла, яка виділилася одноразово, при плавленні, становить вище 50°C і, переважно, від 80 до 140°C. Більш переважно, температура плавлення становить від 100 до 130°C. Найбільш переважно, температура плавлення становить від 125 до 135°C.

Зокрема винахід надає співкристал пропіконазолу з співкристалутворюючою сполукою, яка має щонайменше одну функціональну групу, вибрану з гідроксилу (включно спирт і фенол), кетону, карбонової кислоти, амідну, первинного аміну, вторинного аміну, третинного аміну, sp² аміну, діазо, N-гетероциклічного кільця, піримідину або піридину, або з похідним біфенілу, де щонайменше одне з орто, мета або пара положень одного або обох фенольних кілець незалежно заміщених придатною воднезв'язуючою функціональною групою, вибраної з -OH, -ROH, -C(O)H, -C(O)R', -COOH, -RCOOH, -NH₂, -RNH₂, -NHR', -RNHR', -NR'₂, -RNR'₂, -NHOR', -RNHOR', де R являє собою алкіленову групу або ацильну групу (-C(O)R'-), R' являє собою алкільну групу, і R'' являє собою алкіленову групу.

Придатні співкристалутворюючі сполуки, які містять щонайменше одну гідроксильну функціональну групу, включають, але, не обмежуючись ними, 1-гідрокси-2-нафтоїну кислоту, 7-оксо-DHEA, ацетогідроксамінову кислоту, алопуринол, аскорбінову кислоту, хризен, лимонну кислоту, D-рибозу, галактарову кислоту, геністеїн, геністеїнову кислоту, N-метилглюкамін, глюконову кислоту, глюкозамін, глюкуронову кислоту, гліколеву кислоту, гідрохінон, лактобіонову кислоту, яблучну кислоту, мигдалеву кислоту, памову кислоту, піридоксамін, піридоксин, кверцетин, ресвератрол, 4-аміносаліцилову кислоту, саліцилову кислоту, серин, треонін, TPIС, тірозин, вітамін K5 і ксиліт.

Переважними співкристалутворюючими сполуками, які мають гідроксильні групи, є C₄₋₂₀ алкандіоли, такі як 1,9-нонандіол, і циклічні поліолі, такі як 2,3,5,6-тетрагідроксилбензохінон.

Придатні співкристалутворюючі сполуки, які містять щонайменше одну карбоксильну функціональну групу, включають, але, не обмежуючись ними, 1-гідрокси-2-нафтоїну кислоту, 4-амінобензойну кислоту, оцтову кислоту, адипінову кислоту, аланін, аргинін, аскорбінову кислоту, аспарагін, аспартову кислоту, бензолсульфокислоту, бензойну кислоту, 2-феноксibenзойну кислоту, 2-ацетоксibenзойну кислоту, камфорну кислоту, капрінову кислоту, коричну кислоту, лимонну кислоту, цистеїн, диметилгліцин, мурашину кислоту, фумарову кислоту, галактарову кислоту, гентизінову кислоту, глюконову кислоту, глюкуронову кислоту, глутамінову кислоту, глутамін, глутарову

кислоту, гліцин, гліколеву кислоту, гіпурову кислоту, гістидин, ізолейцин, молочну кислоту, лактобіонову кислоту, лауринову кислоту, лейцин, лізин, малеїнову кислоту, яблучну кислоту, малонову кислоту, мигдалеву кислоту, метіонін, нікотинову кислоту, оротову кислоту, щавлеву кислоту, пальмітинову кислоту, памову кислоту, фенілаланін, пролін, пропіонову кислоту, піроглутамінову кислоту, піразин-2-карбонову кислоту, 4-аміносаліцилову кислоту, саліцилову кислоту, себацинову кислоту, серин, стеаринову кислоту, янтарну кислоту, винну кислоту, тіоціанову кислоту, треонін, трихлороцтову кислоту, трифтороцтову кислоту, тріптофан, тірозин, валін. Переважні співкристалутворюючі сполуки, які мають карбоксильні групи, являють собою C₄₋₂₀ алканові кислоти, не обов'язково заміщені однією-трьома гідроксильними або амініми групами, такими як 15-гідроксипентадеканова кислота.

Придатні співкристалутворюючі сполуки, які містять щонайменше одну аміну функціональну групу, включають, але, не обмежуючись ними, 4-амінобензойну кислоту, 4-амінопіридин, 4-етоксифенілсечовину, ацетогідроксамову кислоту, аденін, аланін, алопуринол, аргинін, аспарагін, аспаргінову кислоту, цикламову кислоту, цистеїн, диметилгліцин, N-метилглутамін, глутамінову кислоту, глутамін, гліцин, гіпурову кислоту, гістидин, імідазол, ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, фенілаланін, піперазин, прокаїн, пралін, піридоксамін, сахарин, серин, треонін, TPIС, триптофан, тірозин, сечовину, вітамін K5. Переважні співкристалутворюючі сполуки, які мають аміногрупи, включають метилгідразінокарбоксилат.

Придатні співкристалутворюючі сполуки, які містять щонайменше одну піридинову групу, включають, але, не обмежуючись ними, 4-амінопіридин, нікотинамід, нікотинову кислоту, піридоксамін і піридоксин. Переважні співкристалутворюючі сполуки, які мають піридинові групи, являють собою піридини, заміщені однією або декількома алкільними групами, гідроксильними групами або амідними групами, такі як 5-гідрокси-2-метилпіридин, 2-гідрокси-6-метилпіридин, нікотинамід і ізонікотинамід.

Придатні співкристалутворюючі сполуки, які містять щонайменше одну піримідинову групу, включають 4-(3H)-піримідинон.

Переважно, воднезв'язуючу функціональну групу на похідному біфенілу вибирають з однієї або декількох з -OH, -ROH, -COOH, -RCOOH, -NH₂, -RNH₂, -NHR' і -RNHR'.

Приклади похідних біфенілу являють собою 4-амінобіфеніл, 2-амінобіфеніл, 4-фенілбензиламін, 2-аміно-4-фенілфенол, 5-феніл-о-анізидин, 3,3'-діамінобензидин, о-діанізидин, біфеніл-4-карбонова кислота, біфеніл-2-карбонова кислота, 4'-метил-2-біфенілкарбонова кислота, 4-біфенілоцетова кислота, 4'-гідрокси-4-біфенілкарбонова кислота, фенбуфен, 2-фенілфенол, 4-фенілфенол, 3-фенілфенол, 2-біфенілметанол, біфеніл-4-метанол, 4,4'-дигідроксибіфеніл, 2,2'-біфенол, 2-фенілгідрохінон, 2-метил-3-біфенілметанол, 1-(4-біфеніліл)-1-етанол і 2,2'-біфенілдиметанол, N,N,N',N'-

тетраметилбензидин, 2-метил-3-біфенілметанол, біфеніл-4-карбоксальдегід, 4-ацетилбіфеніл і 4,4'-діацетилбіфеніл.

Найбільш переважно, похідне біфенілу являє собою 4,4'-дигідроксибіфеніл або 4,4'-дигідроксициклогексилідинбісфенол.

У контексті даного винаходу «алкіл» означає нерозгалужений насичений одновалентний вуглеводневий радикал одного-шести атомів вуглецю або розгалужений насичений одновалентний вуглеводневий радикал трьох-шести атомів вуглецю, і «алкілен» означає нерозгалужений насичений двовалентний вуглеводневий радикал одного-шести атомів вуглецю або розгалужений насичений двовалентний вуглеводневий радикал трьох-шести атомів вуглецю. Придатні алкільні групи являють собою, наприклад метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил і т.п. Відповідно, алкіленові групи являють собою, наприклад метилен, етилен, пропілен, 2-метилпропілен і т.п.

Переважна група співкристалутворюючих сполук включає 1,9-нонандіол, 2,3,5,6-тетрагідроксибензохінон, 15-гідроксипентадеканову кислоту, 5-гідрокси-2-метилпіридин, 2-гідрокси-6-метилпіридин, нікотинамід, ізонікотинамід, 4-(3Н)-піримідинон, метилгідразинокарбоксилат, 4,4'-дигідроксибіфеніл або 4,4'-дигідроксициклогексилідинбісфенол, і з них, зокрема переважними є 2,3,5,6-тетрагідроксибензохінон, 5-гідрокси-2-метилпіридин, нікотинамід, ізонікотинамід, 4,4'-дигідроксибіфеніл і 4,4'-дигідроксициклогексилідинбісфенол.

Співкристалічну форму пропіконазолу і співкристалутворюючої сполуки можна охарактеризувати за морфологією кристалів або за вибраними піками порошкової дифракційної рентгенограми, вираженої в термінах 2Тета кутів.

У одному варіанті здійснення винаходу надана співкристалічна форма пропіконазолу і 4,4'-дигідроксибіфенілу, яка характеризується порошковою дифракційною рентгенограмою, вираженою в термінах 2Тета кутів, де порошкова дифракційна рентгенограма містить значення 2Тета кутів, перерахованих в таблиці 1. Таблиця 1 демонструє значення 2Тета, міжплощинні відстані d і відносну інтенсивність положень вибраних піків порошковою дифракційною рентгенограмою співкристалу пропіконазолу-4,4'-дигідроксибіфенілу.

Таблиця 1

2θ (°)	d міжплощинна відстань (Å)	Відносна інтенсивність
7,689	11,488	100,0
11,513	7,680	85,8
16,964	5,222	60,5
18,618	4,762	66,9
19,178	4,624	62,3
21,008	4,225	60,5
21,357	4,157	60,9
21,923	4,051	83,2
22,415	3,963	69,5

23,566	3,772	69,2
26,254	3,392	66,5
26,958	3,305	63,6

Як не дивно, було виявлено, що коли пропіконазолу і співкристалутворюючій сполуці представляється можливість утворювати співкристали, утворені співкристали приводять до поліпшення властивостей пропіконазолу в порівнянні з пропіконазолом у вільному вигляді. Зокрема співкристали виявляють, по суті, більш високі температури плавлення, ніж пропіконазол сам по собі: наприклад результати диференціальної скануючої калориметрії для співкристалів пропіконазолу і 4,4'-дигідроксибіфенілу показували, що співкристали мають єдиний ендотерм плавлення при температурі від 126 до 130°C, по суті вищу, ніж температура, яка спостерігається, тільки для одного пропіконазолу. Таке збільшення температури плавлення важливе, оскільки співкристали мають переваги при виготовленні, складанні і зберіганні. Зокрема такий новий твердий стан пропіконазолу, який має температуру плавлення вищу температурного діапазону, в нормі, який асоціюється, зі способом обробки і зберігання, не буде зазнавати явищ плавлення і повторної кристалізації при його складанні і не буде зазнавати явищ повторної кристалізації при зберіганні у вигляді як матеріалу технічної якості, так і складеного матеріалу, таким чином, технічний матеріал і склад зберігають свою однорідність. Крім того, збільшена температура плавлення дасть можливість розробляти нові види твердих складів, таких як суспензійні концентрації, суспензії і вологі грануляції, і приведе до можливих переваг при очищенні (завдяки можливості виділення твердої фази замість рідкої), а також поліпшення технологічних властивостей (наприклад зменшенню токсичності). Нарешті, суміші такої нової твердої фази пропіконазолу з іншими активними інгредієнтами повинні показати поліпшену стабільність, оскільки потенційне зниження температури плавлення іншими активними інгредієнтами не буде являтися значущим.

Як використовується в даному описі, «співкристал» означає кристалічний матеріал, який містить два або більше унікальних компонентів в стехіометричному співвідношенні, кожний з яких має особливі фізичні характеристики, такі як структура, температура плавлення і теплота плавлення. Співкристал можна сформувати за допомогою декількох видів молекулярного пізнання, включно водневі зв'язки, ІІ(рі)-укладання, комплексоутворення типу гість-господар і ван-дер-ваальсовські взаємодії. З перерахованих взаємодій утворення водневих зв'язків є основною взаємодією при формуванні співкристалу, відповідно до чого нековалентний зв'язок утвориться між донорним водневим зв'язком однієї частини і акцепторним водневим зв'язком іншої. Переважно, співкристали даного винаходу являють собою співкристали, у яких водневе зв'язування утвориться між співкристалутворюючою сполукою і пропіконазолом.

Потрібно зазначити, що водневе зв'язування може приводити до декількох різних міжмолекулярних ансамблів і, по суті, співкристали даного ви-

находу можуть існувати в одній або декількох полімерних формах. Поліморфний співкристал може містити будь-яке співвідношення активного інгредієнта до співутворювача, однак, як правило, воно повинне бути в діапазоні від 3:1 до 1:3. Оскільки пропіконазол виявляє ізомеризм, поліморфна форма також може містити різне ізомерне співвідношення. Таке також буде у випадку, коли співкристалутворююча сполука виявляє ізомеризм. Кожну поліморфну форму можна визначити за допомогою однієї або декількох твердофазних аналітичних методик, включно рентгеноструктурний аналіз, порошкову рентгенодифракцію, диференціальну скануючу калориметрію, спектроскопію романовського розсіяння або інфрачервону спектроскопію.

Як використовується в даному описі, термін «пропіконазол» стосується (\pm) -1-[2-(2,4-дихлорфеніл)-4-пропіл-1,3-діоксолан-2-ілметил]-1H-1,2,4-триазолу, його чотирьох стереоізомерів (2R, 4S; 2S, 4R; 2R, 4R; 2S, 4S), їх діастереомерних пар і сумішей діастереомерних пар. Зокрема «пропіконазол» стосується комерційно доступного технічного матеріалу пропіконазолу.

Придатним співвідношенням пропіконазолу до співкристалутворюючої сполуки в співкристалі є діапазон від 3:1 до 1:3. Більш придатним співвідношенням пропіконазолу до співкристалутворюючої сполуки в співкристалі є діапазон від 2:1 до 1:1. Найбільш придатне співвідношення пропіконазолу до співкристалутворюючої сполуки в співкристалі становить приблизно 2:1.

