

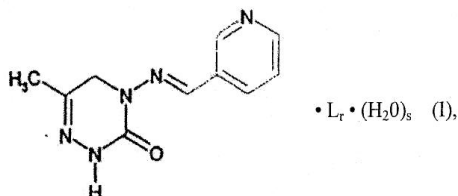
Винахід відноситься до нових сольватів піметрозину, що виявляють інсектицидну активність, способу їхнього одержання, композицій, що включають ці сполуки, способу одержання таких композицій, способу боротьби зі шкідниками з використанням цих композицій і до їхнього застосування для боротьби зі шкідниками тваринного походження, насамперед з комахами й представниками ряду Асагіа, зокрема, на сільськогосподарських культурах.

Різні сольвати, наприклад, гідрати хімічної сполуки можуть виявляти зовсім різні фізичні властивості, що можуть приводити до виникнення непередбачених проблем при промисловому одержанні й обробці таких сполук. Наприклад, у випадку сполук, що володіють пестицидною активністю, характеристики таких сольватів часто впливають на розділову здатність (фільтрація), перемішуваність (об'єм кристалів), поверхневу активність (ціноутворення), швидкість сушіння, розчинність, якість, здатність піддаватися обробці при виготовленні композицій і стабільність при зберіганні (наприклад, гігроскопічність). Наприклад, розмелюваність і здатність піддаватися обробці при виготовленні композицій, а також технологічні властивості таких пестицидних сумішей можуть бути зовсім різними залежно від відповідного ступеня сольватації. Оскільки на різних стадіях синтезу в процесі одержання важливі різні фізичні властивості відповідних продуктів синтезу, для відповідної стадії синтезу дуже важливо знайти оптимальну форму сольватації.

Піметрозин відомий, наприклад, з LJS-P-4931439, в якому його одержання описане у прикладі РЗ. Однак з цього прикладу не випливає, що одержаний продукт являє собою сольват з етанолом, діетиловим ефіром чи водою, незважаючи на те, що в процесі одержання продукт вступає у контакт із етанолом, діетиловим ефіром і водою. Після завершення процесу одержання сполуку сушили і її використовували в прикладах приготування композицій як продукт, що практично не містить воду і розчинник. У зазначеному описі патенту піде не вказані фізичні параметри, такі як температура, вологість і тиск, що мають вирішальне значення для конкретного процесу одержання визначених сольватів.

Отже, задачею даного винаходу є одержання сольватів, насамперед гідратів, і солей таких сольватів піметрозину, які мають переваги щодо зазначених вище характеристик, насамперед при одержанні й обробці пестицидних сумішей, насамперед гранул.

Таким чином, цей винахід відноситься до сполук формули



Де

г і s незалежно один від одного означають будь-яке число від 0,00 до 12,0; і L означає метанол, етанол, пропанол, ізопропанол, бутанол, ізобутанол, трет-бутанол, циклогексанол, тетрагідрофуриловий спирт, етиленгліколь, гліцерин, метилацетат, етилацетат, етиллактат, бутиролактон, етилейкарбонат, пропіленкарбонат, ацетонітрил, диметилсульфоксид, диметилформамід, диметилацетамід, N-метил-2-піролідон, N-октил-2-піролідон, N-децил-2-піролідон, ацетон, бутанон, метилізобутилкетон, метилпропілкетон, ацетофеон, циклогексанон, метилхлорид, трихлорметан, трихлоретан, тетрагідрофуран, діетиловий ефір, 1,2-диметоксигетан, діоксан, метил-трет-бутиловий ефір, етаноламін, піридин, хлорбензол, толуол, ксилол або тетраметилсечовину; за умови, що г і s одночасно не дорівнюють 0;

у кожному випадку у вільній формі чи у формі солі, і до їх таутомерів у кожному випадку у вільній формі чи у формі солі, до способу одержання і застосування цих сполук, їхніх солей і їх таутомерів; до пестицидів, діючу речовину яких вибирають із зазначених сполук і їхніх таутомерів; і до способу одержання цих сольватів, відповідно їхніх солей, до способу одержання цих композицій і до їх застосування.

Надалі слід розрізняти сполуку формули (I) або її солі, де г і s одночасно не дорівнюють 0, і піметрозин, що представляє собою несольватовану сполуку (г і s одночасно дорівнюють 0).

