



(51) МПК
C07D 231/14 (2006.01)
A01N 43/56 (2006.01)
A01P 3/00 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2009138019/04, 19.02.2008**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.02.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
16.03.2007 EP 07005456.4

(43) Дата публикации заявки: **27.04.2011** Бюл. № 12

(45) Опубликовано: **27.12.2012** Бюл. № 36

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: **EA 200500574 A1, 27.10.2005. WO
 2006/037632 A1, 13.04.2006.**

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: **16.10.2009**

(86) Заявка РСТ:
EP 2008/001259 (19.02.2008)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2008/113447 (25.09.2008)

Адрес для переписки:

**105082, Москва, Спартаковский пер., 2, стр.
 1, секция 1, этаж 3, "ЕВРОМАРКПАТ",
 И.А.Веселицкой**

(72) Автор(ы):

**БОННЕТТ Пол Эдуард (US),
 ДЖОРДЖ Нил (GB),
 ДЖОНС Айан Кевин (GB),
 ШАХ Шаилеш (CN)**

(73) Патентообладатель(и):

**ЗИНГЕНТА ЛИМИТЕД (GB),
 ЗИНГЕНТА ПАРТИСИПЕЙШНС АГ (CN)**

(54) НОВЫЕ ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ МИКРОБИОЦИДА

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым твердым формам (9-изопропил-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-метанафталин-5-ил)-амида 3-дифторметил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, представляющим собой различные кристаллические модификации и гидраты, которые охарактеризованы порошковой

рентгенограммой. Изобретение также относится к композициям, содержащим эти новые твердые формы и к способу получения композиции. Данные композиции могут применяться для борьбы с заражением культурных растений патогенами. 6 н. и 5 з.п. ф-лы, 15 ил., 5 пр., 3 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 231/14 (2006.01)
A01N 43/56 (2006.01)
A01P 3/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2009138019/04, 19.02.2008**

(24) Effective date for property rights:
19.02.2008

Priority:

(30) Convention priority:
16.03.2007 EP 07005456.4

(43) Application published: **27.04.2011 Bull. 12**

(45) Date of publication: **27.12.2012 Bull. 36**

(85) Commencement of national phase: **16.10.2009**

(86) PCT application:
EP 2008/001259 (19.02.2008)

(87) PCT publication:
WO 2008/113447 (25.09.2008)

Mail address:

**105082, Moskva, Spartakovskij per., 2, str. 1,
seksija 1, ehtazh 3, "EVROMARKPAT",
I.A.Veselitskoj**

(72) Inventor(s):

**BONNETT Pol Ehdvard (US),
DZhORDZh Nil (GB),
DZhONS Ajan Kevin (GB),
ShAKh Shailesh (CH)**

(73) Proprietor(s):

**ZINGENTA LIMITED (GB),
ZINGENTA PARTISIPEJShNS AG (CH)**

(54) NOVEL SOLID FORMS OF MICROBIOCIDE

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to novel solid forms of 3-difluoromethyl-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (9-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methano-naphthalen-5-yl)-amide, which are various crystalline modifications and hydrates characterised

by an X-ray powder diffraction pattern. The invention also relates to compositions containing these novel solid forms and a method of producing a composition.

EFFECT: compositions can be used infection of crops by pathogens.

11 cl, 15 dwg, 5 ex

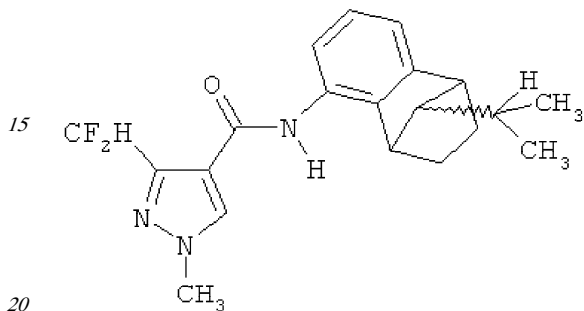
RU 2 470 921 C2

RU 2 470 921 C2

Настоящее изобретение относится к новым твердым формам (9-изопропил-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-метанонафталин-5-ил)-амида 3-дифторметил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, таким как кристаллические модификации и гидраты, композициям, содержащим эти новые твердые формы и к их применению для борьбы с заражением культурных растений патогенами.

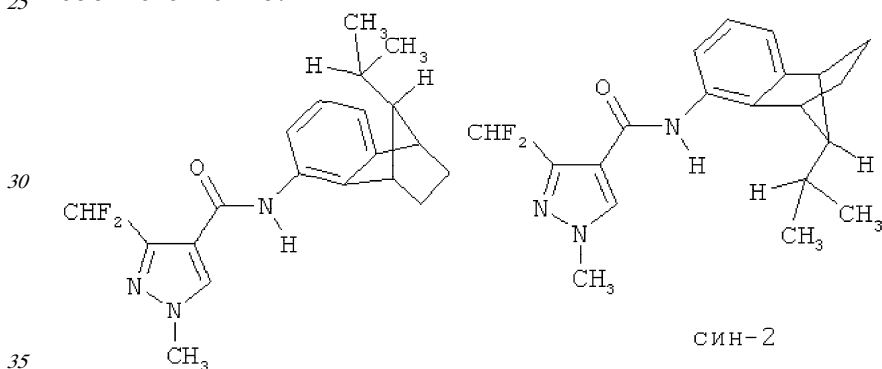
Указанный выше амид является ценным фунгицидом и описан, например, в WO 04/35589 и WO 06/37632.