Співкристали, даного винаходу утворюються шляхом контактування пропіконазолу з співкристалутворюючою сполукою. Це можна здійснити шляхом (i) подрібнення двох твердих речовин разом, (ii) плавлення одного або обох компонентів і надання їм можливості повторної кристалізації, (iii) надання розчинності пропіконазолу і додання співкристалутворюючої сполуки або (iv) надання розчинності співкристалутворюючій сполуці і додання пропіконазолу. Також можна розчиняти пропіконазол в співкристалутворюючій сполуці і навпаки. Кристалізацію потім проводять у відповідних умовах. Наприклад для кристалізації може бути необхідна зміна властивостей розчинів, таких як рН або температура, і може бути потрібне концентрування розчину, звичайно шляхом видалення розчинника і, як правило, шляхом сушіння розчину. Видалення розчинника приводить до збільшення концентрації пропіконазолу згодом, щоб сприяти кристалізації. Як тільки утвориться тверда фаза, яка включає будь-які кристали, її можна проаналізувати, як описано в даному описі.

Відповідно, даний винахід надає спосіб одержання співкристалів пропіконазолу і співкристалутворюючої сполуки, яка включає

(а) подрібнення, нагрівання або контактування в розчині пропіконазолу з співкристалутворюючою сполукою, в умовах кристалізації, для утворення твердої фази;

(б) виділення співкристалів, які містять пропіконазол і співкристалутворюючу сполуку.

Співкристалутворююча сполука для використання в способі даного винаходу являє собою сполуку, як описано вище. У одному варіанті здійс-

нення способу похідне біфенілу являє собою 1,9-нонандіол, 2,3,5,6-тетрагідроксibenзохінон, 15-гідроксипентадеканову кислоту, 5-гідрокси-2-метилпіридин, 2-гідрокси-2-метилпіридин, нікотинамід, ізонікотинамід, 4-(3H)-піримідинон, метилгідразинокарбоксилат, 4,4'-дигідроксибіфеніл або 4,4'-дигідроксициклогексилідинбісфенол.

Аналіз твердої фази на наявність співкристалів пропіконазолу і співкристалутворюючої сполуки можна провести за допомогою загальноприйнятих способів, відомих в даній галузі. Наприклад зручно і рутинно використовувати методи порошкової рентгенодифракції для оцінки наявності співкристалів. Це можна здійснити шляхом порівняння спектра пропіконазолу, співкристалутворюючої сполуки і передбачуваних співкристалів, щоб встановити, чи дійсно утворилися співкристали або ні. Інші використовувані методи для подібної мети, включають диференціальну скануючу калориметрію (DSC), термогравіметричний аналіз (TGA) і романовську спектроскопію. Рентгеноструктурний аналіз є особливо ефективним при ідентифікації структур співкристалів.

Співкристали даного винаходу можна без великих зусиль включати в протигрибкові композиції (включно агрохімічні композиції і композиції для використання при захисті виробничих матеріалів) за допомогою загальноприйнятих засобів. Відповідно, винахід також надає протигрибкову композицію, яка містить співкристал пропіконазолу і співкристалутворюючої сполуки, де співкристалутворююча сполука являє собою сполуку, як описано вище. У наступному варіанті здійснення протигрибкова композиція є агрохімічною композицією.

Агрохімічні композиції, які містять співкристали даного винаходу можна використовувати для контролю патогенних грибків ряду видів рослин. Відповідно, винахід також надає спосіб попередження/контролювання грибкової інфекції рослин або посадочного матеріалу рослин, що включає обробку рослини або посадочного матеріалу рослини ефективною в протигрибковому відношенні кількістю сільськогосподарської композиції даного винаходу. Під «посадочним матеріалом рослин» маються на увазі насіння всіх видів (плоди, бульби, цибулини, зерна і т.д.), пагони, живці і т.п.

Зокрема агрохімічні композиції даного винаходу можна застосовувати для контролю, наприклад *Cochliobolus sativus*, *Erysiphe graminis*, *Leptosphaeria nodorum*, *Puccinia* spp., *Pyrenophora teres*, *Pyrenophora tritici-repentis*, *Rhynchosporium secalis*, *Septoria* spp, *Mycosphaerella musicola*, *Mycosphaerella fijiensis* var. *difformis*, *Sclerotinia homoeocarpa*, *Rhizoctonia solani*, *Puccinia* spp., *Erysiphe graminis*, *Rhizoctonia solani*, *Helminthosporium oryzae*, іржі, *Hemileia vastatrix*, *Cercospora* spp., *Monilinia* spp., *Podosphaera* spp., *Sphaerotheca* spp., *Tranzschelia* spp. і *Helminthosporium* spp.

Агрохімічні композиції даного винаходу підходять для контролювання вказаного захворювання у ряду рослин і їх посадочного матеріалу, включно, але, не обмежуючись ними, наступні намічені сільськогосподарські культури: зернові (пшеницю,

ячмінь, жито, овес, кукурудзу (включно польову кукурудзу, кукурудзу, яка лопається і цукрову кукурудзу), рис, сорго і родинні культури); буряк (цукровий буряк і кормовий буряк); бобові рослини (квасолю, сочевицю, горох, соєві боби); олійні культури (рапс, гірчицю, соняшник); огіркові рослини (кабачки, огірки, дині); волокнисті рослини (бавовник, льон, коноплі, джут); овочеві (шпинат, салат, спаржу, капусту, моркву, баклажани, цибулі, перець, томати, картоплю, стручковий перець, окру); плантаційні культури (банани, плодові дерева, каучукові дерева, лісорозсадники), декоративні рослини (квіти, чагарники, широколистові дерева і вічнозелені рослини, такі як хвойні); а також інші рослини, такі як в'юнкі або повзучі рослини, ягідні чагарники (такі як чорниця), ягідна лоза, журавлина, м'ята перечна, ревінь, м'ята, цукрова тростина і газоні трави, включно, але, не обмежуючись ними, газоні трави для прохолодного клімату (наприклад тонконіг (*Poa L.*), такі як тонконіг луговий (*Poa pratensis L.*), тонконіг звичайний (*Poa trivialis L.*), тонконіг сплюснений (*Poa compressa L.*) і тонконіг однолітній (*Poa annua L.*); мітлиця (*Agrostis L.*), такі як мітлиця болотяна (*Agrostis palustris Huds.*), мітлиця колоніальна (*Agrostis tenuis Sibth.*), мітлиця оксамитова (*Agrostis canina L.*) і мітлиця біла (*Agrostis alba L.*); вівсяниця (*Festuca L.*), такі як вівсяниця висока (*Festuca amandinacea Schreb.*), вівсяниця лугова (*Festuca elatior L.*) і вівсяниця витончені, такі як вівсяниця повзуча червона (*Festuca rubra L.*), вівсяниця жувальна (*Festuca rubra var. commutata Gaud.*), вівсяниця овеча (*Festuca ovina L.*) і вівсяниця жорстка (*Festuca longifolia*); і пажитниця (*Lolium L.*), такі як райграс пасовищний (*Lolium perenne L.*) і райграс однолітній (італійський) (*Lolium multiflorum Lam.*) і газоні трави для теплого клімату (наприклад бермудський газон (*Cynodon L. C. Rich*), включно гібридний і звичайний бермудський газон; газоні трави *Zoysia* (*Zoysia Willd.*), траву Св. Августина (*Stenotaphrum secundatum* (Walt.) Kuntze); і еремохлою змієхвосту (*Eremochloa ophiuroides* (Munro.) Hack.)).

Крім того, під «сільськогосподарськими культурами» мається на увазі включення таких сільськогосподарських культур, які були створені стійкими до комах-шкідників і пестицидів, включно гербіциди або класи гербіцидів, внаслідок загальноприйнятих способів розведення або генної інженерії. Стійкість, наприклад до гербіцидів означає знижену чутливість до пошкодження, яке викликається, конкретним гербіцидом, в порівнянні із загальноприйнятими сортами сільськогосподарських культур. Сільськогосподарські культури можна модифікувати або піддати селекції за стійкістю, наприклад до інгібіторів HPPD, таких як мезотріон, або інгібіторів EPSPS, таких як гліфосат. Інтенсивність, з якою застосовують агрохімічну композицію даного винаходу залежить від конкретного типу контрольованого грибка, міри необхідного контролю і термінів і способу застосування. Як правило, композиції даного винаходу можна застосовувати при нормі внесення від 0,005 кілограмів/ектара (кг/га) до 5,0 кг/га, в залежності від загальної кількості активного пропіконазолу в композиції. Норма внесення від 0,1 кг/га до 3,0 кг/га є переважною, і

норма внесення від 0,2 кг/га до 1,0 кг/га є особливо переважною.

Агрохімічні композиції, які містять співкристали даного винаходу, практично застосовують у вигляді складу, який містить різні ад'юванти і носії, відомі або використовувані в промисловості. Тому вони можуть бути складені у вигляді гранул, порошоків які змочуються, концентратів, які емульгуються, суспензійних концентратів, порошоків або присипок, сипучих речовин, розчинів, суспензій або емульсій, або суспензій, або у вигляді форм з контрольованим вивільненням таких як мікрокапсули. Відповідно, агрохімічну композицію даного винаходу можна скласти у вигляді суспензійного концентрату, суспензії або вологих гранул. Такі складі більш детально описані нижче і можуть містити від близько 0,5% до близько 95% або більше по масі активного інгредієнта у вигляді співкристалу. Оптимальна кількість залежить від складу використовуваного обладнання і природи контрольованих патогенних грибків рослин.

Змочувані порошки бувають в формі мілкоподрібнених частинок, які розходяться у воді або інших рідких носіях. Частинки містять активний інгредієнт, утримуваний в твердій речовині. Конкретні тверді речовини включають фулерову землю, каолінові глини, кремнезем і легко намокаючі органічні або неорганічні тверді речовини. Змочувані порошки, як правило, містять від близько 5% до близько 95% активного інгредієнта плюс невелика кількість змочувальної, диспергуючої або емульгуючої речовини.

Емульгуювальні концентрати являють собою гомогенні рідкі композиції, дисперговані у воді або іншій рідині, і можуть повністю складатися з активної сполуки з рідкою або твердою емульгуючою речовиною, або може також включати рідкий носій, такий як ксилол, важкі ароматичні нафти, ізофорон і інші нелеткі органічні розчинники. При використанні такі концентрати розводять у воді або іншій рідині і звичайно застосовують шляхом розпилення над оброблюваною ділянкою. Кількість активного інгредієнта в концентраті може знаходитися в діапазоні від близько 0,5% до близько 95%.

Суспензійні концентрати являють собою водні складі, в яких мілкоподрібнені тверді частинки активної сполуки стабільно суспендовані. Такі складі містять речовини, оберігаючи від осадження, і диспергуючі речовини і можуть додатково містити зволожуючу речовину для збільшення активності, а також піногасник і інгібітор зростання кристалів. При використанні і акі концентрати розводять у воді і звичайно застосовують шляхом розбризкування над оброблюваною областю. Кількість активного інгредієнта в концентраті може знаходитися в діапазоні від близько 0,5% до близько 95%.

Гранульовані складі включають як екструдати, так і відносно великі частинки і звичайно використовуються без розведення на ділянці, де потрібне контролювання патогенних грибків рослин. Приклади носіїв для гранульованих складів включають пісок, фулерову землю, атапульгітову глину, бентонітові глини, монтморилонітову глину, вермікуліт, перліт, карбонат кальцію, целлу, пемзу, пі-

рофіліт, каолін, доломіт, гіпс, деревне борошно, серцевини земляних кукурудзяних качанів, лушпиння земляного арахісу, цукру, хлориду натрію, сульфат натрію, силікат натрію, борат натрію, оксид магнію, слюду, оксид заліза, оксид цинку, оксид титану, оксид сурми, кріоліт, гіпс, діатомитову землю, сульфат кальцію і інші органічні або неорганічні матеріали, які абсорбують або які можуть бути покриті активною сполукою. Як правило, гранульовані склади містять від близько 5% до близько 25% активних інгредієнтів, які можуть включати поверхово-активні речовини, такі як важкі ароматичні нафти, гас і інші нафтові дистилати, або рослинні масла; і/або зв'язуючі речовини, такі як декстрини, клеї або синтетичні смоли.

Порошки являють собою сипкі суміші активного інгредієнта з мілкоподрібненими твердими речовинами, такими як тальк, глини, тонкі порошки і інші органічні і неорганічні тверді речовини, які діють як диспергуючі добавки і носії.

Мікрокапсули, як правило, являють собою дрібні краплі або ірапули активного інгредієнта, взяті в інертну пористу оболонку, яка забезпечує вивільнення включеного матеріалу в довкілля з регульованою швидкістю. Включені дрібні краплі мають, як правило, від близько 1 до 50 мікронів в діаметрі. Включена рідина, як правило, становить від близько 50 до 95% маси капсули і може містити розчинник додатково до активної сполуки. Оточені капсулою гранули, як правило, являють собою пористі гранули з проникними мембранами із запаяним пористим отвором гранули, з утриманням активного початку в рідкій формі з внутрішнього боку пор гранули. Як правило, гранули мають розмір в діапазоні від 1 міліметра до 1 сантиметра і, переважно, від 1 до 2 міліметрів в діаметрі. Гранули формують шляхом пресування, агломерації або гранулювання, або є природними. Прикладами таких матеріалів є вермикуліт, спечена глина, каолін, атапульгітова глина, деревна тирса і гранульоване вугілля. Облицювальні або мембранні матеріали включають натуральні і синтетичні гуми, матеріали з целюлозного полімеру, стирол-бутадієнові співполімери, поліакрілонітрили, поліакрилати, поліефіри, поліаміди, полісечовини, поліуретани і крохмалксантати.

Інші придатні склади для агрохімічних застосувань включають прості розчини активного інгредієнта в розчиннику, в якому він повністю розчинений до необхідної концентрації, такому як ацетон, алкілований нафталін, ксилол і інші органічні розчинники. Можна також використовувати нагнітаючі розпилювачі, де активний інгредієнт розбризкують в мілкорозпильному вигляді внаслідок випаровування дисперсантичного розчинювального носія з низькою температурою кипіння.