Сполуки формули (I) мають декілька основних центрів. Отже, вони можуть утворювати кислотну-адитивні солі. Такі солі утворюються, наприклад, із сильними неорганічними кислотами, наприклад, мінеральними кислотами, такими як перхлорна кислота, сірчана кислота, азотна кислота, азотиста кислота, фосфорна кислота чи галогеноводнева кислота, із сильними органічними карбоновими кислотами, такими як C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алканкарбонові кислоти, необов'язково заміщені, наприклад, галогеном, такими як оцтова кислота, такими як необов'язково ненасичені дикарбонові кислоти, наприклад, щавлева, малоїнова, янтарна, малеїнова, фумарова чи фталева кислота, такими як гідроксикарбонові кислоти, наприклад, аскорбінова, молочна, яблучна, винна чи лимонна кислота, чи бензойна кислота, або з органічними сульфоновими кислотами, такими як C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкансульфонова чи арилсульфонова кислоти, необов'язково заміщені, наприклад, галогеном, наприклад, метансульфонова чи паратолуолсульфонова кислота. Крім того, сполуки формули (I) можуть утворювати солі з основами. Придатними солями з основами є, наприклад, солі металів, такі як солі лужних чи лужноземельних металів, наприклад, солі натрію, калію чи магнію, або солі амонію чи органічного аміну, такого як морфолін, піперидин, піролідин, моно-, ди- або три(низч.)алкіламін, наприклад, етил-, діетил-, триетил- чи диметилпропіламін, або моно-, ди- чи тригідрокси(низч.)алкіламін, наприклад, моно-, ди- чи триетаноламін.

У даному випадку переважними є, з одного боку, солі мурашиної кислоти, оцтової кислоти і молочної кислоти, а з іншого боку, солі натрію, калію, магнію і кальцію, насамперед солі натрію. З іншого боку, також є переважною сполука формули (I) у вільній формі, тобто для якої г дорівнює 0.

Сполуки формули (I) мають також одну кислотну групу і тому можуть утворювати солі з основами. Придатними солями з основами є, наприклад, солі металів, включаючи металовмісні комплекси, такі як солі

лужного металу чи солі лужноземельного металу, наприклад, солі натрію, калію чи магнію, а також комплексні солі, наприклад, солі міді, нікелю чи заліза; або солі амонію чи органічного аміну, такого як, наприклад, морфолін, піперидин, піролідин, моно-, ди- чи три (низч.)алкіламін, наприклад, етил-, триетил- чи диметилпропіламін, або моно-, ди- чи тригідрокси(низч.)алкіламін, наприклад, моно-, ди- чи триетаноламін. Крім того, за необхідності можуть бути утворені відповідні внутрішні солі. У контексті даного винаходу переважними є солі, що володіють перевагами з погляду агрохімії. Виїде і нижче в даному описі мається на увазі, що сполуки формули (I) у вільній формі також включають відповідні солі і мається на увазі, що солі включають сполуки формули (I) у вільній формі. У цілому в кожному випадку вільна форма є переважною.

Інші переважні сполуки формули (1) відрізняються тим, що L означає метанол; насамперед L означає метанол і s дорівнює 0.

Інші переважні сполуки формули (I) відрізняються тим, що g дорівнює 0 і s дорівнює 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,25, 2,5, 2,75, 3, 3,25, 3,5, 3,75, 4, 5, 6, 7, 8 чи 12; переважно 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,25, 2,5, 2,75, 3, 3,25, 3,5, 3,75, 4, 5, 6, 7, 8 чи 12; більш переважно 1,5, 1,75, 2, 2,25, 2,5, 2,75, 3, 3,25, 3,5, 3,75, 4, 5 чи 6; найбільш переважно 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5 чи 4; особливо переважно 2.