(9-Изопропил-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-метанонафталин-5-ил)-амид 3-дифторметил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты обладает структурой формулы (I) и в настоящем изобретении также называется "соединением формулы (I)":



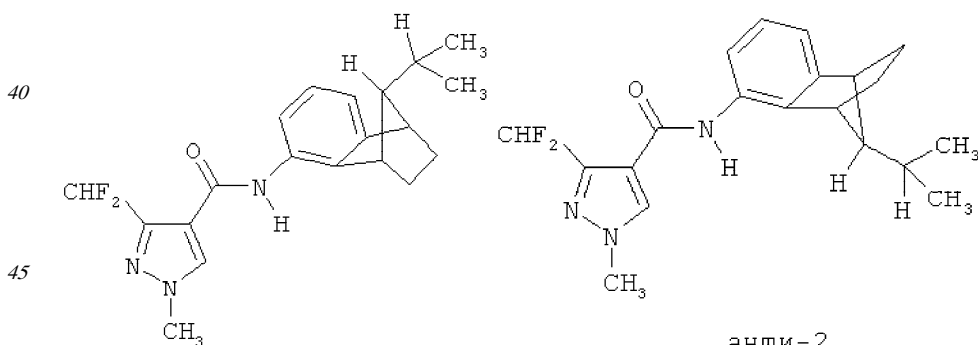
(I)

Соединение формулы (I) может находиться в 4 стереоизомерных формах, показанных, как две пары энантиомеров формул син-1/син-2 и анти-1/анти-2 соответственно:



син-1

син-2



анти-1

анти-2

В контексте настоящего изобретения "рацемический син-(9-изопропил-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-метанонафталин-5-ил)-амид 3-дифторметил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты" или "рацемическое син-соединение формулы (I)" означает рацемическую смесь соединений формулы син-1 и син-2.

В контексте настоящего изобретения "рацемический анти-(9-изопропил-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-метанонафталин-5-ил)-амид 3-дифторметил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты" или "рацемическое анти-соединение формулы (I)" означает рацемическую смесь соединений формулы анти-1 и анти-2.

Новая полиморфная форма рацемического син-соединения формулы (I) ("модификация С"):

Кристаллический материал рацемического син-соединения формулы (I), обладающий определенной температурой плавления, равной 110-112°C (диастереоизомерная чистота: 90%), раскрыт в WO 04/35589. Этот кристаллический материал в настоящем изобретении называется "кристаллическая модификация А рацемического син-соединения формулы (I)". Вторая кристаллическая форма рацемического син-соединения формулы (I) раскрыта в РСТ/EP2006/00898 и в настоящем изобретении называется "кристаллическая модификация В рацемического син-соединения формулы (I)".

Аморфный материал, являющийся смесью син- и анти-соединений формулы (I), обладающей отношением син/анти, составляющим 35:65, раскрыт в WO 04/35589.

Различные кристаллические модификации химических соединений могут обладать сильно различающимися физическими характеристиками, что может привести к непредвиденным затруднениям при промышленном получении и обработке этих соединений. Характеристики кристаллических модификаций часто оказывают критически важное влияние на способность к отделению (фильтрование), перемешиваемость (форма кристалла), поверхностную активность (вспенивание), скорость сушки, растворимость, качество, пригодность для приготовления композиций, стабильность при хранении и биологическую эффективность, например, фармацевтически и агрохимически активных соединений. Например, размол и характеристики при изготовлении препаративных форм (например, гранулирование, размол, перемешивание, растворение) продуктов могут быть совершенно разными в зависимости от соответствующей модификации. Поскольку в зависимости от предполагающейся методики приготовления препаративной формы важны разные физические характеристики соответствующих продуктов, особенно важно выявить кристаллическую форму, оптимальную для соответствующей методики приготовления препаративной формы. Кроме того, при некоторых термодинамических условиях модификация быстро превратится в другую нежелательную модификацию, что может привести, например, к ухудшению стабильности при хранении приготовленной препаративной формы агрохимического материала. Количество полиморфных состояний химического соединения непредсказуемо. Наиболее стабильное полиморфное состояние может не образоваться, поскольку скорость образования новой кристаллической формы может быть очень низкой.

Поэтому в основу настоящего изобретения была положена задача получения новых кристаллических модификаций рацемического син-соединения формулы (I) с хорошими характеристиками с точки зрения приготовления препаративной формы активного ингредиента и ее стабильности при хранении в виде твердого вещества или в виде типичных препаративных форм, используемых в агрохимии, таких как концентрат суспензии (КС).

Настоящее изобретение относится к кристаллической модификации С рацемического син-соединения формулы (I) ("модификация С"), где указанная кристаллическая модификация характеризуется порошковой рентгенограммой, описанной с помощью межплоскостных расстояний и относительных интенсивностей,

где указанная порошковая рентгенограмма содержит следующие характеристические линии: 13,74 Å (интенсивная), 7,95 Å (малоинтенсивная), 6,94 Å (средней интенсивности), 6,04 Å (малоинтенсивная), 4,43 Å (средней интенсивности) и 3,72 Å (интенсивная). Порошковую рентгенограмму получали с помощью современного порошкового рентгеновского дифрактометра Bruker-AXS D8, источник: Cu K α 1.

Модификация С рацемического син-соединения формулы (I) отличается от модификаций А и В по термодинамической стабильности, физическим характеристикам, таким как характеристики поглощения в ИК-спектрах и спектрах комбинационного рассеяния, по данным рентгеноструктурных исследований и растворимости в воде или других жидких носителях, обычно используемых в агрохимических препаративных формах.

Модификация С обладает значительными преимуществами по сравнению с модификацией А. Так, например, ДСК (дифференциальная сканирующая калориметрия), исследования растворимости и другие эксперименты неожиданно показали, что модификация С обладает значительно более высокой термодинамической стабильностью, чем модификация А. Например, растворимость в воде модификации С меньше, чем растворимость в воде модификации А в соответствующих температурных диапазонах. В водных суспензиях полиморфная форма с наименьшей растворимостью более стабильна. Полиморфная форма с большей растворимостью нестабильна, поскольку окружающая водная фаза пересыщена более стабильной полиморфной формой, что приводит к растворению более нестабильной полиморфной формы и кристаллизации более стабильной полиморфной формы. Обусловленное этим увеличение размера частиц может привести к изменению стабильности приготовленной суспензии.

Для фунгицида особенно важно, чтобы его агрохимическая препаративная форма обеспечивала высокую и воспроизводимую стабильность в течение длительного времени. Это предварительное условие обеспечивается путем включения рацемического син-соединения формулы (I) в форме кристаллической модификации С, что обусловлено ее высокой термодинамической стабильностью по сравнению с кристаллической модификацией А. В частности, это проявляется для агрохимической дозированной формы концентрата суспензии. Если активный ингредиент подвергают превращениям, это может повлиять на стабильность такой препаративной формы.