Багато з описаних вище складів містять змочувальні, диспергуючі або емульгуючі речовини. Прикладами є алкіл- і алкіларилсульфонати і сульфати і їх солі, багатоатомні спирти; поліетоксильовані спирти, складний ефір і аміни жирного ряду. При використанні ці речовини, як правило, становлять від 0,1% до 15% від маси складу.

Придатні сільськогосподарські ад'юванти і носії, які придатні для складання композицій даного

винаходу в описаних вище типах складів, добре відомі фахівцям в даній галузі. Придатні необмежувальні приклади різних класів перераховані нижче.

Рідкі носії, які можна використовувати, включають воду, толуол, ксилол, нафтовий сольвент, масло сільськогосподарських культур, ацетон, метилетилкетон, циклогексанон, оцтовий ангідрид, ацетонітрил, ацетофенон, амілацетат, 2-бутанон, хлорбензол, циклогексан, циклогексанол, алкілацетати, діацетоновий спирт, 1,2-дихлорпропан, діетаноламін, р-діетилбензол, діетиленгліколь, діетиленглікольабіетат, діетиленглікольбутиловий ефір, діетиленглікольетиловий ефір, діетиленглікольметиловий ефір, N,N-диметилформамід, диметилсульфоксид, 1,4-діоксан, дипропіленгліколь, дипропіленглікольметиловий ефір, дипропіленглікольдибензоат, дипрокситол, алкілпіролідинон, етилацетат, 2-етилгексанол, етиленкарбонат, 1,1,1-трихлоретан, 2-гептанон, α -пінін, d-лімонен, етиленгліколь, етиленглікольбутиловий ефір, етиленглікольметиловий ефір, γ -бутиролактон, гліцерин, гліцериндіацеїат, гліцеринмоноацетат, гліцеринтриацетат, гексадекан, гексилени ліколь, ізоамілацетат, ізоборнілацетат, ізооктан, ізофорон, ізопропілбензол, ізопропілміристат, молочну кислоту, лауриламін, мезитилоксид, метоксипропанол, метилізоамілкетон, метилізобутилкетон, метилаураї, метилоктаноат, метилолеат, метиленхлорид, м-ксілол, н-гексан, н-октіламін, октадеканову кислоту, октіламінацетат, масляну кислоту, олеїламін, о-ксілол, фенол, поліетиленгліколь (ПЕГ400), пропіонову кислоту, пропіленгліколь, пропіленглікольмонометиловий ефір, п-ксілол, толуол, триетилфосфат, метиленгліколь, ксилолсульфонову кислоту, парафін, мінеральне масло, трихлоретилен, перхлоретилен, етилацетат, амілацетат, бутилацетат, метанол, етанол, ізопропанол, і високомолекулярні спирти, такі як аміловий спирт, тетрагідрофурфуриловий спирт, гексанол, октанол і т.д., етиленгліколь, пропіленгліколь, гліцерин, N-метил-2-піролідинон і т.п. Для розведення концентратів, як правило, вибирають воду як носій.

Придатні тверді носії включають тальк, діоксид титану, пірофілітову глину, діоксид кремнію, атапульгітову глину, діатоміт, крейду, діатомітову землю, вапно, карбонат кальцію, бентонітову глину, фулерову землю, бавовняні коробочки і макуху, пшеничне борошно, тонкодисперсний порошок соєвих бобів, пемзу, деревне борошно, борошно горіхового дерева, лігніну і т.п.

Широкий діапазон поверхово-активних речовин успішно використовують у вказаних як рідких, так і твердих композиціях, зокрема які призначені для розбавлення носієм перед застосуванням. Поверхово-активні речовини можуть бути аніонними, катіонними, неіонними або полімерними за своїм характером і використовуватися як емульгуючі речовини, змочувальні речовини, суспендуючі засоби або в інших цілях. Приклади поверхово-активних речовин включають солі алкілсульфатів, такі як діетаноламонійлаурилсульфат; алкіларилсульфонатні солі, такі як додецилбензолсульфонат кальцію; продукти додання алкілфенол-

алкіленоксиду, такі як нонілфенол-С.sub. 18 етоксилат; продукти додання спирт-алкіленоксиду, такі як тридециловий спирт-С.sub. 16 етоксилат; мила, такі як стеарат натрію; алкілнафталінсульфонатні солі, такі як натрійдибутилнафталінсульфонат; діалкіловий ефір сульфосукцинатних солей, такий як ди(2-етилгексил)сульфосукцинат натрію; сорбітовий ефір, такий як сорбітолеат; четвертинні аміни, такі як лаурилтриметиламонійхлорид; поліетиленгліколовий ефір жирних кислот, такий як поліетиленглікольольоїфат: блок-співполімери етиленоксиду і пропіленоксиду; і солі моно- і діалкілфосфатних ефірів.

Інші ад'юванти, що звичайно використовуються в сільськогосподарських композиціях, включають інгібітори кристалізації, модифікатори в'язкості, суспендуючі засоби, модифікатори розпилення, пігменти, антиоксиданти, піноутворюючі речовини, кольорозахисні речовини, речовини, поліпшуючі сумісність, антипінні речовини, комплексоутворюючі сполуки, нейтралізуючі агенти і буфери, інгібітори корозії, барвники, ароматичні речовини, речовини посилюючі розтікання, засоби проникнення, поживні мікроелементи, пом'якшувальні речовини, змачувальні речовини, речовини, сприяючі злипанню, і т.п.

Крім того, додатково, агрохімічні композиції даного винаходу можна об'єднувати з іншими біоцидними активними інгредієнтами або композиціями. Наприклад композиції можуть містити інші фунгіциди, гербіциди, інсектициди, бактерициди, акарициди, нематотициди і/або регулятори зростання рослин для того, щоб розширити діапазон активності або зменшити ризик розвитку стійкості.

Кожний з описаних вище складів можна одержати у вигляді упаковки, яка містить фунгіциди разом з іншими інгредієнтами складу (розчинниками, емульгаторами, поверхово-активними речовинами і т.д.). Склади також можна одержати способом змішування в резервуарі, при якому інгредієнти одержують окремо один від одного і об'єднують в ділянці вирощування кристалів.

Вказаніклади можна застосовувати на ділянках, де бажаний контроль за допомогою загальноприйнятих способів. Порошкові і рідкі композиції, наприклад можна застосовувати шляхом використання моторних опилювачів, щіткових і ручних обприскувачів і аерозольних опилювачів. Склади також можна застосовувати з літаків як порошок або аерозолі або за допомогою мотузної щітки. Як тверді, так і рідкіклади можна також застосовувати на ґрунті на ділянці рослини, яку треба обробити, надаючи можливість активному інгредієнту проникати в рослину через коріння. Склади даного винаходу можна також застосовувати для обробки матеріалу розмноження рослин з метою забезпечення захисту проти грибової інфекції на матеріалі розмноження рослин, а також проти фітопатогенних грибків, які знаходяться, в ґрунті. Відповідно, активний інгредієнт можна застосовувати на матеріалі розмноження рослин, які треба захистити, шляхом просочення матеріалу розмноження рослин, зокрема насіння, або рідким складом фунгіциду, або покриттям його твердим складом. У окремих випадках також можливі інші типи

застосувань, наприклад специфічна обробка живців рослин або гілок, сприяюча розмноженню.

Відповідним чином, агрохімічні композиції іклади даного винаходу застосовують раніше, ніж захворювання розвинеться. Інтенсивність і періодичність застосування складів є такими, які звичайно застосовують в даній галузі, і залежать від ризику зараження грибовим патогеном.

Композиції даного винаходу також можна застосовувати для захисту промислових матеріалів. У ще одному додатковому аспекті винаходу наданий спосіб захисту промислового матеріалу від грибового ураження, включаючи обробку промислового матеріалу композицією, яка містить співкристал даного винаходу. У іншому аспекті даний винахід надає застосування композиції, яка містить співкристал даного винаходу, для захисту промислових матеріалів. У конкретному варіанті здійснення вказаний промисловий матеріал вибраний з групи, яка складається з: дерева; пластика; деревно-пластикового композитного матеріалу; фарби; паперу; і деревноволокнистих плит.

«Промисловий матеріал» включає, але, не обмежуючись ними, матеріали, використовувані в конструкціях і т.п. Наприклад промисловий матеріал може являти собою дерев'яні конструкції, двері, вбудовані шафи, відділення сховища, килимові покриття, зокрема килимові покриття з натурального волокна, такого як вовна і джутова тканина, пластмаса, дерево (включно дерев'яні конструкції) і деревно-пластиковий композитний матеріал.

У особливому варіанті здійснення промисловий матеріал являє собою покриття. «Покриття» включає, але, не обмежуючись ними, композиції, які застосовуються до субстратів, наприклад пігментів, фарб, лаків, політурі в, ґрунтовиків, напівматових покриттів, глянсових покриттів, матових покриттів, обробних шарів, нефарбованих покриттів, проникаючих ущільнювачів пористих підкладок, бетону і мармуру, еластомерних покриттів, мастик, герметиків і ущільнювачів, покриттів дощок і панелей, транспортних покриттів, меблевих покриттів і койлкоутингу, покриттів мостів і резервуарів і барвистих покриттів поверхонь, шкіряним покриттів і обробок, підлогових покриттів, паперових покриттів, покриттів, які стосуються особистої гігієни, таких як волосся, шкіра, нігті, тканих і нетканих покриттів для тканих і забарвлених мастик для друку, і адгезивних покриттів, таких як, наприклад самосклеювальні плівки і сухі і вологі ламіновані адгезиви і мастики.

У конкретному варіанті здійснення покриття означає фарбу; лак; пігмент, політуру або замазку. У іншому варіанті здійснення вказане покриття являє собою політуру. У конкретному варіанті здійснення покриття означає фарбу. Фарба може включати, наприклад плівкоутворюючу речовину і носій (носій, який може бути водою і/або органічним розчинником) і необов'язково пігмент.

У доповнення, промисловий матеріал включає адгезиви, герметики, набивальні матеріали і сполуки і ізоляційний матеріал. У конкретному варіанті здійснення «промисловий матеріал» означає будівельний лісоматеріал. У іншому варіанті здійснення «промисловий матеріал» означає дерев'яні

конструкції. У додатковому варіанті здійснення «промисловий матеріал» означає пластмасу.

Пластмаси включають пластмасові полімери і співполімери, включно: акрилонітрилбутадієнстирол, бутилкаучук, епоксидні смоли, фторполімери, ізопрен, нейлон, поліетилен, поліуретан, поліпропілен, полівінілхлорид, полістирол, полікарбонат, полівініліденфторид, поліакрилат, поліметилметакрилат, поліуретан, полібутилен, полібутилентерефталат, поліефірсульфон, поліфеніленоксид, поліфеніленовий ефір, поліфеніленсульфід, поліфталамід, полісульфен, поліефір, сілоксан, стирол-бутадієновий каучук і комбінації полімерів. У додатковому варіанті здійснення «промисловий матеріал» означає полівінілхлорид (PVC). У іншому варіанті здійснення «промисловий матеріал» означає поліуретан (PU). У додатковому варіанті здійснення «промисловий матеріал» означає деревно-пластиковий композитний матеріал (WPC). Деревно-пластиковий композитний матеріал являє собою матеріал, який добре відомий в даній галузі. Огляд за WPC можна знайти в наступних публікаціях-Craig Cleraons-Forrest Products Journal. June 2002 Vol 52. No. 6. pp 10-18.

«Дерево» потрібно розуміти в значенні дерева і дерев'яних продуктів, наприклад: продукти переробки лісоматеріалів, пиломатеріал, фанера, макулатурний картон, деревностружкова плита, дощано-клеєні балки, деревностружкова плита з орієнтованим розташуванням стружки, деревно-волокниста плита і ДСП, тропічна деревина, дерев'яні конструкції, дерев'яні балки, залізничні шпали, компоненти мостів, пристаней, виготовлені з дерева перевізні засоби, ящики, піддони, контейнери, телеграфні стовпи, дерев'яні огорожі, дерев'яна обшивка, виготовлені з дерева вікна і двері, багатошарова фанера, картон з макулатури, столлярно-будівельні конструкції, або дерев'яні вироби, які використовують, як правило, при будівництві будинків і перекриттів, в столярній справі, або лісоматеріали, які звичайно використовують в житловому будівництві, включно будівельна деревина, будівельні теслярські роботи.

«Промисловий матеріал» також включає змазувально-охолоджуючі рідини і системи охолодження і нагрівання, вентиляції і систем кондиціонування повітря і частини виробничих агрегатів, наприклад водно-охолоджуючі контури.

«Промисловий матеріал» також включає обшивальні листи, такі як гіпсокартонні обшивальні листи.

У ще одному аспекті винаходу наданий промисловий матеріал, який включає композицію, яка містить співкристал, даного винаходу. У конкретному варіанті здійснення вказані промислові матеріали вибрані з групи, яка складається з дерева, пластмаси, деревно-пластикового композитного матеріалу, фарби, паперу і обшивальних листів. У конкретному варіанті здійснення вказані промислові матеріали містять дерево.

Промисловий матеріал можна обробити композицією даного винаходу декількома способами, включно, але, не обмежуючись ними, введення композиції безпосередньо в промисловий матеріал, вбирання, просочення, обробка (в закритих

нагнітаючих або вакуумних системах) вказаного матеріалу вказаною композицією, занурення або зачистки будівельного матеріалу, або покриття будівельного матеріалу, наприклад захисним покриттям, валиком, пензлем, розбризкувачем, розпиленням, посипанням, розсипанням або наливанням. Композиція даною винаходу може бути складена для використання при обробці промислових матеріалів шляхом застосування методики, добре відомої фахівцям в даній галузі. У таких складах можна використовувати, наприклад перераховані вище матеріали складів відносно агрохімічних складів.