Одним з найбільш переважних об'єктів винаходу є сполука формули (I), де g дорівнює 0 і s дорівнює 2 (дигідрат піметрозину), і яка має характеристики відбиття, одержані за допомогою дифракції рентгенівських променів на порошку, що представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Діаграма дифракції рентгенівських променів на порошку для дигідрату піметрозину

d(Å)	Інтенсивність
12,4	середня
7,1	слабка
6,8	дуже сильна
6,3	слабка
6,2	середня
5,82	дуже слабка
5,40	середня
5,14	дуже слабка
4,85	слабка
4,68	дуже слабка
4,52	дуже слабка
4,31	дуже слабка
4,14	слабка
4,08	дуже слабка
3,96	дуже слабка
3,83	дуже слабка
3,71	дуже слабка
3,58	слабка
3,47	дуже сильна
3,44	дуже сильна
3,25	сильна
3,21	слабка
3,09	середня
3,03	слабка
2,99	слабка
2,90	слабка
2,82	слабка
2,76	слабка
2,57	слабка

Іншим переважним об'єктом винаходу є сполука формули (I), де g дорівнює 1 і s дорівнює 0 і L означає метанол (метанолат піметрозину), і яка має характеристики відбиття, одержані за допомогою дифракції рентгенівських променів на порошку, що представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Діаграма дифракції рентгенівських променів на порошку для метанолату піметрозину

d(Å)	Інтенсивність
8,4	сильна
6,3	дуже слабка
5,96	слабка
5,51	дуже слабка
5,31	дуже слабка
5,18	дуже слабка
4,97	дуже слабка

4,81	дуже слабка
4,55	середня
4,42	слабка
4,22	слабка
3,94	дуже слабка
3,75	дуже слабка
3,48	сильна
3,38	дуже сильна
3,25	слабка
3,09	слабка
3,04	слабка
2,98	дуже слабка
2,94	дуже слабка
2,84	дуже слабка
2,81	дуже слабка
2,77	дуже слабка
2,74	дуже слабка
2,71	дуже слабка
2,66	слабка

Ще одним об'єктом винаходу є нова модифікація піметрозину (нижче в даному описі позначена як  $\beta$ -модифікація піметрозину), для якої  $g$  і  $s$  дорівнюють 0. Цю нову модифікацію одержують за допомогою сушіння при 120°C-150°C піметрозину, одержаного шляхом виділення в процесі одержання з водно-метанольної суспензії.

Таблиця 3

Діаграма дифракції рентгенівських променів на порошку для  $\beta$ -модифікації піметрозину

d(Å)	Інтенсивність
9,7	середня
8,4	дуже слабка
5,87	сильна
5,57	середня
5,14	дуже слабка
4,96	слабка
4,86	середня
4,69	дуже слабка
4,40	середня
4,29	дуже слабка
4,23	дуже слабка
3,83	слабка
3,73	слабка
3,66	слабка
3,49	сильна
3,34	дуже сильна
3,28	плече
3,06	слабка
2,95	дуже слабка
2,82	середня
2,65	слабка
2,60	дуже слабка
2,53	дуже слабка
2,48	дуже слабка
2,30	слабка
2,25	дуже слабка
2,20	дуже слабка
2,11	слабка
2,07	слабка
2,00	слабка

Для порівняння нижче приведена діаграма дифракції рентгенівських променів на порошку для відомої  $\alpha$ -модифікації піметрозину:

Таблиця 4

Діаграма дифракції рентгенівських променів на порошку для  $\alpha$ -модифікації піметрозину

---

d(Å)	Інтенсивність
11,9	слабка
9,7	середня
7,6	середня
6,4	дуже слабка
6Д	середня
5,95	середня
5,65	середня
5,26	середня
4,76	слабка
4,49	слабка
4,43	дуже слабка
4,37	слабка
4,11	сильна
3,99	дуже сильна
3,81	слабка
3,57	слабка
3,52	слабка
3,48	сильна
3,34	дуже сильна
3,26	дуже слабка
3,14	сильна
3,07	дуже слабка
2,99	середня
2,90	слабка
2,82	середня
2,80	слабка
2,75	слабка
2,66	дуже слабка
2,61	слабка

Вимір діаграм дифракції рентгенівських променів на порошку проводили за допомогою порошкового дифрактометра типу X'Pert (фірма Philips), обладнаного ТТК-камерою (фірма Anton Paar), з використанням випромінювання від мідного джерела (Cu) ( $\lambda=1,54060\text{Å}$ ). Виміри для дигідрату, результати яких представлені в таблиці 1, і для безводних форм, результати яких представлені в таблицях 3 і 4, проводили при кімнатній температурі. Виміри для метанолату, результати яких представлені в таблиці 2, проводили для зразка, запечатаного плівкою типу Kapton, при охолодженні ( $5^{\circ} - 8^{\circ}\text{C}$ ).