Агрохимически активные ингредиенты или их полиморфные формы, которые представляют первостепенный интерес для разработки новых активных ингредиентов, являются такими, которые обладают высокой стабильностью и у которых отсутствуют указанные выше недостатки. Для модификации С выполняются эти предварительные условия.

Модификацию С получали, как описано в примере Р1 (самопроизвольная кристаллизация из раствора в о-ксилоле). Указанную модификацию также можно получить по методике кристаллизации, описанной в примере Р1b), при использовании других растворителей, таких как ацетонитрил, метилциклогексан, 1-пентанол или 1,2-пропандиол.

Модификацию С исследовали с помощью порошковой рентгенографии (с помощью современного порошкового рентгеновского дифрактометра Bruker-AXS D8, источник: Cu K α 1) и получали порошковую рентгенограмму, содержащую характеристические линии с межплоскостными расстояниями (значения межплоскостных расстояний в ангстремах), равными 13,74 Å (интенсивная), 7,95 Å (малоинтенсивная), 6,94 Å (средней интенсивности), 6,04 Å (малоинтенсивная), 4,43 Å

(средней интенсивности) и 3,72 Å (интенсивная) (см. таблицу 1 или фиг.1).

Исследование модификации С рацемического син-соединения формулы (I) (порошковая рентгенограмма)			Таблица 1
5	2-Тэта	Межплоскостное расстояние (Å)	Интенсивность
	6,44	13,74	интенсивная
	11,17	7,95	малоинтенсивная
	11,54	7,70	средней интенсивности
	12,82	6,94	средней интенсивности
10	14,78	6,04	малоинтенсивная
	16,35	5,47	интенсивная
	17,00	5,27	средней интенсивности
	18,41	4,88	малоинтенсивная
	20,37	4,43	средней интенсивности
	22,39	4,04	интенсивная
15	24,45	3,72	интенсивная
	25,43	3,59	средней интенсивности

В отличие от этого модификации А и В обладают порошковой рентгенограммой с разными характеристическими линиями: 21,98 Å (средней интенсивности), 10,81 Å (малоинтенсивная.), 8,79 Å (малоинтенсивная), 6,51 Å (малоинтенсивная), 4,65 Å (средней интенсивности) и 4,20 Å (средней интенсивности) (модификация А); и 13,42 Å (интенсивная), 9,76 Å (средней интенсивности), 6,93 Å (средней интенсивности), 6,74 Å (средней интенсивности), 4,79 Å (средней интенсивности), 4,73 Å (средней интенсивности) и 3,66 Å (средней интенсивности) (модификация В). Обе рентгенограммы описаны в РСТ/ЕР2006/00898 (см. таблицы 7-8 и фиг.1-2). Порошковые рентгенограммы получены, как описано выше для модификации С.

По спектру комбинационного рассеяния модификация С отличается от модификаций А и В по форме и относительной интенсивности многих полос (см. фиг.2). Спектры комбинационного рассеяния модификаций А и В приведены в РСТ/ЕР2006/00898, фиг.4 и 3. Для регистрации всех спектров комбинационного рассеяния использовали прибор Thermo Electron Almega Raman Microscope (785 нм, режим высокого разрешения).

Характеристичной для модификации С также является термограмма, полученная с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии ("ДСК") (см. фиг.3). Она обладает эндотермическим пиком обычно в диапазоне от 130 до 142°C, но его положение сильно зависит от чистоты. Например, кристаллическая модификация С в чистой форме обычно обладает пиком при температуре, равной 141°C, и эндотермическим сигналом обычно около 83 Дж/г. Эта термограмма характерно отличается от термограмм модификаций А и В. Модификация А обладает эндотермическим пиком примерно при 112°C и эндотермическим сигналом, равным 76; модификация В обладает пиком примерно при 128°C и сигналом, равным 90 Дж/г (см. РСТ/ЕР2006/00898, фиг.5-6). Все измерения проводили с помощью прибора Metler Toledo 820 DSC в закрытой, но не герметизированной чашке со скоростью нагрева, равной 10 К/мин. Типичное количество образца составляло примерно 5 мг.

Настоящее изобретение предпочтительно относится к кристаллической модификации С рацемического син-соединения формулы (I), где указанная кристаллическая модификация характеризуется порошковой рентгенограммой, описанной с помощью межплоскостных расстояний и относительных интенсивностей, где указанная порошковая рентгенограмма содержит следующие характеристические

линии: 13,74 Å (интенсивная), 7,95 Å (малоинтенсивная), 7,70 Å (средней интенсивности), 6,94 Å (средней интенсивности), 6,04 Å (малоинтенсивная), 5,47 Å (интенсивная), 5,27 Å (средней интенсивности), 4,88 Å (малоинтенсивная), 4,43 Å (средней интенсивности), 4,04 Å (интенсивная), 3,72 Å (интенсивная) и 3,59 Å (средней интенсивности).

Настоящее изобретение предпочтительно относится к кристаллической модификации С рацемического син-соединения формулы (I), где указанная кристаллическая модификация характеризуется порошковой рентгенограммой, представленной на фиг.1.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения кристаллическая модификация С рацемического син-соединения формулы (I) обладает на термограмме, полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии, эндотермическим сигналом с пиком в диапазоне от 130 до 142°C.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения кристаллическая модификация С рацемического син-соединения формулы (I) находится в основном в чистой форме. В контексте настоящего изобретения "в основном чистая" означает, что предпочтительно содержится не менее 70 мас.% кристаллической модификации С рацемического син-соединения формулы (I), более предпочтительно - не менее 75 мас.%, еще более предпочтительно - не менее 80 мас.%. Химическая природа материала, который не является кристаллической модификацией С рацемического син-соединения формулы (I), зависит от методики получения и/или очистки и по меньшей мере его часть может представлять собой, например, рацемическое анти-соединение формулы (I), которое может находиться в твердом растворе в кристаллической матрице син-соединения или в форме индивидуального кристаллического или аморфного материала.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения кристаллическая модификация С рацемического син-соединения формулы (I) находится в чистой форме. В контексте настоящего изобретения "чистая" означает, что содержится не менее 90 мас.% кристаллической модификации С рацемического син-соединения формулы (I), более предпочтительно - не менее 95 мас.%, еще более предпочтительно - не менее 98 мас.%.