Даний винахід далі буде описаний за допомогою наступних необмежуваних прикладів і фігур.

Приклади 1. Одержання співкристалів пропіконазолу/4,4'-дигідроксибіфенілу

2-літрову круглодонну колбу обладнали зовнішньої мішалкою, термометром, завантажувальною лійкою і конденсором. 405,5 г пропіконазолу (технічної якості) додавали до 400 мл етанолу. Розчин пропіконазолу збовтували протягом 30 хвилин при 40°C до розчинення. Потім додавали 111,76 г 4,4'-дигідроксибіфенілу. Реакційну суміш нагрівали до 40°C. Після нагрівання 4,4'-дигідроксибіфенілу розчинявся з утворенням прозорого розчину, і кристалізація наступала з формуванням білого осаду. Реакційну суміш збовтували протягом 1 години при 40°C з подальшим охолодженням до 5°C. Тверду фазу речовини виділяли фільтруванням через лійку Бюхнера і залишали сушитися на повітрі.

На Фіг. 1 показана порошкова дифракційна рентгенограма для (а) пропіконазолу технічної якості, (b) співкристалу пропіконазолу-4,4'-дигідроксибіфенілу і (c) 4,4'-дигідроксибіфенілу.

На Фіг. 2 показані криві диференціальної скануючої калориметрії для (а) співкристалу пропіконазолу-4,4'-дигідроксибіфенілу і (b) 4,4'-дигідроксибіфенілу.

На Фіг. 3 показані романофські спектри для (а) пропіконазолу технічної якості, (b) співкристалу пропіконазолу-4,4'-дигідроксибіфенілу і (c) 4,4'-дигідроксибіфенілу.

Порошкове рентгеноструктурне дослідження виразно демонструє, що продукт не несе жодної схожості з будь-яким з своїх складальних фаз, що дає основу передбачити, що був утворений новий твердий стан.

Крива диференціальної скануючої калориметрії продукту показує єдиний ендотерм плавлення при 130°C. Складальні фази плавляються при 61°C для пропіконазолу технічної якості і 292°C для 4,4'-дигідроксибіфенілу.

Стабільність співкристалів пропіконазолу/4,4'-дигідроксибіфенілу

Готували наступні суспензійні концентрати співкристалу пропіконазолу/4,4'-дигідроксибіфенілу:

Таблиця 2

	% мас./об'єм
Співкристал	38,6
Morwet D425	3,86
Atlox4913	1,2

KelzanASX	0,3
Proxel GXL	0,2
Вода	Залишок

Склад оцінювали через 2 тижні, 1 місяць і 3 місяці при різних режимах прискореного зберігання. У всіх випадках спостерігали мінімальні зміни в рН, в'язкості, розмірі частинок і дисперсійних і суспензійних характеристиках, що дозволило зробити припущення, що склади були фізично стабільними.

Біологічна активність співкристалів пропіконазолу/4,4'-дігідроксибіфенілу

Активність вищеприписаного складу перевіряли у відношенні *Leptosphaeria* spp., *Russinia* spp., *Rhynchosporium* spp. і *Septoria* spp. в теплиці і польових умовах в порівнянні з комерційно доступними складами пропіконазолу. Активність співкристалу відносно всіх видів грибків була дуже схожою з комерційно доступними складами пропіконазолу.

2. Співкристал пропіконазолу-4,4-циклогексиліденбісфенолу

Фіг. 4: Порошкові дифракційні рентгенограми пропіконазолу (а), співкристалу пропіконазолу-4,4-циклогексиліденбісфенолу (b) і 4,4-циклогексиліденбісфенолу (с).

Фіг. 5: Криві DSC пропіконазолу (а), співкристалу пропіконазолу-4,4-циклогексиліденбісфенолу (с) і 4,4-циклогексиліденбісфенолу (с).

У таблиці 3 наведені значення 2Тета вибраних положень піків порошкових дифракційних рентгенограм співкристалу пропіконазолу-4,4-циклогексиліденбісфенолу.

Таблиця 3

Співкристал PPZ-4,4-циклогексиліденбісфенолу

2θ
6,968
13,783
15,073
15,656
17,437
18,357
21,120
21,857
22,686
24,159
25,541
26,001
27,045
27,536
28,426
29,347

Експериментальний матеріал

Для співкристалу 1:2 шляхом випарної кристалізації

2 г PPZ додавали в 40-мл пробірку з 5 мл ізогексану.

3,14 г 4,4-циклогексиліденбісфенолу в 5 мл етанолу додавали до одержаної суміші. Зразок витримували при 50°C протягом 2 годин, залишали охолоджуватися і упарювали перед фільтруванням через лійку Бюхнера.

3. Співкристал пропіконазолу-ізонікотинаміду

Фіг. 6: Порошкові дифракційні рентгенограми пропіконазолу (а), співкристалу пропіконазолу-ізонікотинаміду (b) і ізонікотинаміду (с).

Фіг. 7: Криві DSC пропіконазолу (а), співкристалу пропіконазолу-ізонікотинаміду (b) і ізонікотинаміду (с).

У таблиці 4 представлені значення 2Тета вибраних положень піків порошкових дифракційних рентгенограм співкристалу пропіконазолу-ізонікотинаміду.

Таблиця 4

Співкристал PPZ ізонікотинаміду

2θ
7,832
11,67
22,965
23,339
24,213
25,804
33,23

Експериментальний матеріал

Для співкристалу 2:1 шляхом випарної кристалізації

2 г PPZ додавали до 40-мл пробірки з 5 мл ізогексану.

1,5 г ізонікотинаміду в 5 мл метанолу додавали до одержаної суміші. Зразок витримували при 50°C протягом 2 годин, потім витримували при 40°C протягом години, потім при 30°C протягом години і потім остаточно витримували при 20°C протягом години перед тим, як вмістити в холодильник на ніч. Продукт потім виділяли на лійці Бюхнера.

4. Співкристал пропіконазолу-2,3,5,6-тетрагідрокси-1,4-бензохінону

Фіг. 8: Порошкові дифракційні рентгенограми пропіконазолу (а), співкристалу пропіконазолу-2,3,5,6-тетрагідрокси-1,4-бензохінону (b) і 2,3,5,6-тетрагідрокси-1,4-бензохінону (с).

Фіг. 9: Криві DSC пропіконазолу (а), співкристалу пропіконазолу-2,3,5,6-тетрагідрокси-1,4-бензохінону (b) і 2,3,5,6-тетрагідрокси-1,4-бензохінону (с).

У таблиці 5 представлені значення 2Тета вибраних положень піків порошкових дифракційних рентгенограм співкристалу пропіконазолу-2,3,5,6-тетрагідрокси-1,4-бензохінону.

Таблиця 5

Співкристал
PPZ-2,3,5,6-тетрагідрокси-1,4-бензохінону

2θ
6,131
11,946
15,835
21,23
23,577
24,908
26,625
29,462
33,141

Експериментальний матеріал
Для співкристалу 1:2 шляхом випарної кристалізації

1,286 г PPZ додавали до 40-мл пробірки з 5 мл ацетону.

1,57 г 2,3,5,6-тетрагідрокси-1,4-бензохінону в 5 мл метанолу додавали до одержаної суміші.

Зразок витримували при 50°C протягом 2 годин, залишали охолоджуватися і упарювали перед фільтруванням через лійку Бюхнера.

5. Співкристал пропіконазолу-5-гідрокси-2-метилпіридину

Фіг. 10: Порошкові дифракційні рентгенограми пропіконазолу (а), співкристалу пропіконазолу-5-гідрокси-2-метилпіридину (b) і 5-гідрокси-2-метилпіридину (с).

Фіг. 11: Криві DSC для пропіконазолу (а), співкристалу пропіконазолу-5-гідрокси-2-метилпіридину (b) і 5-гідрокси-2-метилпіридину (с).

У таблиці 6 наведені значення 2Тета вибраних положень піків порошкових дифракційних рентгенограм співкристалу пропіконазолу-5-гідрокси-2-метилпіридину.

Таблиця 6

Співкристал PPZ-5-гідрокси-2-метилпіридину

2θ
6,119
11,777
12,023
12,238
17,526
23,492
23,799
24,23
24,445
26,659
26,966
27,55

Експериментальний матеріал
Для співкристалу 1:2 шляхом кристалізації при охолодженні

2 г PPZ додавали до 40-мл пробірки з 5 мл ксилолом.

1,3 г 5-гідрокси-2-метилпіридину в 5 мл метанолу додавали до одержаної суміші.

Зразок витримували при 50°C протягом 2 годин, потім витримували при 40°C протягом години, потім при 30°C протягом години і потім остаточно витримували при 20°C протягом години перед тим, як вмістити в холодильник на ніч. Продукт потім виділяли на лійці Бюхнера.

6. Співкристал пропіконазолу-нікотинамід

Фіг. 12: Порошкові дифракційні рентгенограми пропіконазолу (а), співкристалу пропіконазолу-нікотинамід (b) і нікотинамід (с).

Фіг. 13: Криві DSC пропіконазолу (а), співкристалу пропіконазолу-нікотинамід (b) і нікотинамід (с).

У Таблиці 7 наведені значення 2Тета вибраних положень піків порошкових дифракційних рентгенограм співкристалу пропіконазолу-нікотинамід.

Таблиця 7

Співкристал PPZ-нікотинамід

2θ
14,875
15,499
22,608
23,024
23,509
24,029
25,52
26,179
27,843
33,495
34,605

Експериментальний матеріал

Для співкристалу 2:1 шляхом кристалізації при охолодженні.

2 г PPZ додавали до 40-мл пробірки з 5 мл ацетону.

1,3 г нікотинамід в 5 мл етилацетату додавали до одержаної суміші.

Зразок витримували при 50°C протягом 2 годин, потім витримували при 40°C протягом години, потім при 30°C протягом години і потім остаточно витримували при 20°C протягом години перед тим, як вмістити в холодильник на ніч. Продукт потім виділяли на лійці Бюхнера.

7. Співкристал пропіконазолу-метилгідразінокарбоксилату

Фіг. 14: Порошкові дифракційні рентгенограми пропіконазолу (а), співкристалу пропіконазолу-метилгідразінокарбоксилату (b) і метилгідразінокарбоксилату (с).

У таблиці 8 наведені значення 2Тета вибраних положень піків порошкових дифракційних рентгенограм співкристалу пропіконазолу метилгідразінокарбоксилату.

Таблиця 8

Співкристал PPZ-метилгідразинокарбоксилату

2θ
17,447
20,5
21,922
24,662
25,807
26,396
28,547
31,53
32,987

Експериментальний матеріал

Для співкристалу 1:2 шляхом кристалізації при охолодженні.

0,5 г PPZ додавали до 40-мл пробірки з 5 мл ацетону.

3,8 г метилгідразинокарбоксилату в 5 мл метанолу додавали до одержаної суміші.

Зразок витримували при 50°C протягом 2 годин, потім витримували при 40°C протягом години, потім при 30°C протягом години і потім остаточно витримували при 20°C протягом години перед тим, як вмістити в холодильник на ніч. Продукт потім виділяли на лійці Бюхнера.

8. Співкристал пропіконазолу-4(3H)-піримідинону

Фіг. 15: Порошкові дифракційні рентгенограми пропіконазолу (а), співкристалу пропіконазолу-4(3H)-піримідинону (b) і 4(3H)-піримідинону (с).

У таблиці 9 наведені значення 2Тета вибраних положень піків порошкових дифракційних рентгенограм співкристалу пропіконазолу-4(3H)-піримідинону.

Таблиця 9

Співкристал пропіконазолу-4(3H)-піримідинону

2θ
11,922
15,85
16,997
17,761
27,632
32,325

Експериментальний матеріал

Для співкристалу 1:1 шляхом випарної кристалізації

0,5 г PPZ додавали до 40-мл пробірки з 5 мл ацетону.

1,8 г 4(3H)-піримідинону в 5 мл метанолу додавали до одержаної суміші.

Зразок витримували при 50°C протягом 2 годин, залишали охолоджуватися і упарювали перед фільтруванням через лійку Бюхнера.

9. Співкристал пропіконазолу-15-гідроксипентадеканової кислоти

Фіг. 16: Порошкові дифракційні рентгенограми пропіконазолу (а), співкристалу пропіконазолу-15-

гідроксипентадеканової кислоти (b) і 15-гідроксипентадеканової кислоти (с).

У таблиці 10 наведені значення 2Тета вибраних положень піків порошкових дифракційних рентгенограм співкристалу пропіконазолу-15-гідроксипентадеканової кислоти.

Таблиця 10

Спів кристал
PPZ-15-гідроксипентадеканової кислоти

2θ
16,232
18,178
33,228

Експериментальний матеріал

Для співкристалу 2:1 шляхом кристалізації при охолодженні

2 г PPZ додавали до 40-мл пробірки з 5 мл ацетону.

1,3 г 15-гідроксипентадеканової кислоти в 5 мл етилацетатату додавали до одержаної суміші.

Зразок витримували при 50°C протягом 2 годин, потім витримували при 40°C протягом години, потім при 30°C протягом години і потім остаточно витримували при 20°C протягом години перед тим, як вмістити в холодильник на ніч. Продукт потім виділяли на лійці Бюхнера.

10. Співкристал пропіконазолу сечовини

Фіг. 17: Порошкові дифракційні рентгенограми пропіконазолу (а), співкристалу пропіконазолу-сечовини (b) і сечовини (с).

У таблиці 11 наведені значення 2Тета вибраних положень піків порошкових дифракційних рентгенограм співкристалу пропіконазолу-сечовини.

Таблиця 11

Співкристал PPZ сечовини

2θ
20,7
22,6
24,0
27,7

Експериментальний матеріал

Для співкристалу 1:2 шляхом кристалізації при охолодженні

0,5 г PPZ додавали до 40-мл пробірки з 5 мл ацетону.

2,8 г сечовини в 5 мл ізогексану додавали до одержаної суміші.