При створенні винаходу несподівано було встановлено, що висушений піметрозин, який не містить воду і не містить розчинник, має здатність оборотно поглинати воду чи розчинник з атмосфери або в процесі змішування чи розмелювання. Було встановлено, що при кімнатній температурі і відносній вологості менше приблизно 10% піметрозин, що містить воду, повністю дегідратується, а при відносній вологості від 60% до 70% знову включає приблизно до 16-17 мас.% води. Зазначений вище вміст води, що складає 16-17%, дуже близький до вмісту води у дигідраті. Навіть пестицидні композиції, що включають піметрозин, який не містить воду і не містить розчинник, як правило, поглинають воду або відповідний розчинник з атмосфери, якщо їх витримують при досить високому тиску пар. Така сольватація, насамперед поглинання води, композицій, насамперед порошоків і гранул, що диспергуються у воді, насамперед гранул, може привести до проблем при обробці і збереженні пестицидних композицій, однак такі проблеми не виникають, якщо піметрозин у формі визначеного сольвату чи у формі вищевказаної  $\beta$ -модифікації або вносять у пестицидну композицію в процесі одержання, або одержують відповідним шляхом під час вищевказаного процесу приготування. Наприклад, такі композиції не потрібно зберігати в герметичних контейнерах, а якщо контейнери були відкриті, то не потрібно знову герметично їх запечатувати для того, щоб зберегти якість товару.

Крім того, приготування композицій за винаходом, які мають відносно високий вміст води або які включають  $\beta$ -модифікацію піметроzinу, є більш простим у порівнянні з приготуванням композицій, які практично не містять воду або таких, що включають  $\alpha$ -модифікацію, оскільки приготування звичайно здійснюють таким чином, що на стадії приготування композиції додають воду, яку потім потрібно видалити. Необхідність повного чи практично повного видалення води являє собою істотний недолік, оскільки це супроводжується значним споживанням енергії, більш тривалим часом виготовлення, більш інтенсивним використанням устаткування і т.д.

Готова композиція піметроzinу із вмістом води приблизно 10 мас.% у нормальних умовах має лише дуже слабку тенденцію до поглинання вологи з повітря, тоді як композиція, у якій вміст води в процесі приготування був знижений до менш, ніж 5 мас.%, або яку виготовляли з використанням інгредієнтів, які практично не містять води, є дуже гігроскопічною. Тривале збереження композицій, що мають вміст води менш приблизно 5 мас.%,

вимагає герметичного упакування, непроникного для водяних пар, що відповідно вимагає великих витрат при виготовленні. Після використання утилізація такого упакування супроводжується великими проблемами в порівнянні з утилізацією звичайних контейнерів, що не є абсолютно водонепроникними.

Крім того, упакування, уміст яких не може бути використаний відразу, звичайно не можуть бути закриті досить герметичним образом. Тому вода неминуче буде поглинатися композицією, що не містить воду.

Якщо безводна композиція абсорбує воду, то її якість істотно знижується протягом періоду часу від декількох тижнів до декількох місяців. Це означає, що офіційні вимоги, що стосуються пропорції діючої

речовини в композиції, за визначених обставин можуть бути не дотримані. Тому абсорбція води безводною композицією може привести до того, що товари після збереження у виробника чи продавця не будуть користатися попитом, незважаючи на те, що діюча речовина в дійсності не піддалася розкладанню.

Спонтанність: Якість гранул, що диспергуються у воді, в значній мірі визначається зручністю їхнього застосування споживачем. Так, споживач очікує, що гранули цілком розпадаються на їхні вихідні частки після перемішування протягом декількох хвилин розчину для розпилення. При виготовленні композиції на основі піметрозину ця властивість, відома як спонтанність, не досягається, якщо застосовують композицію, яка спочатку була безводною чи мала низький вміст води, але в процесі збереження знову абсорбувала воду. На відміну від практично безводних композицій було встановлено, що гранули, які входять до композиції за винаходом, після збереження протягом 7 днів у відповідному пристрої для тестування цілком розпадалися на вихідні частки протягом декількох хвилин.