Новая полиморфная форма рацемического анти-соединения формулы (I) ("модификация I"):

Как указано выше, в WO 04/35589 описан обогащенный анти-формой аморфный материал соединений формулы (I), который обладает отношением анти/син, составляющим 65:35. Обогащенный анти-формой кристаллический материал в настоящее время не известен.

Единственный кристаллический материал соединения формулы (I), который известен, сильно обогащен син-формой. Как указано выше, этот материал является кристаллической модификацией А или В рацемического син-соединения формулы (I) и известен из WO 04/35589 и РСТ/EP2006/00898. Оба материала обладают диастереоизомерной син-чистотой, равной примерно 75% или более. С помощью рентгеноструктурного анализа или ДСК этих материалов другая кристаллическая форма не обнаружена. Это показывает, что в этих материалах все анти-соединения находятся или в твердом растворе в кристаллических матрицах син-соединений или в форме аморфного материала.

Поэтому для обогащенного анти-формой материала необходимо получение новых кристаллических модификаций с хорошими характеристиками с точки зрения

приготовления препаративной формы активного ингредиента и ее стабильности при хранении в виде твердого вещества или в виде типичных препаративных форм, используемых в агрохимии, таких как концентрат суспензии (КС).

5 Аморфный материал обладает некоторыми недостатками. В температурных диапазонах, которые типичны для хранения агрохимических препаративных форм, аморфный материал ведет себя, как недоохлажденная пересыщенная жидкость. Поэтому он термодинамически нестабилен и будет кристаллизоваться с течением времени, т.е. его физико-химические характеристики будут меняться. Если активный
10 ингредиент хранят, например, в виде не включенного в композицию технического материала или в виде твердого включенного в композицию материала (такие как препаративная форма в виде диспергирующихся в воде гранул, ДГ) эта нестабильность при хранении может привести к непредвиденным затруднениям при последующей обработке этих активных ингредиентов. Кроме того, аморфный
15 материал обычно обладает более высокой растворимостью в воде в соответствующих температурных диапазонах. В водных суспензиях (таких как препаративные формы КС), аморфный материал нестабилен, поскольку окружающая водная пересыщена более стабильными кристаллическими формами, что приводит к растворению более
20 нестабильного аморфного материала и кристаллизации более стабильной кристаллической формы. Вызванное этим изменение размеров частиц может привести к изменению стабильности приготовленной суспензии. Для фунгицида особенно важно, чтобы его агрохимическая препаративная форма обеспечивала высокую и воспроизводимую стабильность в течение длительного времени.

25 Настоящее изобретение относится к кристаллической модификации I рацемического анти-соединения формулы (I) ("модификация I"), где указанная кристаллическая модификация характеризуется порошковой рентгенограммой, описанной с помощью межплоскостных расстояний и относительных интенсивностей, где указанная
30 порошковая рентгенограмма содержит следующие характеристические линии: 16,19 Å (очень интенсивная), 11,77 Å (интенсивная), 9,47 Å (средней интенсивности), 5,49 Å (очень интенсивная), 5,16 Å (средней интенсивности), 4,61 Å (интенсивная) и 4,22 Å (интенсивная). Порошковую рентгенограмму получали с помощью современного порошкового рентгеновского дифрактометра Bruker-AXS D8, источник: Cu K α 1.

35 Модификация I по агрегатному состоянию отличается от известного материала, обогащенного анти-формой, который является аморфным. Модификация I обладает указанными выше значительными преимуществами по сравнению с известным аморфным обогащенным анти-формой материалом.

40 Агрохимически активные ингредиенты или их полиморфные формы, которые представляют первостепенный интерес для разработки новых активных ингредиентов, являются такими, которые обладают высокой стабильностью и у которых отсутствуют указанные выше недостатки. Для модификации I рацемического анти-соединения формулы (I) выполняются эти предварительные условия.

45 Модификацию I рацемического анти-соединения формулы (I) получали, как описано в примере P2 (самопроизвольная кристаллизация из раствора в гексане). Указанную модификацию также можно получить по методике кристаллизации, описанной в примере P1b) при использовании других растворителей, таких как этанол, изопропанол, 2-метилпентан, ацетон, 1-пентанол, этилацетат, 2-метил-2-бутанол,
50 метилциклогексан и о-ксилол.

Модификацию I исследовали с помощью порошковой рентгенографии (как описано выше для модификации С рацемического син-соединения формулы (I)) и получали

рентгенограмму с характеристическими линиями с межплоскостными расстояниями (значения межплоскостных расстояний в ангстремах), равными 16,19 Å (очень интенсивная), 11,77 Å (интенсивная), 9,47 Å (средней интенсивности), 5,49 Å (очень интенсивная), 5,16 Å (средней интенсивности), 4,61 Å (интенсивная) и 4,22 Å (интенсивная) (см. таблицу 2 или фиг.4).

Таблица 2

Исследование модификации I рацемического анти-соединения формулы (I) (порошковая рентгенограмма)		
2-Тэта	Межплоскостное расстояние (Å)	Интенсивность
5,46	16,19	очень интенсивная
6,47	13,67	малоинтенсивная
7,52	11,77	интенсивная
9,36	9,47	средней интенсивности
13,01	6,84	малоинтенсивная
16,30	5,49	очень интенсивная
17,38	5,16	средней интенсивности
19,51	4,61	интенсивная
21,40	4,22	интенсивная
22,93	3,95	интенсивная
23,92	3,80	средней интенсивности
25,44	3,59	малоинтенсивная

Спектр комбинационного рассеяния модификации I также содержит характеристические полосы (см. фиг.5). Спектр снимали так, как описано выше для модификации C рацемического син-соединения формулы (I).