Зразок витримували при 50°C протягом 2 годин, потім витримували при 40°C протягом години, потім при 30°C протягом години і потім остаточно витримували при 20°C протягом години перед тим, як вмістити в холодильник на ніч. Продукт потім виділяли на лійці Бюхнера.

11. Співкристал пропіконазолу-1.9-нонандіолової кислоти

Фіг. 18: Порошкові дифракційні рентгенограми пропіконазолу (а), співкристалу пропіконазолу-1,9-нонандіолу (b) і 1,9-нонандіолу (с).

У таблиці 12 наведені значення 2Тета вибраних положень піків порошкових дифракційних рентгенограм співкристалу пропіконазолу-1,9-нонандіолової кислоти.

Таблиця 12

Співкристал PPZ-1,9-нонандіолу

2θ
10,406
12,461
13,783
15,533
17,068
20,659
24,404
27,229

Експериментальний матеріал

Для співкристалу 2:1 шляхом кристалізації при охолодженні

2 г PPZ додавали до 40-мл пробірки з 5 мл ізогексану.

1,9 г 1,9-нонандіолу в 5 мл етанолу додавали до одержаної суміші.

Зразок витримували при 50°C протягом 2 годин, залишали охолоджуватися і упарювали перед фільтруванням через лійку Бюхнера.

12. Співкристал пропіконазолу-2-гідрокси-6-метилтридину

Фіг. 19: Порошкові дифракційні рентгенограми пропіконазолу (а), співкристалу пропіконазолу-2-гідрокси-6-метилпіридину (b) і 2-гідрокси-6-метилпіридину (с).

У таблиці 13 наведені значення 2Тета вибраних положень піків порошкових дифракційних рентгенограм співкристалу пропіконазолу-2-гідрокси-6-метилпіридин.

Таблиця 13

Співкристал PPZ-2-гідрокси-6-метилпіридину

2θ
6,537
9,851
12,951
16,511
19,396
21,421
25,196
26,025
32,653

Експериментальний матеріал

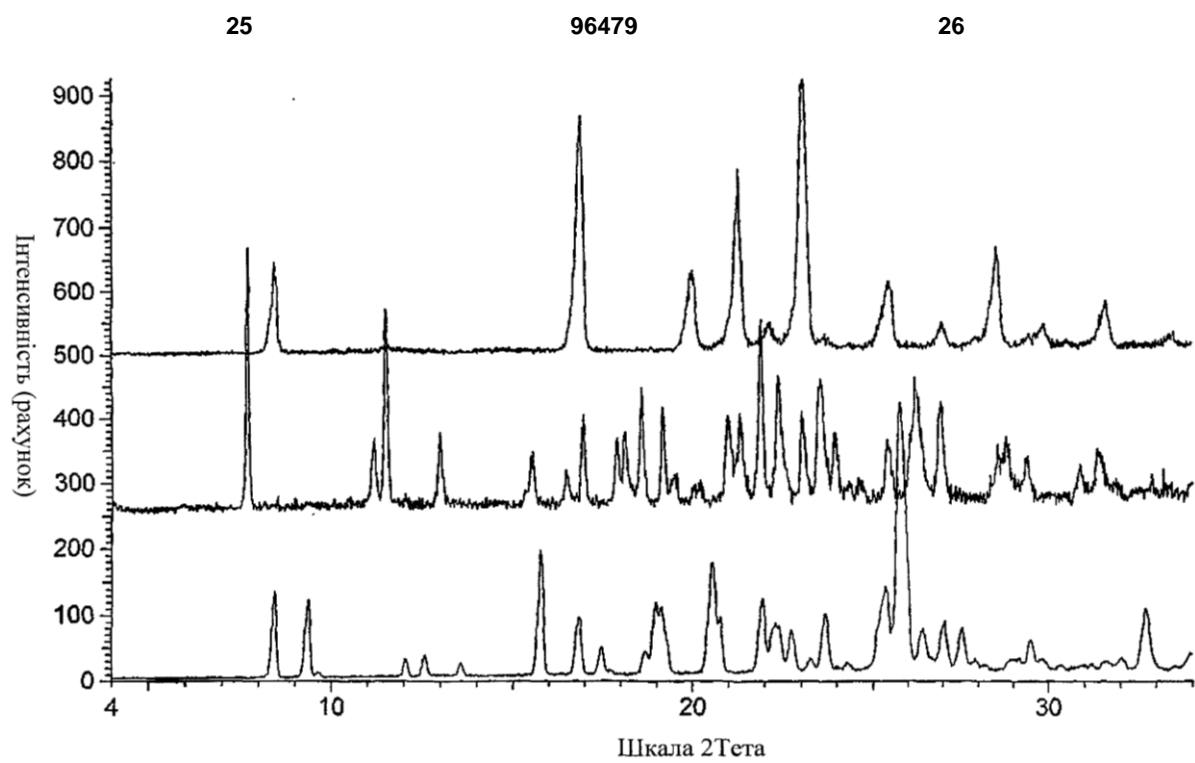
Для співкристалу 1:2 шляхом кристалізації при випаровуванні

2 г PPZ додавали в 40 мл-пробірку з 5 мл ацетонітрилом.

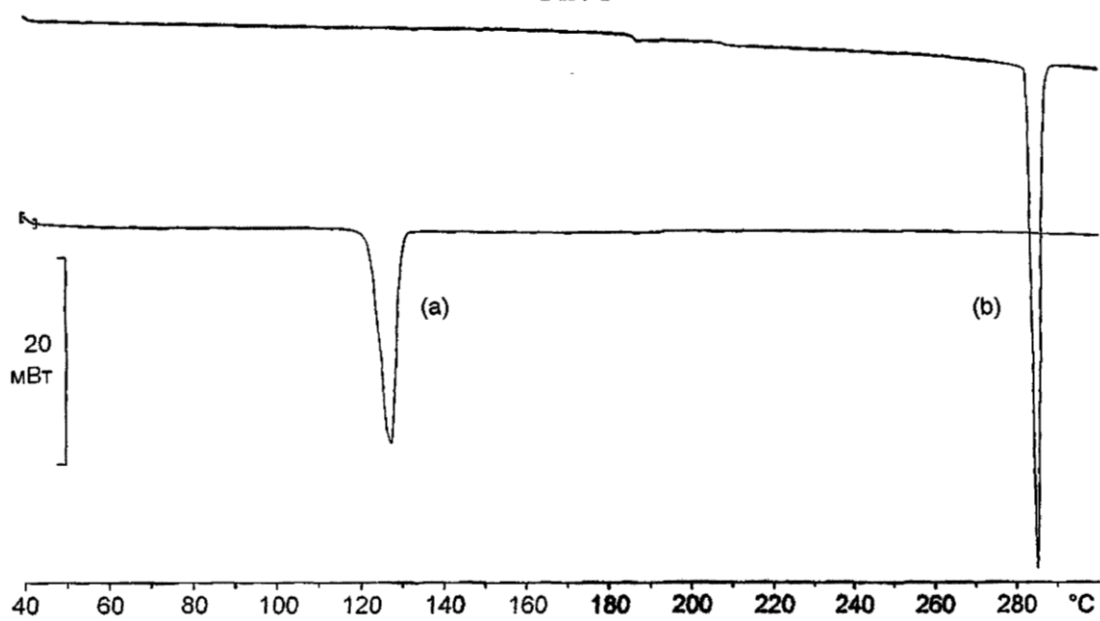
0,7 г 2-гідрокси-6-метилпіридину (5% в етанолі) додавали до одержаної суміші.

Зразок витримували при 50°C протягом 2 годин, залишали охолоджуватися і упарювали перед фільтруванням через лійку Бюхнера.

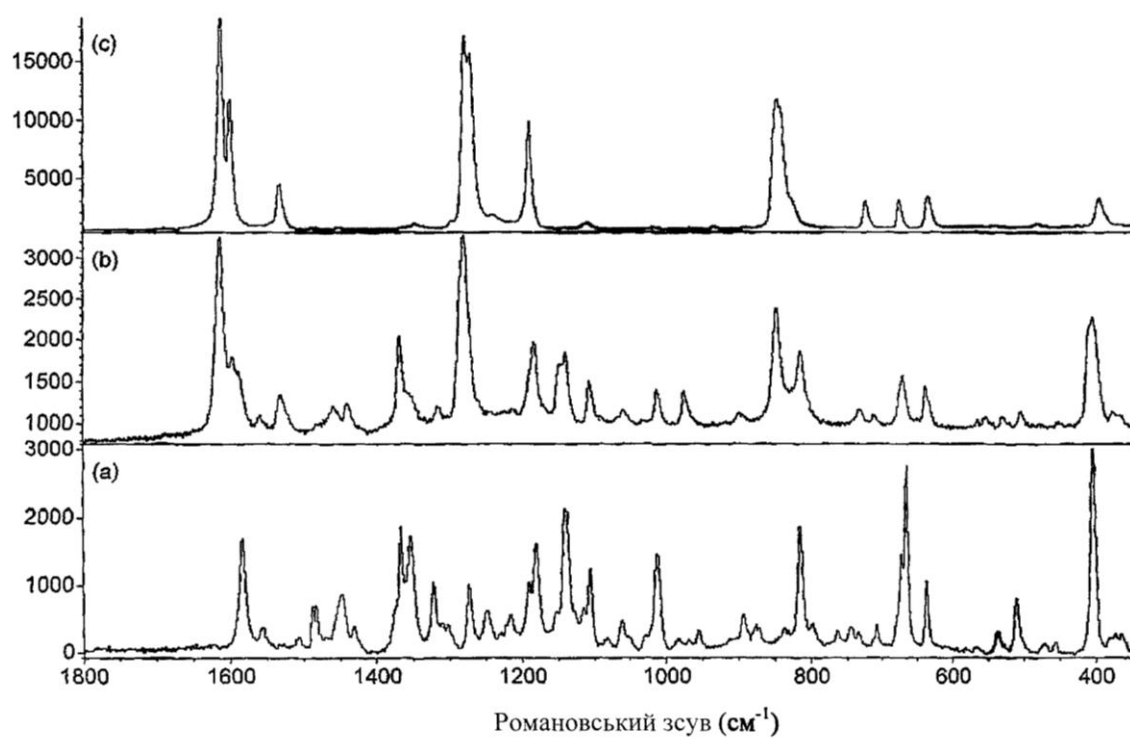
Незважаючи на те, що винахід був описаний з наведенням переважних варіантів здійснення і їх прикладів, об'єм даного винаходу не обмежується тільки такими описаними варіантами здійснення. Для фахівців в даній галузі буде очевидно, що модифікації і доробки описаного вище винаходу можна зробити без відступу від сутності і об'єму даного винаходу, які визначені і окреслені в прикладених пунктах формули винаходу. Всі цитовані в даному описі публікації теперішнім часом включені за допомогою посилання в повному об'ємі для всіх цілей в тій же мірі, як якби індивідуальна публікація була визначена і окремо включена в даний опис за допомогою посилання.



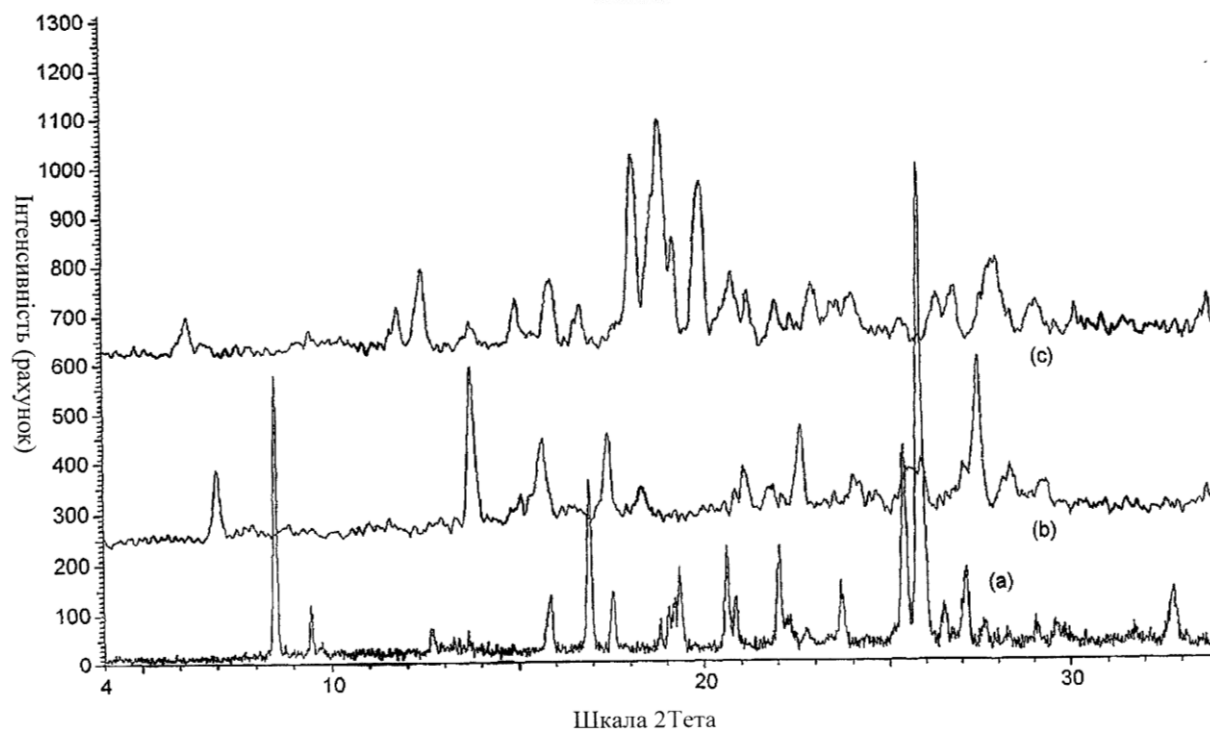
Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4