Таблиця 5

Порівняння спонтанності гранул на основі піметрозину, що мають вміст діючої речовини 50 мас.%, через різні проміжки часу (тестування здійснювали згідно CIPAC MT 174)

Проміжок часу	Вміст води, мас.%	Спонтанність у % одразу після виготовлення		Спонтанність у % після збереження без упакування протягом 7 днів при кімнатній температурі		
		0,5 хв.	1 хв.	Вміст води, мас.%	0,5 хв.	1 хв.
гранули I	5,1	95	98	13,2	25	31
гранули II	10,3	96	98	13,7	93	98

При оцінці спонтанності спочатку одержують розчин для розпилення шляхом струшування композиції в циліндричній посудині у присутності визначеної кількості води. Через 0,5 або 1 хв. 90% рідини видаляють у вакуумі, а іншу частину концентрують упарюванням. Після сушіння одержаний залишок аналізують і обчислення у % кількість первісно використаного продукту, суспендованого в рідині.

Без обліку вмісту води гранули мають склад, зазначений нижче в прикладі F10, і їх одержують відповідно до описаного в цьому прикладі методу.

Іншими перевагами композицій за винаходом є більш висока здатність до суспендування в рідині для розпилення і більш висока диспергованість.

Необхідний сольват може бути одержаний до об'єднання діючої речовини з ексципієнтами, використовуваними в композиції, або в альтернативному варіанті в процесі виготовлення композиції шляхом приведення діючої речовини в контакт із необхідною кількістю визначеного розчинника чи води. Тому виявляється можливим використовувати різні процеси для спеціального одержання таких сольватів і пестицидних композицій, що містять такі сольвати. Наприклад, піметрозин, що не містить воду і не містить розчинник, може бути перемішаний чи подрібнений у змішувачі в атмосфері з визначеним вмістом води чи розчинника до одержання необхідної форми. В іншому варіанті піметрозин, що має високий вміст води чи розчинника, що утворився в процесі одержання або що утворився при змішуванні піметрозину, що практично не містить розчинник і не містить воду, з великою кількістю розчинника чи води, сушать у сушарці до досягнення необхідного вмісту сольвативного агента. Таким чином, ці способи одержання сольватів, насамперед гідратів, піметрозину являють собою ще один об'єкт винаходу.

Придатні композиції сполук формули (I) описані, наприклад, у US-P 4931439. Усі вони відрізняються тим, що не містять піметрозин у сольватованій формі.

Препаративні форми, тобто агенти, склади чи композиції, що містять діючу речовину формули (I) і один або декілька твердих та/або рідких ексципієнтів для композиції, також є об'єктом винаходу. Їх одержують добре відомим методом, наприклад, шляхом однорідного змішування та/або подрібнювання діючої речовини формули (I) разом з ексципієнтами для композиції, такими як розчинники чи тверді носії. В альтернативному новому способі, що також є об'єктом винаходу, передбачається додавання сольвативного агента в процесі приготування композиції, у результаті чого в процесі приготування утворюється сольват. Відповідно до важливого варіанта цього способу сольвативний агент може бути доданий у надлишковій кількості і потім вилучений після завершення приготування, наприклад, шляхом випарювання до досягнення необхідного вмісту. Для визначених сумішей така процедура може істотно спростити процес приготування. Відповідні композиції, одержувані відповідно до цього способу, також є об'єктом винаходу.

При приготуванні композицій додатково можуть використовуватися поверхнево-активні речовини (детергенти). Приклади розчинників і твердих носіїв наведені, зокрема, в US-P 4931439. Придатними поверхнево-активними речовинами залежно від типу діючої речовини формули (I), що підлягає включенню в композицію, є ієіоногенні, катіоногенні та/або аніоногенні поверхнево-активні речовини і суміші поверхнево-активних речовин, що володіють гарними диспергуючими і змочувальними властивостями. Приклади придатних аніоногенних, неіоногенних та/або катіоногенних поверхнево-активних речовин наведені в US-P 4931439.