Характеристичной для модификации I также является термограмма, полученная с помощью ДСК (см. фиг.6). Кристаллическая модификация I в чистой форме обычно обладает эндотермическим пиком при 140°C и обычно эндотермическим сигналом, равным примерно 92,3 Дж/г. Измерение проводили, как описано выше для модификации C рацемического син-соединения формулы (I).

Настоящее изобретение предпочтительно относится к кристаллической модификации I рацемического анти-соединения формулы (I), где указанная кристаллическая модификация характеризуется порошковой рентгенограммой, описанной с помощью межплоскостных расстояний и относительных интенсивностей, где указанная порошковая рентгенограмма содержит следующие характеристические линии: 16,19 Å (очень интенсивная), 13,67 Å (малоинтенсивная), 11,77 Å (интенсивная), 9,47 Å (средней интенсивности), 6,84 Å (малоинтенсивная), 5,49 Å (очень интенсивная), 5,16 Å (средней интенсивности), 4,61 Å (интенсивная), 4,22 Å (интенсивная), 3,95 Å (интенсивная), 3,80 Å (средней интенсивности) и 3,59 Å (малоинтенсивная).

Настоящее изобретение предпочтительно относится к кристаллической модификации I рацемического анти-соединения формулы (I), где указанная кристаллическая модификация характеризуется порошковой рентгенограммой, представленной на фиг.4.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения кристаллическая модификация I рацемического анти-соединения формулы (I) находится в основном в чистой форме. В контексте настоящего изобретения "в основном чистая" означает, что предпочтительно содержится не менее 75 мас.% кристаллической модификации I рацемического анти-соединения формулы (I), более предпочтительно - не менее 80 мас.%. Химическая природа материала, который не является кристаллической модификацией I рацемического антисоединения формулы (I), зависит от методики получения и/или очистки и по меньшей мере его часть может представлять собой,

например, рацемическое син-соединение формулы (I), которое может находиться в твердом растворе в кристаллической матрице анти-соединения или в форме индивидуального кристаллического или аморфного материала.

5 В другом варианте осуществления настоящего изобретения кристаллическая модификация I рацемического анти-соединения формулы (I) находится в чистой форме. В контексте настоящего изобретения "чистая" означает, что не содержится менее 90 мас.% кристаллической модификации I рацемического анти-соединения формулы (I), более предпочтительно - не менее 95 мас.%, еще более предпочтительно - не менее 98
10 мас.%.

Новый моногидрат рацемического анти-соединения формулы (I) ("моногидрат в форме A"):

Настоящее изобретение также относится к моногидрату в форме A рацемического анти-соединения формулы (I), где указанная форма характеризуется порошковой
15 рентгенограммой, описанной с помощью межплоскостных расстояний и относительных интенсивностей, где указанная порошковая рентгенограмма содержит следующие характеристические линии: 6,39 Å (малоинтенсивная), 6,08 Å (малоинтенсивная), 5,33 Å (интенсивная), 4,07 Å (малоинтенсивная), 3,84 Å (средней
20 интенсивности) и 3,47 Å (малоинтенсивная). Порошковую рентгенограмму получали с помощью современного порошкового рентгеновского дифрактометра Bruker-AXS D8, источник: Cu K α 1.

Моногидрат в форме A рацемического анти-соединения формулы (I) по агрегатному состоянию отличается от агрегатного состояния всех известных анти-
25 соединений, которые являются или обогащенными анти-формой, но аморфными, или содержатся только в небольших количествах в твердом растворе в кристаллических матрицах син-соединений, описанных выше. Моногидрат в форме A также отличается от модификации I рацемического анти-соединения формулы (I) по содержанию воды,
30 термодинамической стабильности, физическим характеристикам, таким как характеристики поглощения в ИК-спектрах и спектрах комбинационного рассеяния, по данным рентгеноструктурных исследований и растворимости в воде или других жидких носителях, обычно используемых в агрохимических препаративных формах.

Моногидрат в форме A рацемического анти-соединения формулы (I) обладает
35 значительными преимуществами с точки зрения стабильности при хранении по сравнению с известным аморфным обогащенным анти-формой материалом или даже по сравнению с модификацией I. По сравнению с аморфным материалом моногидрат в форме A вследствие своего кристаллического состояния обладает теми же
40 преимуществами, что и указанные выше для модификации I. Эти преимущества являются особенно выраженными для водных суспензий (таких как препаративные формы КС) и при хранении в твердой форме во влажной среде, поскольку моногидрат в форме A при этих условиях намного стабильнее по сравнению с аморфным
45 материалом или с модификацией I.

Агрохимически активные ингредиенты или их полиморфные формы, которые представляют первостепенный интерес для разработки новых активных ингредиентов,
являются такими, которые обладают высокой стабильностью и у которых отсутствуют указанные выше недостатки. Для моногидрата в форме A выполняются
50 эти предварительные условия.

Моногидрат в форме A рацемического анти-соединения формулы (I) получали, как описано в примере P3.

Моногидрат в форме A исследовали с помощью порошковой рентгенографии (как

описано выше для модификации С рацемического син-соединения формулы (I) и получали рентгенограмму с характеристическими линиями с межплоскостными расстояниями (значения межплоскостных расстояний в ангстремах), равными 6,39 Å (малоинтенсивная), 6,08 Å (малоинтенсивная), 5,33 Å (интенсивная), 4,07 Å (малоинтенсивная), 3,84 Å (средней интенсивности) и 3,47 Å (малоинтенсивная) (см. таблицу 3 или фиг.7).