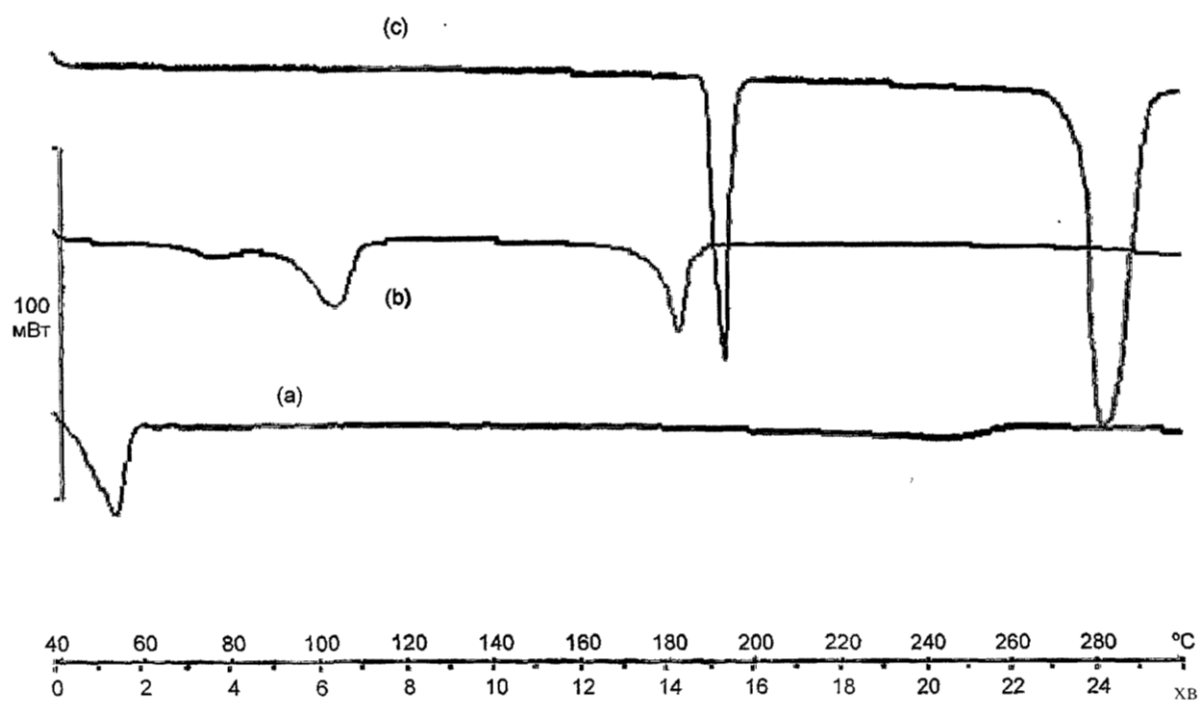


Fig. 5

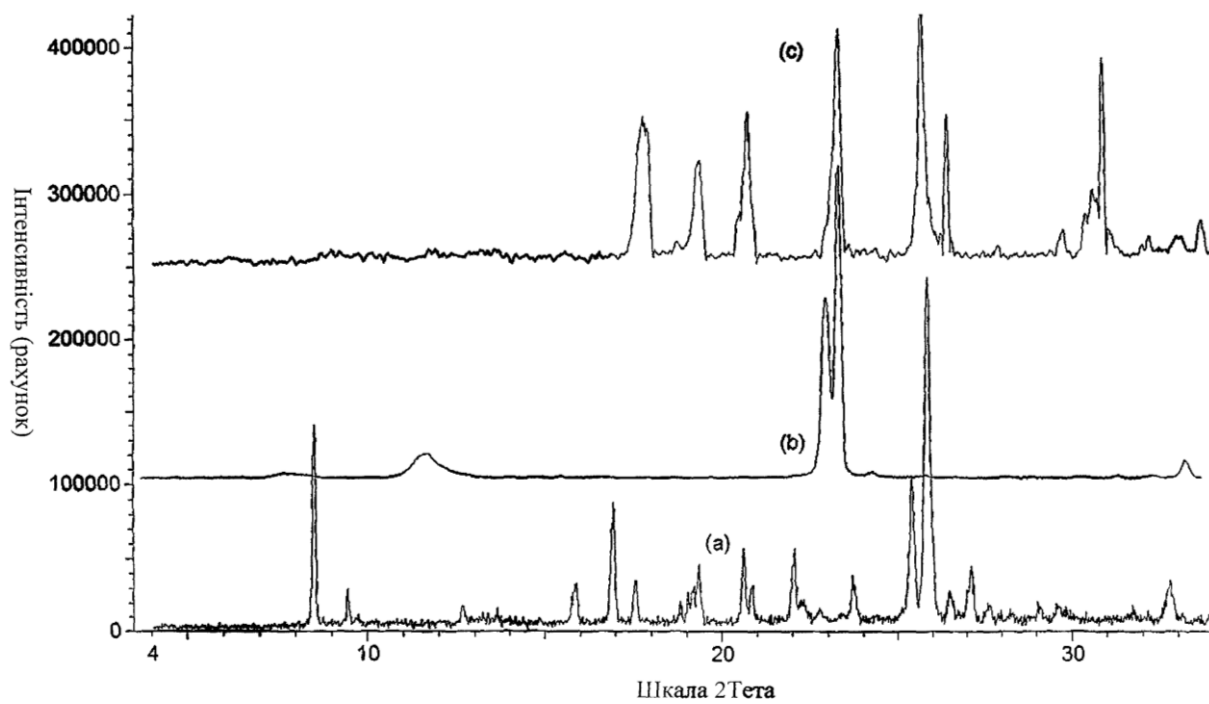
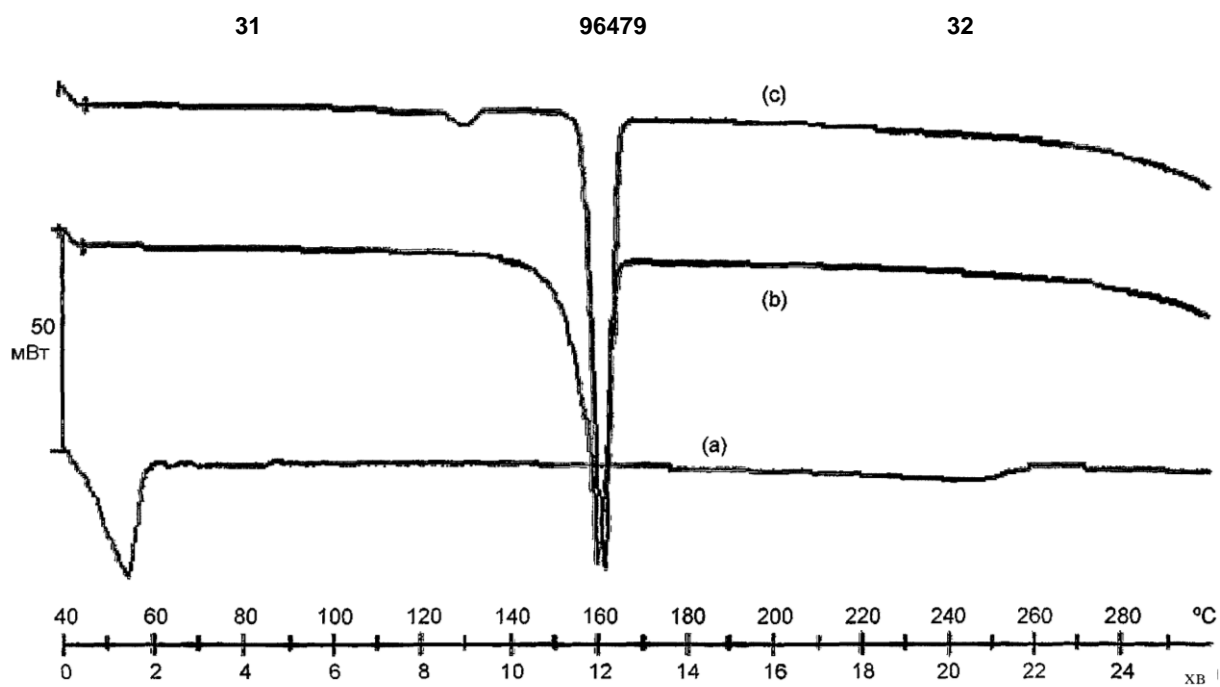
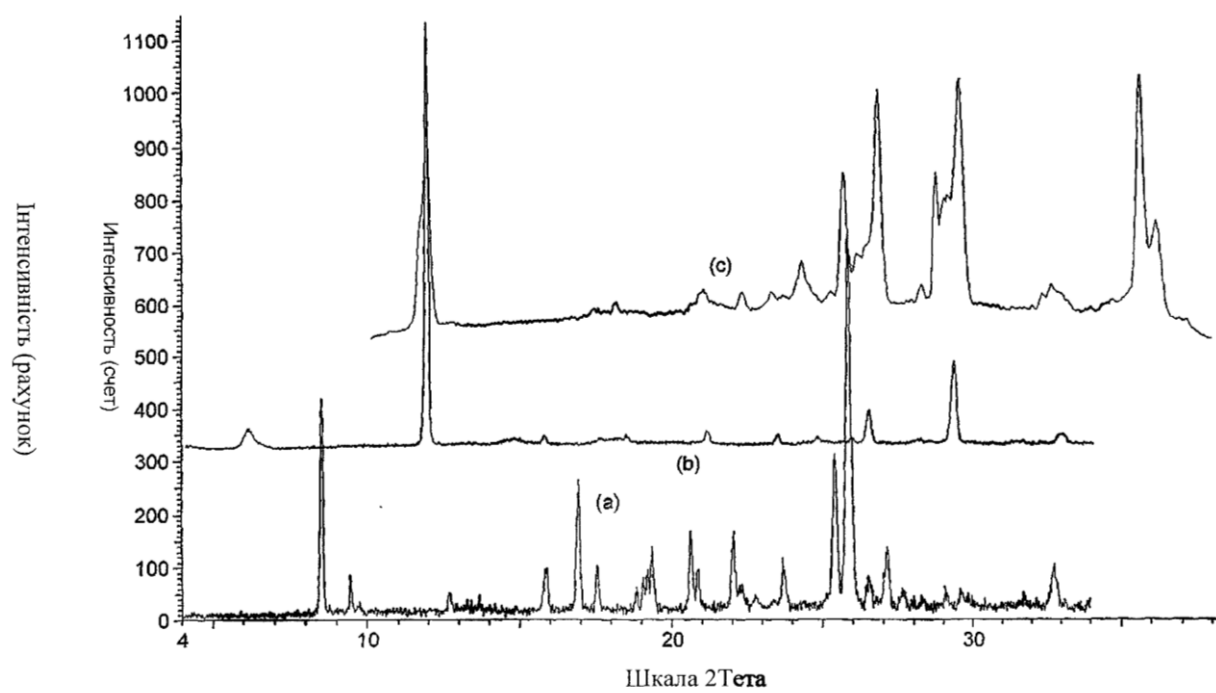