Інсектицидні й акарицидні композиції за винаходом, як правило, містять від 0,1 до 99 мас.%, переважно від

0,1 до 95 мас.% сполуки формули (I), від 1 до 99,9 мас.%, переважно від 5 до 99,8 мас.% твердого чи рідкого ексципієнта для композиції і від 0 до 25 мас.%, головним чином від 0,1 до 20 мас.% поверхнево-активної речовини. Також переважними є інсектицидні й акарицидні композиції, що, як правило, містять від 0,1 до 94 мас.%, головним чином від 0,1 до 90 мас.% піметрозину, від 5 до 30 мас.% сольвативного агента, від 1 до 94,9 мас.%, головним чином від 5 до 90 мас.% твердого чи рідкого ексципієнта для композиції і від 0 до 30 мас.%, головним чином від 0,1 до 25 мас.% поверхнево-активної речовини.

Зокрема, переважними є пестициди композиції, насамперед гранули, що містять від 3 до 5 мас.% чи від 30 до 50 мас.% іметрозину. Також переважними є порошки, що виявляють здатність диспергуватися у воді та містять від 25 до 50 мас.% піметрозину.

Переважними також є пестициди композиції, насамперед гранули, що містять від 8 до 40 мас.% переважно від 8 до 20 мас.%, найбільш переважно від 8 до 14 мас.% води. Так само переважними є пестициди композиції, насамперед гранули, що містять від 40 до 60 мас.% піметрозину. переважно 50 мас.% піметрозину.

Переважними також є порошки, що змочуються, що містять від 6 до 20 мас.%, переважно від 8 до 12 мас.% води і від 20 до 30 мас.% піметрозину, переважно 25 мас.% іметрозину.

При визначенні вмісту води слід брати до уваги той факт, що ексципієнти для композиції самі часто містять залишкову кількість води. Унаслідок цього дійсний вміст води в композиціях, як правило, трохи перевищує величину, розраховану для композиції, що містить тільки гідрати. У цілому, виміряні вмісти води на 1-5 мас.% перевищують розраховані значення. Поняття "композиція піметрозину, що практично не містить води чи має низький вміст води", використовуване вище чи нижче в даному описі, відноситься до пестицидної суміші, що містить максимум 6 мас.% води в перерахунок на загальну масу суміші.

Хоча як продукти, що надходять у продаж, найбільш переважні концентрати, безпосередній споживач, як правило, застосовує розведені композиції. Композиції можуть також містити інші інгредієнти, такі як стабілізатори, наприклад, за необхідності епоксидовані рослинні олії (епоксидована кокосова олія, рапсова олія чи соєва олія), активатори, піногасники, як правило силіконове масло, консерванти, регулятори в'язкості, зв'язувальні речовини, прилипателі, а також добрива чи інші діючі речовини.

Сполуки формули (I) звичайно наносять на рослини чи в місце їхнього заселення в концентраціях від 0,001 до 1,0 кг/га, переважно від 0,1 до 0,6 кг/га. Концентрація, необхідна для досягнення потрібної дії, може бути визначена експериментально. Вона залежить від типу дії, стадії розвитку рослини, що культивується, і виду шкідника, а також від типу обробки (місце, час, метод), при цьому результат обробки залежно від зазначених параметрів може варіюватися в широких межах, залежно від типу композицій згідно з поставленими цілями і переважними обставинами вибирають відповідні методи внесення, такі як обприскування, розпилення, обпилювання, змочування, розкидання чи полив.

Композиції, що містять сполуки формули (I), володіють високими інсектицидними властивостями, що дозволяє застосовувати їх на культурах сільськогосподарських рослин, насамперед таких як зернові, бавовник, соя, цукровий буряк, цукровий очерет, баштанні культури, рапс, кукурудза і рис. Під культурами сільськогосподарських рослин маються на увазі культури, що придбали толерантність до пестицидів у результаті звичайної селекції або за допомогою методів генної інженерії. Шкідники, насамперед комахи і представники ряду Асагіпа. для боротьби з якими можуть застосовуватися композиції за винаходом, описані, наприклад, у US-P 931439 і US-P 46.145.

Нижче винахід проілюстрований на прикладах, що не обмежують його обсяг.

Приклади композицій % означає мас.%.