Исследование моногидрата в форме А рацемического анти соединения формулы (I) (порошковая рентгенограмма)			Таблица 3
2-Тэта	Межплоскостное расстояние (Å)	Интенсивность	
13,08	6,81	малоинтенсивная	
13,96	6,39	малоинтенсивная	
14,69	6,08	малоинтенсивная	
16,26	5,50	малоинтенсивная	
16,81	5,33	интенсивная	
18,34	4,90	малоинтенсивная	
20,34	4,43	средней интенсивности	
21,23	4,25	малоинтенсивная	
22,24	4,07	малоинтенсивная	
22,88	3,96	средней интенсивности	
23,68	3,84	средней интенсивности	
25,28	3,61	малоинтенсивная	
26,32	3,47	малоинтенсивная	

В отличие от этого, модификация I обладает порошковой рентгенограммой с другими характеристическими линиями: 16,19 Å (очень интенсивная), 11,77 Å (интенсивная), 9,47 Å (средней интенсивности), 5,49 Å (очень интенсивная), 5,16 Å (средней интенсивности), 4,61 Å (интенсивная) и 4,22 Å (интенсивная) (см. таблицу 2 или фиг.4).

По спектру комбинационного рассеяния моногидрат в форме А отличается от модификации I по форме и относительной интенсивности многих полос (см. фиг.8 при сопоставлении с фиг.5). Как отмечено выше, спектры снимали так, как описано для модификации С рацемического син-соединения формулы (I).

Характеристичной для моногидрата в форме А также является термограмма, полученная с помощью ДСК (см. фиг.9), которая обычно обладает широким эндотермическим сигналом в диапазоне от 50 до 130°C - в зависимости от чистоты и экспериментальных условий. Такой широкий сигнал характерно отличается от сигнала модификации I, который - также в чистой форме - обладает узким пиком обычно примерно при 140°C (см. фиг.6). Как отмечено выше, оба измерения проводили так, как описано для модификации С рацемического син-соединения формулы (I).

Настоящее изобретение предпочтительно относится к моногидрату в форме А рацемического анти-соединения формулы (I), где указанная форма характеризуется порошковой рентгенограммой, описанной с помощью межплоскостных расстояний и относительных интенсивностей, где указанная порошковая рентгенограмма содержит следующие характеристические линии: 6,81 Å (малоинтенсивная), 6,39 Å (малоинтенсивная), 6,08 Å (малоинтенсивная), 5,50 Å (малоинтенсивная), 5,33 Å (интенсивная), 4,90 Å (малоинтенсивная), 4,43 Å (средней интенсивности), 4,25 Å (малоинтенсивная), 4,07 Å (малоинтенсивная), 3,96 Å (средней интенсивности), 3,84 Å (средней интенсивности), 3,61 Å (малоинтенсивная) и 3,47 Å (малоинтенсивная).

Настоящее изобретение предпочтительно относится к моногидрату в форме А

рацемического анти-соединения формулы (I), где указанная форма характеризуется порошковой рентгенограммой, представленной на фиг.7.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения моногидрат в форме А рацемического анти-соединения формулы (I) обладает на термограмме, полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии, эндотермическим сигналом в диапазоне от 50 до 130°C.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения моногидрат в форме А рацемического анти-соединения формулы (I) находится в основном в чистой форме. В контексте настоящего изобретения "в основном чистая" означает, что предпочтительно содержится не менее 75 мас.% моногидрата в форме А рацемического анти-соединения формулы (I), более предпочтительно - не менее 80 мас.%. Химическая природа материала, который не является моногидрат в форме А рацемического анти-соединения формулы (I), зависит от методики получения и/или очистки и по меньшей мере его часть может представлять собой, например, рацемическое син-соединение формулы (I), которое может находиться в твердом растворе в кристаллической матрице антисоединения или в форме индивидуального кристаллического или аморфного материала.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения моногидрат в форме А рацемического анти-соединения формулы (I) находится в чистой форме. В контексте настоящего изобретения "чистая" означает, что содержится не менее 90 мас.% моногидрата в форме А рацемического анти-соединения формулы (I), более предпочтительно - не менее 95 мас.%, еще более предпочтительно - не менее 98 мас.%.

Композиции, содержащие рацемические син- и анти-соединения формулы (I) в новых твердых формах:

Крупномасштабное получение рацемических син- или анти-соединений формулы (I), обладающих высокой чистотой, такой как чистота, составляющая не менее 98 мас.% рацемического син-соединения формулы (I), связано со значительными затратами. Поскольку и син-, и анти-соединения обладают фунгицидной активностью, с точки зрения отношения стоимость/эффективность может быть желательным получение смешанного продукта, содержащего оба соединения. Такие смешанные продукты обычно обогащены син- или анти-соединением. Примером сильно обогащенного син-формой смешанного продукта является смесь, обладающая отношением син/анти, составляющим от 80:20 до 95:5. Другим примером сильно обогащенного син-формой смешанного продукта является смесь, обладающая отношением син/анти, составляющим от 80:20 до 85:15.

В основу настоящего изобретения также была положена задача получения сильно обогащенной син-формой композиции, содержащей рацемическое син-соединение формулы (I) в твердой форме и рацемическое анти-соединение формулы (I) в твердой форме, которые обладают хорошими характеристиками с точки зрения приготовления композиции и ее стабильности при хранении в виде твердого вещества или в виде типичных препаративных форм, использующихся в агрохимии, таких как концентрат суспензии (КС).

Поэтому настоящее изобретение также относится к композиции, содержащей рацемическое син-соединение формулы (I) в твердой форме и рацемическое анти-соединение формулы (I) в твердой форме, в которой отношение количества рацемического син-соединения к количеству рацемического анти-соединения формулы (I) составляет от 80:20 до 95:5, предпочтительно - от 80:20 до 90:10, более предпочтительно - от 80:20 до 85:15, еще более предпочтительно - примерно 85:15, в

которой рацемическое син-соединение формулы (I) находится в кристаллической модификации С, описанной выше и в которой по меньшей мере часть рацемического антисоединения формулы (I) представляет собой моногидрат в форме А, описанной выше.

5 Пример такой композиции (отношение син/анти = 84:16) получали с использованием различных промежуточных полиморфных форм, которые солибилизовали в смеси метанол/вода (9:1) и перекристаллизовывали, как описано в примере Р4 (см. также фиг.10 и 11).