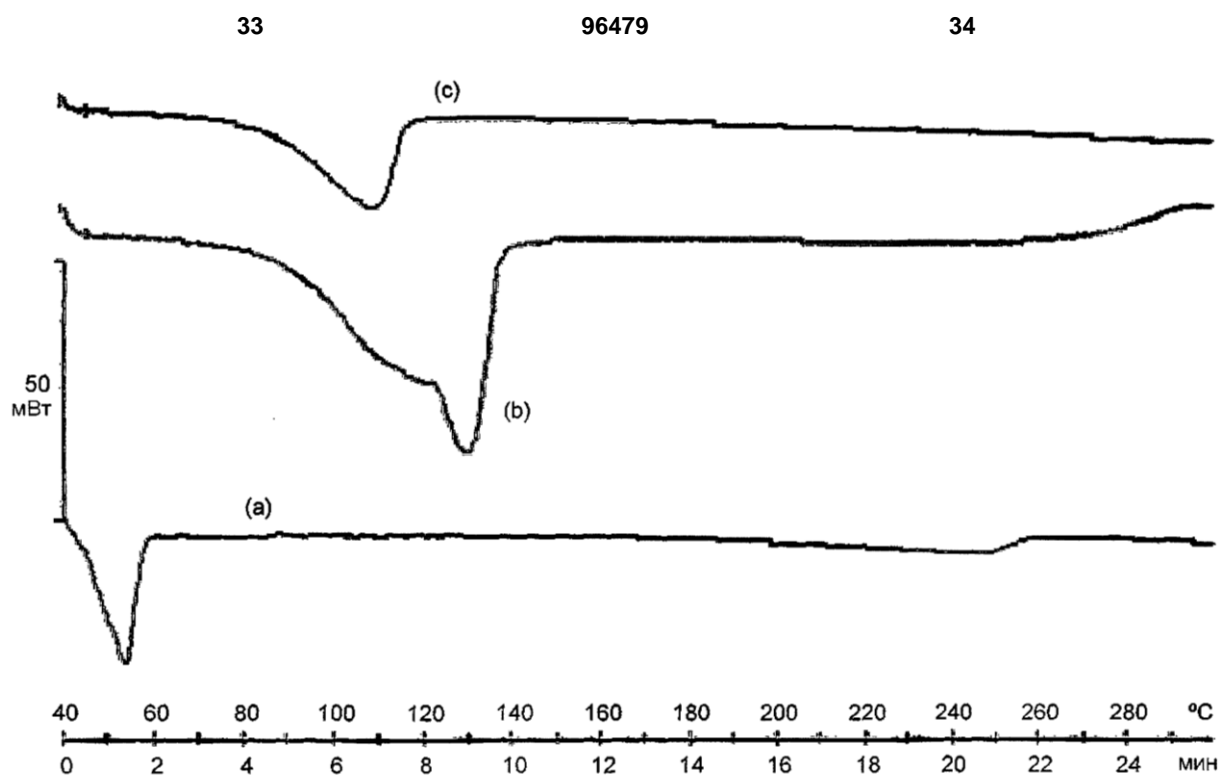
Fig. 6



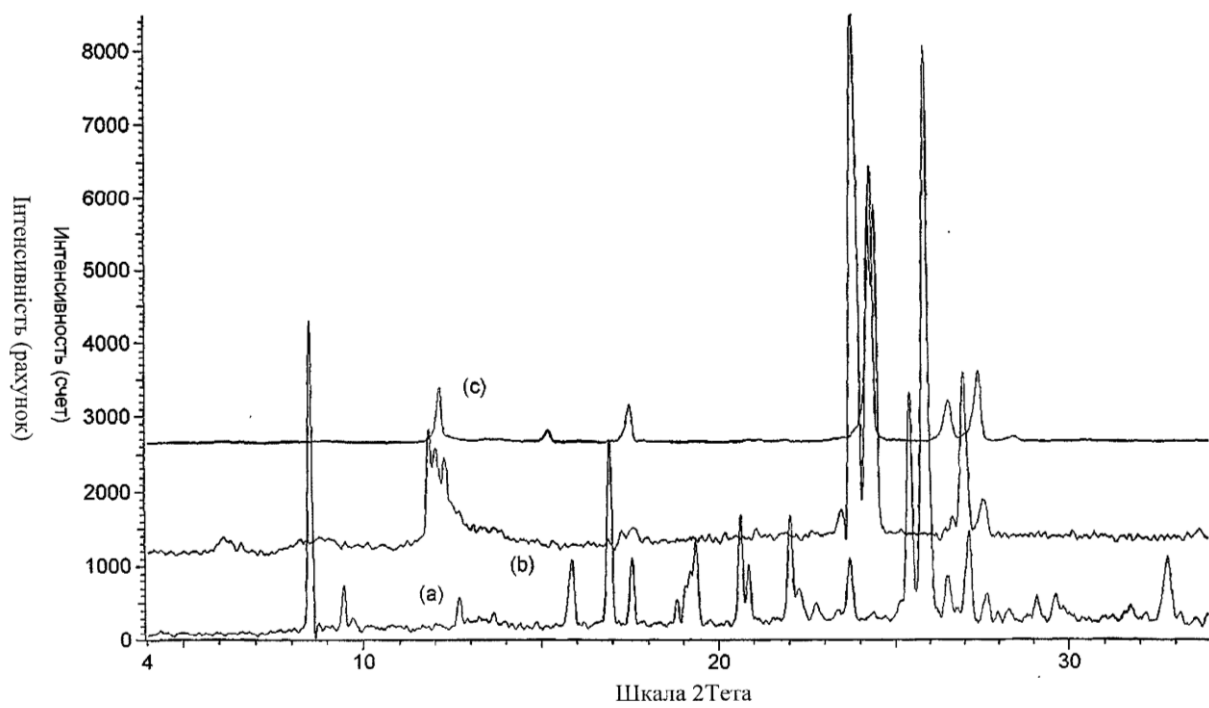
Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10

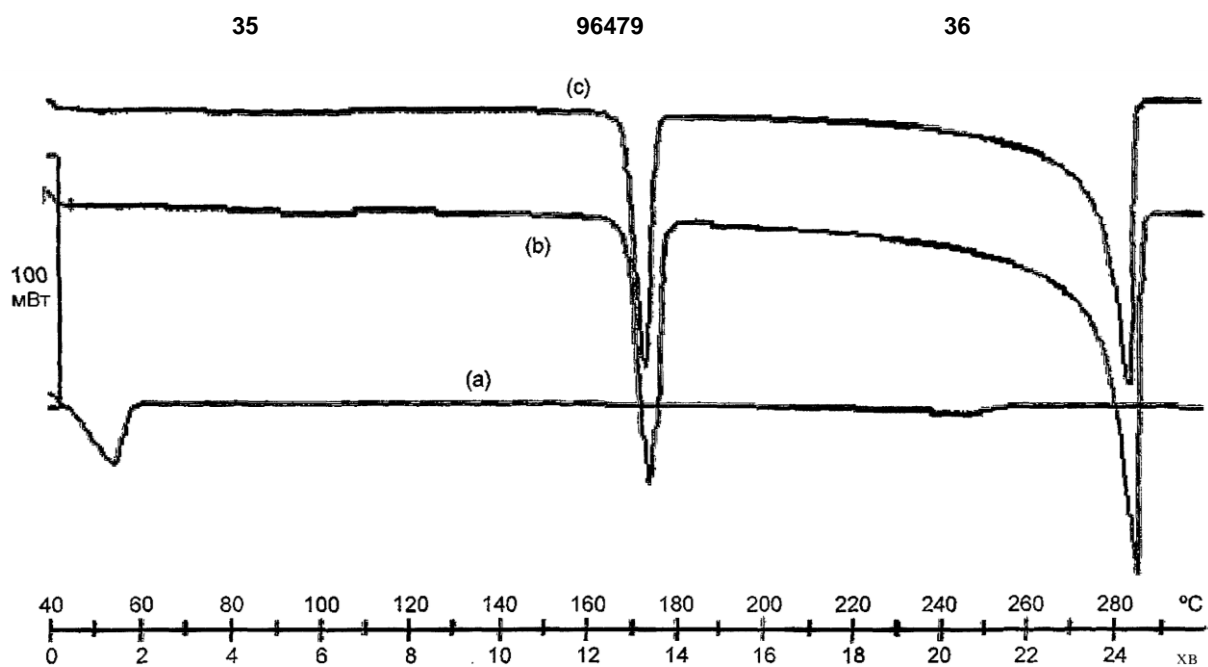


Fig. 11

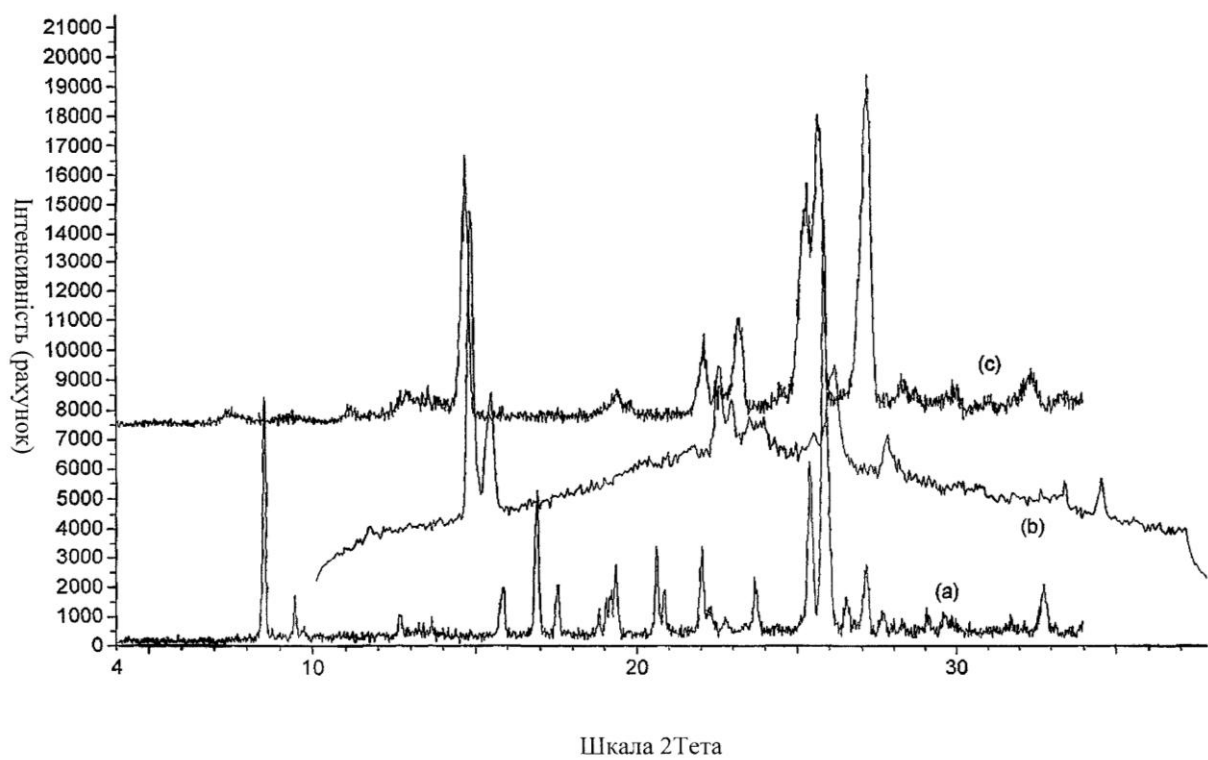
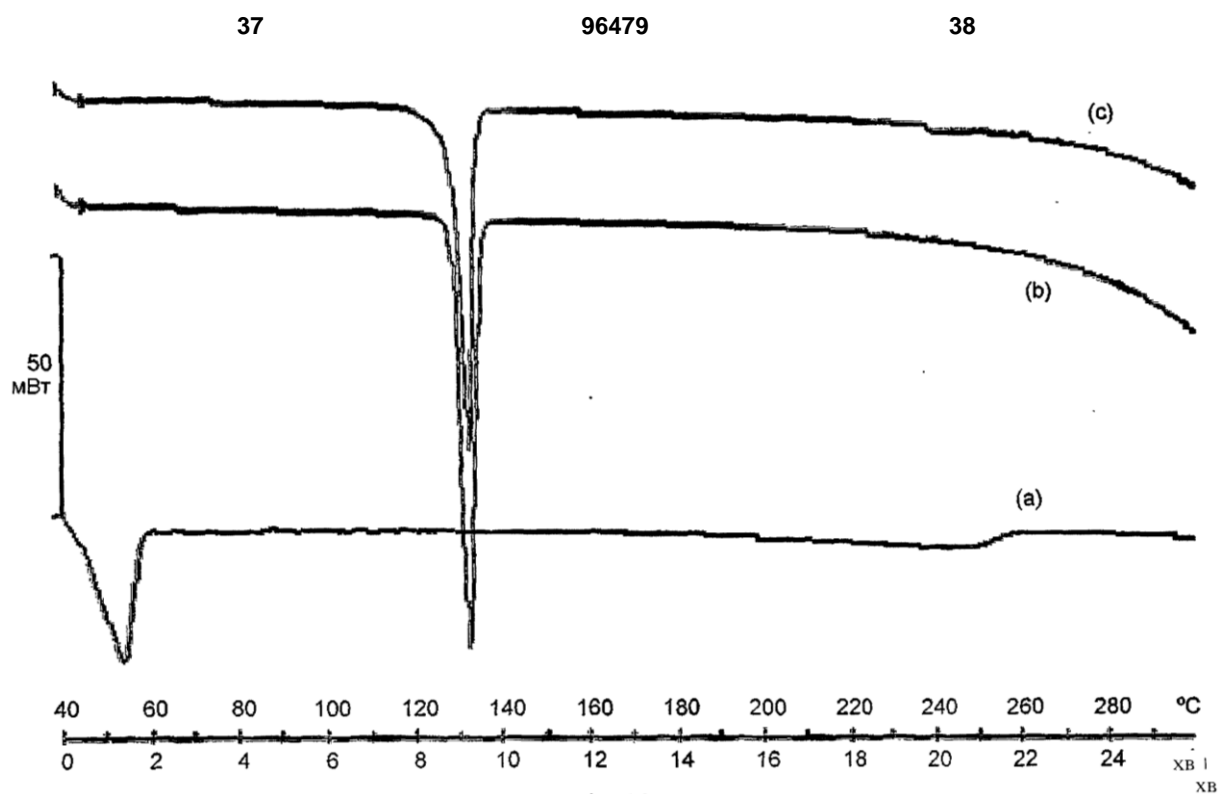
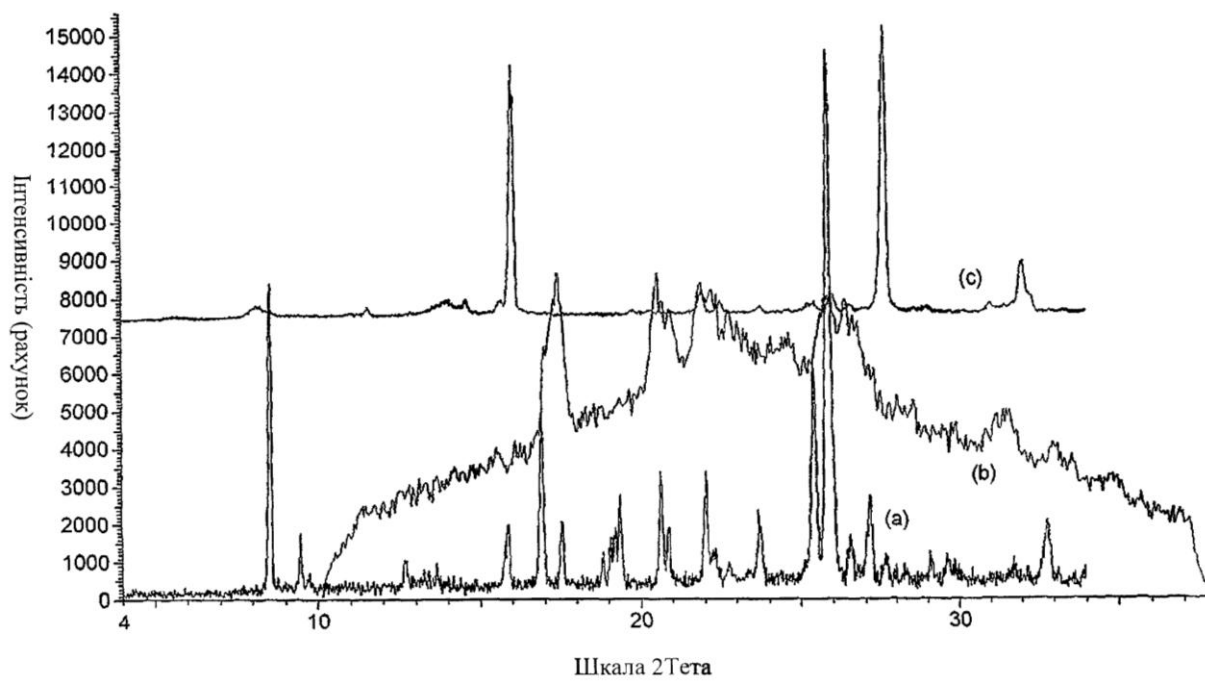