Приклад F1: Концентрати, що емульгуються

Інгредієнти	а)	б)	в)
метанолат піметрозину	2,5%	4,0%	0,5%
додецилбензолсульфонат кальцію	5%	8%	6%
полі етиленгліколевий ефір касторової олії (36 молів EO)	5%	—	—
поліетиленгліколевий ефір трибутилфенолу (30 молів EO)	—	4%	4%
молочна кислота	80%	71%	—
мурашина кислота	—	—	64,5%
N-октилпіролідон	7,5%	5%	20%

Емульсії будь-якої необхідної концентрації можуть бути одержані з таких концентратів шляхом розведення водою.

Приклад F2: Розчини

Інгредієнти	а)	б)	в)
тригідрат піметрозину	30%	20%	10%
мурашина кислота	70%	—	—
оцтова кислота	—	80%	—
молочна кислота	-	-	90%

Приклад F3: Розчини

Інгредієнти	а)	б)	в)
метанолат піметрозину	30%	20%	10%
мурашина кислота	70%	—	—
оцтова кислота	—	80%	—

молочна кислота - - 90%

Розчини можуть застосовуватися у вигляді мікрокрапель.

Приклад F4: Гранули з покриттям

Інгредієнти	а)	б)	в)
піметрозин-CH <sub>3</sub> ОН	5%	3%	2,5%
високодисперсний двоокис кремнію	6%	5%	4%
поліетиленгліколь 300	5%	4%	3%
карбонат кальцію	84%	88%	90,5%

Діючу речовину суспендують у поліетиленгліколі 300, розпилюють на носій і потім гранули опилують двоокисом кремнію.

Приклад F5: Дуети

Інгредієнти	а)	б)
дигідрат піметрозиу	2%	5%
високодисперсний двоокис кремнію	1%	5%
тальк	97%	-
каолін	-	90%

Готові до застосування дуети одержують шляхом однорідного змішування носіїв з діючою речовиною і наступного подрібнювання.

Приклад F6: Порошки, що змочуються

Інгредієнти	а)	б)	в)
дигідрат піметрозиу	25%	50%	75%
лігносульфонат натрію	5%	—	8%
лаурилсульфат натрію	3%	—	—
діізобутиліафталінсульфонат натрію	—	6%	8%
поліетиленгліколевий ефір октилфенолу (7-8 молів ЕО)	—	2%	—
високодисперсний двоокис кремнію	5%	10%	9%
каолін	62%	27%	—

Сполуки змішують з ад'ювантами й одержану суміш подрібнюють у відповідному млині, одержуючи порошки, що змочуються, які можуть бути розведені водою до одержання суспензій будь-якої необхідної концентрації.

Приклад F7: Гранули, що змочуються

Інгредієнти	а)	б)	в)
дигідрат піметрозиу	30%	40%	85%
лігносульфонат натрію	30%	30%	12,8%
дибутиліафталінсульфонат натрію	5%	—	2,0%
блок-сополімер поліоксіалкілату	5%	7,5%	—
полімерний органічний носій	5%	—	—
піногасник	0,1%	0,2%	0,2%
каолін	24,9%	—	—
тальк	-	22,3%	-

Діючу речовину змішують і подрібнюють з ад'ювантами, суміш звожують водою. Одержану суміш екструдують, гранулюють і потім сушать у потоці повітря.

Приклад Г8: Суспензійний концентрат

дигідрат піметрозиу	40%
пропіленгліколь	5%
поліетиленгліколевий ефір нонилфенолу (15 молів ЕО)	6%
триетаноламінфосфат поліетилен-гліколевого ефіру тристирилфенолу	7%
гетерополісахарид	1%
2-бензізотіазол-3-он	0,2%
силіконове масло у формі 75%-ної водяної емульсії	0,8%
вода	40%

Тонкоподрібнену діючу речовину змішують з ад'ювантами. Таким шляхом одержують суспензійний концентрат, з якого шляхом розведення водою можуть бути одержані суспензії будь-яких необхідних концентрацій.

Приклад 9: Одержання гранул, які диспергуються у воді, що містять сполуку формули (I):

Перераховані нижче сполуки змішують і потім подрібнюють у придатному млині.