10 Методику, описанную в примере Р4b, повторяли с использованием в качестве исходного вещества кристаллического материала соединения формулы (I), обладающего отношением син/анти, составляющим 88:12 (получен по методике, описанной в примере Р4a), чистота: 94,6%). Из этого исходного вещества также можно было получить композицию, содержащую рацемическое син-соединение
15 формулы (I) в кристаллической модификации С и рацемическое анти-соединение формулы (I) в виде моногидрата в форме А.

Другую композицию (отношение син/анти=88:12) получали с помощью других полиморфных форм, которые суспендировали в смеси ацетон/вода (3:7 в массовом
20 отношении) и перекристаллизовывали ("методика преобразования кристаллов"), как это описано в примере Р5 (см. также фиг.12 и 13).

Соответственно, настоящее изобретение также относится к способу получения композиции, включающей рацемический син-(9-изопропил-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-метанофталин-5-ил)-амид 3-дифторметил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой
25 кислоты в твердой форме и рацемический анти-(9-изопропил-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-метанофталин-5-ил)-амид 3-дифторметил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты в твердой форме, в которой отношение количества син-амида к количеству анти-амида составляет от 80:20 до 95:5, предпочтительно - от 80:20 до 90:10, в которой
30 син-амид находится в кристаллической модификации С, описанной выше и в которой по меньшей мере часть анти-амида представляет собой моногидрат в форме А, описанной выше, который включает

(а) приготовление раствора или суспензии син-амида и анти-амида, в которой отношение количества син-амида к количеству анти-амида составляет от 80:20 до 95:5,
35 предпочтительно - от 80:20 до 90:10, в растворителе или суспендирующем реагенте,

(b) кристаллизацию искомой композиции из растворителя или суспендирующего реагента путем прибавления затравочных кристаллов в форме:

(b1) син-амида в кристаллической модификации С, описанной выше, или

40 (b2) смеси син-амида в кристаллической модификации С, описанной выше и моногидрата в форме А анти-амида, описанной выше, и

(c) выделение искомой композиции.

В контексте настоящего изобретения термин "новые твердые формы соединения формулы (I)" используется для обозначения модификации С рацемического син-
45 соединения формулы (I), модификации I рацемического анти-соединения формулы (I), моногидрата в форме А рацемического антисоединения формулы (I) или любых смесей этих твердых форм.

Все новые твердые формы соединения формулы (I) можно применять для борьбы с
50 микроорганизмами, которые приводят к болезням полезных растений, предпочтительно - для борьбы с фитопатогенными грибами. Они особенно эффективны по отношению к фитопатогенным грибам, относящимся к следующим классам: аскомицетам (например, Venturia, Podosphaera, Erysiphe, Monilinia,

Mycosphaerella, Uncinula); базидиомицетам (например, родов Hemileia, Rhizoctonia, Phakopsora, Puccinia, Tilletia); Fungi imperfecti (также известные, как дейтеромицеты; например, Botrytis, Helminthosporium, Rhynchosporium, Fusarium, Septoria, Cercospora, Alternaria, Pyricularia и Pseudocercospora); оомицетам (например, Phytophthora, Peronospora, Pseudoperonospora, Albugo, Bremia, Pythium, Pseudosclerospora, Plasmodiopsis).

В контексте настоящего изобретения "полезные растения" обычно включают следующие виды растений: семечковые фрукты, косточковые фрукты, виноград, землянику, томаты, картофель, перцы, латук, сахарную свеклу, арахис, пшеницу, рожь, ячмень, тритикале, овес, рис, кукурузу, хлопок, сою, масличный рапс, бобовые культуры, подсолнечник, кофе, чай, сахарный тростник, бананы, овощи, такие как огурцы, бобы и тыква, табак, фрукты и декоративные растения в садоводстве и виноградарстве, дерн и газонные растения.

Термин "полезные растения" следует понимать, как включающий и (1) растения, которым придана стойкость к гербицидам, таким как бромоксинил, или к или классам гербицидов с помощью обычных методик селекции или генной инженерии; (2) растения, которые путем использования методики на основе рекомбинантной ДНК изменены таким образом, что они способны синтезировать один или большее количество оказывающих селективное воздействие токсинов, таких как, для которых известно, например, что они вырабатываются продуцирующими токсины бактериями, в особенности рода Bacillus; (3) растения, которые путем использования методики на основе рекомбинантной ДНК изменены таким образом, что они способны синтезировать оказывающие селективное воздействие противопатогенные вещества, таких как, например, так называемые "связанные с патогенезом белки"; и (4) культуры, собранный урожай которых также может обладать одной или большим количеством характеристик (характеристик, которые обеспечивают улучшенное качество продукта), таких как характеристики, которые меняют состав жирных кислот в растении/семенах, например, меняют содержание олеиновой кислоты и/или стеариновой кислоты, или характеристики, которые позволяют получить промышленные продукты, такие как, например, фармацевтические средства (включая антитела) и промышленные ферменты (например, фитазу, ксиланазу, глюканазу).

Все новые твердые формы соединения формулы (I) также эффективны для защиты натуральных веществ растительного и/или животного происхождения, их переработанных форм или технического материала от нашествия грибов.

Количество вносимых новых твердых форм соединения формулы (I) зависит от различных факторов, таких как объект обработки, такой как, например, растение, почва или семена; тип обработки, такой как, например, опрыскивание, опыление или протравливание семян; назначение обработки, такое как, например, профилактическое или лечебное; тип грибов, с которыми проводят борьбу или время внесения.

Новые твердые формы соединения формулы (I) также можно применять вместе с другими фунгицидами, бактерицидами, гербицидами, инсектицидами, нематоцидами, моллюскоцидами или смесями различных таких активных ингредиентов.

Новые твердые формы соединения формулы (I) можно использовать в любой обычной форме, например, в форме концентрата суспензии (КС), концентрата эмульсии (КЭ) или текучего концентрата для обработки семян (ТК). При использовании новых твердых форм соединения формулы (I) их наносят на полезные растения, место их произрастания или материал для их размножения обычно в виде композиции (в обычной форме), описанной выше. В одном варианте осуществления

настоящего изобретения новые твердые формы соединения формулы (I) используют в форме концентрата суспензии (КС).