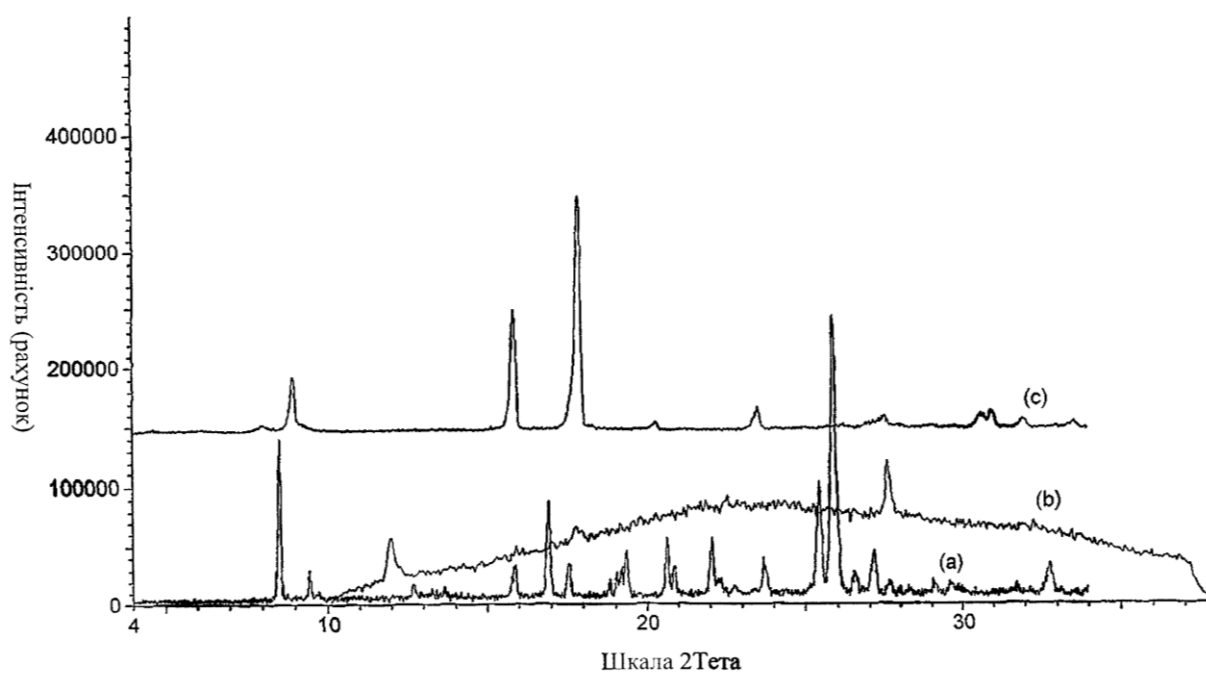
Fig. 12



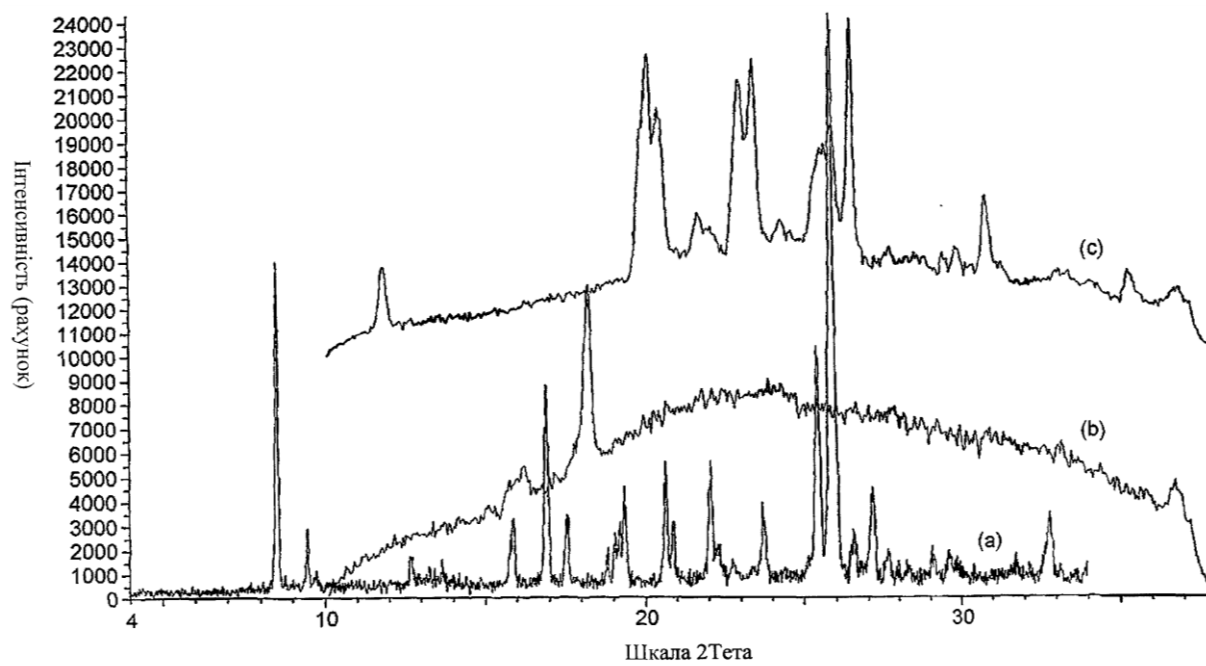
Фіг. 13



Фіг. 14



Фіг. 15



Фіг. 16

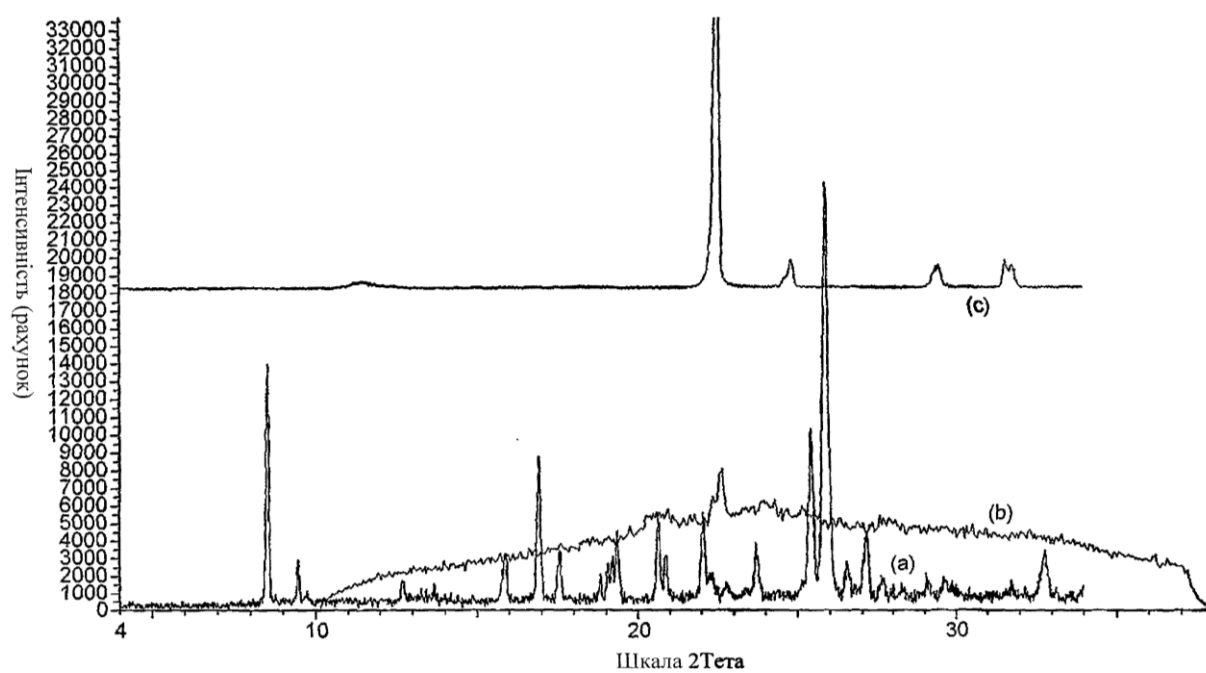


Fig. 17

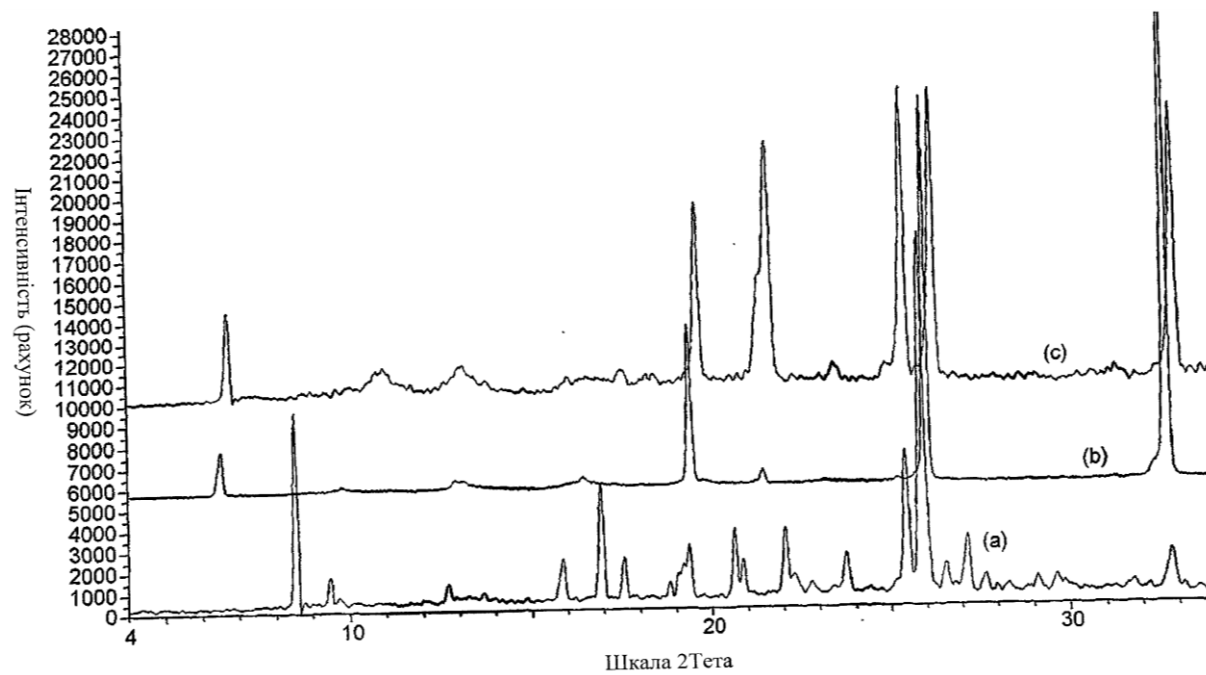
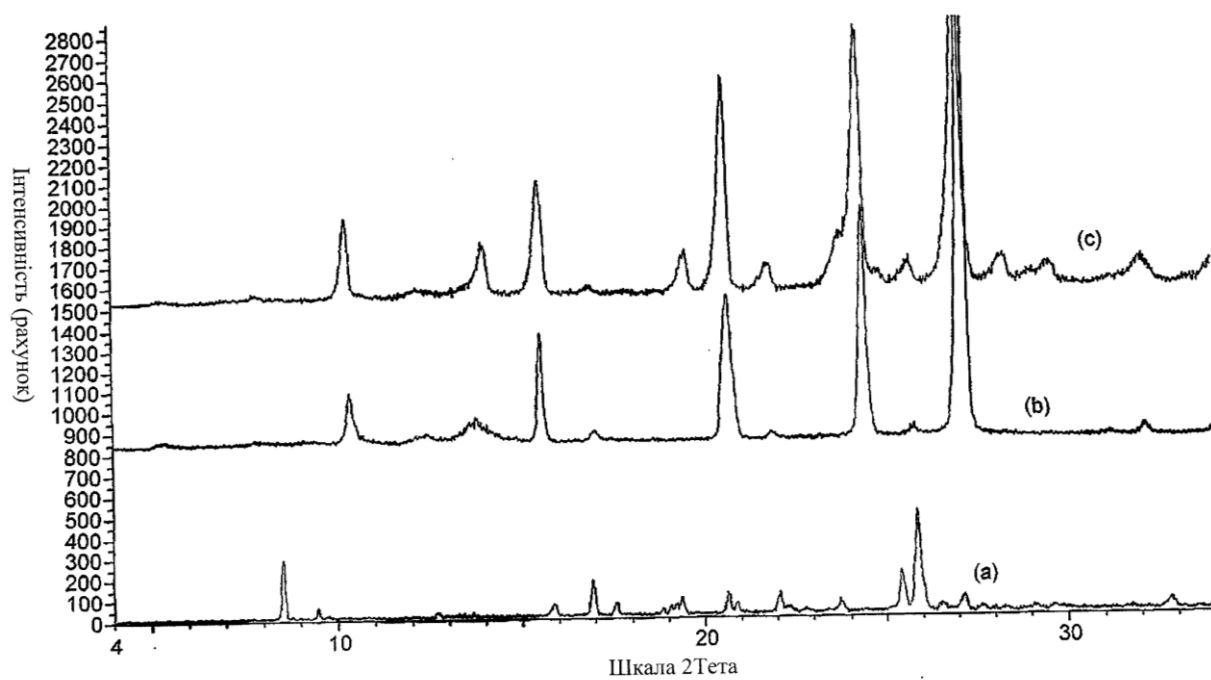


Fig. 18



Фіг. 19