60% безводного піметрозиу

5% дибутиліафталінсульфонату натрію

10% лігносульфонату натрію

5% сульфату натрію  
15% полімерного органічного носія  
0,1% перфторалкілфосфорної кислоти  
4,9% діоксиду кремнію

Після цього суміш змішують з 35-45 мас.% води і гранулюють. Після сушіння за допомогою звичайної сушарки безупинної дії до досягнення залишкової вологості 8-12% одержані гранули просівають крізь сито, виділяючи гранули, що мають визначений розмір. У результаті одержують гранули, що містять сполуки формули (1) у гідратованій формі.

Приклад 10: Одержання гранул, що диспергуються у воді, що містять сполуку формули (I):

Змішують перераховані нижче сполуки.

50% безводного піметрозину  
5% дибутилнафталінсульфонату натрію  
10% лігносульфонату натрію  
5% сульфату натрію  
15% полімерного органічного носія

0,1% перфторалкілфосфорної кислоти необхідну для доведення до 100% кількість діоксиду кремнію.

Після цього суміш змішують з 50-70 мас.% води і гранулюють. Після сушіння за допомогою звичайної сушарки безупинної дії до досягнення залишкової вологості 8-12% одержані гранули просівають крізь сито, виділяючи гранули, що мають визначений розмір. У результаті одержують гранули, що містять сполуку формули (I) у гідратованій формі.

Приклади одержання сольватів формули (I) і композицій, що містять такі сольвати:

Приклад P1: Одержання сполуки формули (I), де  $g$  дорівнює 0 і  $s$  дорівнює 2 (дигідрат піметрозину):

Піметрозин зберігають у закритому контейнері протягом 10 днів у атмосфері, в якій підтримується відносна вологість 89%. Потім продукт видаляють з контейнера та врівноважують у лабораторній атмосфері. При тестуванні при різних температурах встановлено, що втрата маси одержаного продукту при зміні температури від кімнатної до 125°C складає 13,9%, що відповідає двом молекулам води (теоретична втрата води складає 14,2%).

Діаграма дифракції, одержана за допомогою рентгенівського дифрактометра з використанням мідного джерела радіоактивного випромінювання ( $\lambda=1,54060\text{Å}$ ) при кімнатній температурі, представлена в таблиці 1.

Приклад P2: Одержання сполуки формули (I), де  $g$  дорівнює 0 і  $s$  дорівнює 2 (дигідрат піметрозину):

Визначену кількість води (16 мас.% у перерахунку на масу піметрозину, що не містить воду) розпилюють при охолодженні в змішувачі тільки на діючу речовину, а потім порошок повільно перемішують до охолодження до кімнатної температури.

Приклад P6: Одержання сполуки формули (I), де  $g$  дорівнює 0 і  $s$  дорівнює 2 (дигідрат піметрозину):

Визначену кількість води розпилюють у високошвидкісному змішувачі тільки на суміш діючої речовини і ексципієнтів для композиції, і після нетривалого витримування порошок піддають подальшій обробці з одержанням кінцевої композиції.

Приклад P4: Одержання сполуки формули (I), де  $g$  дорівнює 0 і  $s$  дорівнює 2 (дигідрат піметрозину):

У посудині, обладнаній мішалкою, піметрозин суспендують у воді в присутності інших компонентів композиції і потім суміш, розпилюють у потоці повітря і сушать до досягнення залишкової вологості 6-15%.

Приклад P5:

0,5 г піметрозину перемішують протягом 9 днів при 25° С в 2,5 г води; після чого суспензію фільтрують. У результаті одержують дигідрат, у якого втрата маси складає 12% за даними термогравіметрії.

Приклад P6: Одержання сполуки формули (I), де  $g$  дорівнює 1 і  $s$  дорівнює 0, і  $L$  означає метанол (метанолат піметрозину):

0,488 г піметрозину, що не містить воду, додають при 0°C до 1,909 г безводного метанолу і перемішують протягом 7 днів при 0°C. Суспензію фільтрують через фриту без застосування вакууму. Потім залишок на фільтрі відразу аналізують за допомогою рентгенівського дифрактометра. Діаграма приведена в таблиці 2. За даними термогравіметричного аналізу в діапазоні температур від 0°C до 100° С втрата маси складає 12,4%, що відповідає одній молекулі метанолу (теоретично: 12,8 мас.%).