Новые твердые формы соединения формулы (I) можно наносить на грибы, на полезные растения, место их произрастания или материал для их размножения. Их можно наносить до или после заражения грибами полезных растений или материала для их размножения. Термин "место произрастания" полезного растения при использовании в настоящем изобретении означает место, на котором произрастают полезные растения, на котором высеяны материалы для размножения полезных растений или на котором будут помещены в почву материалы для размножения полезных растений. Примером такого места произрастания является поле, на котором произрастают культурные растения. Термин "материал для размножения растений" следует понимать, как означающий все генеративные части растения, такие как семена, которые можно применять для размножения последних, и вегетативный материал, такой как черенки и клубни, например картофель; предпочтительный "материал для размножения растений" означает семена.

Новые твердые формы соединения формулы (I) являются полезными для борьбы со следующими болезнями полезных растений: видами *Alternaria* фруктов и овощей, *Botrytis cinerea* земляники, томатов, подсолнечника, бобовых культур, овощей и винограда, такими как *Botrytis cinerea* винограда, *Cercospora arachidicola* арахиса, *Cochliobolus sativus* злаков, видами *Colletotrichum* бобовых культур, видами *Erysiphe* злаков, такими как *Erysiphe graminis* пшеницы и *Erysiphe graminis* ячменя, *Erysiphe cichoracearum* и *Sphaerotheca fuliginea* тыквенных, видами *Fusarium* злаков и кукурузы, *Gäumannomyces graminis* злаков и дерна, видами *Helminthosporium* кукурузы, риса и картофеля, *Hemileia vastatrix* кофе, видами *Microdochium* пшеницы и ржи, *Mycosphaerella fijiensis* бананов, видами и *Phakopsora* сои, такими как *Phakopsora pachyrhizi* сои, видами *Puccinia* злаков, широколиственных культур и многолетних растений, такими как *Puccinia recondita* пшеницы, *Puccinia striiformis* пшеницы и *Puccinia recondita* ячменя, видами *Pseudocercospora* злаков, такими как *Pseudocercospora herpotrichoides* пшеницы, *Phragmidium mucronatum* роз, видами *Podosphaera* фруктов, видами *Pyrenophora* ячменя, такими как *Pyrenophora teres* *Pyricularia oryzae* риса, *Ramularia collo-cygni* ячменя, видами *Rhizoctonia* хлопка, сои, злаков, кукурузы, картофеля, риса и дерна, такими как *Rhizoctonia solani* картофеля, риса, дерна и хлопка, *Rhynchosporium secalis* ячменя, *Rhynchosporium secalis* ржи, видами *Sclerotinia* дерна, латука, овощей и, такими как *Sclerotinia sclerotiorum* масличного рапса и *Sclerotinia homeocarpa* дерна, видами *Septoria* злаков, сои и овощей, такими как *Septoria tritici* пшеницы, *Septoria nodorum* пшеницы и *Septoria glycines* сои, *Sphacelotheca reilliana* кукурузы, видами *Tilletia* злаков, *Uncinula necator*, *Guignardia bidwellii* и *Phomopsis viticola* винограда, *Urocystis occulta* ржи, видами *Uromyces* бобовых культур, видами *Ustilago* злаков и кукурузы, видами *Venturia* фруктов, такими как *Venturia inequalis* яблок, видами *Monilinia* фруктов и/или *Penicillium* цитрусовых и яблок.

При нанесении на полезные растения новые твердые формы соединения формулы (I) используют при нормах расхода, составляющих от 5 до 2000 г АИ (активного ингредиента/га, предпочтительно - от 10 до 1000 г АИ/га, например, 50, 75, 100 или 200 г АИ/га; при нанесении в форме композиции, нормы расхода обычно составляют от 20 до 4000 г всей композиции на гектар. При использовании для обработки семян обычно достаточны нормы расхода, составляющие от 0,001 до 50 г модификации С на 1 кг семян, предпочтительно - от 0,01 до 10 г на 1 кг семян.

Настоящее изобретение также относится к фунгицидной композиции, включающей

в качестве активного ингредиента новые твердые формы соединения формулы (I) в фунгицидно эффективном количестве вместе с подходящим носителем.

Эти композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать в любой обычной форме, в которой по меньшей мере часть соединения формулы (I) находится в твердом состоянии, например, в форме двойной упаковки (КК или КL), концентрата суспензии (КС), суспензии (СЭ), диспергирующихся в воде гранул (ДГ), эмульгирующихся гранул (ЭГ), эмульгирующегося порошка (ЭП), масляной дисперсии (МД), смешивающегося с маслом текучего вещества (СТ), сверхмалообъемной суспензии (СС), смачивающегося порошка (СП), технического концентрата (ТК), диспергирующегося концентрата (ДК), порошка для сухой обработки семян (ПС), текучего концентрата для обработки семян (ТС), диспергирующегося в воде порошка для обработки семян (ДС) или любой технической возможной препаративной формы, в которой по меньшей мере часть соединения формулы (I) находится в твердом состоянии, в комбинации с сельскохозяйственно приемлемыми вспомогательными веществами. Предпочтительно, если композиция находится в форме концентрата суспензии (КС).

Такие композиции можно приготовить обычным образом, например, путем смешивания активного ингредиента или активных ингредиентов с подходящими для приготовления препаративных форм инертными веществами (разбавители, растворители, наполнители и необязательно другие ингредиенты, используемые для приготовления препаративных форм, такие как поверхностно-активные вещества, биоциды, антифризы, связующие, загустители и соединения, которые обеспечивают дополнительные эффекты). В частности, препаративные формы, которые наносят в виде форм для опрыскивания, такие как диспергирующиеся в воде концентраты (например, КС, ДК, СЭ и т.п.), смачивающиеся порошки и гранулы, могут содержать поверхностно-активные вещества, такие как смачивающие и диспергирующие агенты и другие соединения, которые обеспечивают дополнительные эффекты, например, продукт конденсации формальдегида с нафталинсульфонатом, алкилкрилсульфонат, лигнинсульфонат, жирный алкилсульфат и этоксилированный алкилфенол и этоксилированный жирный спирт. Эти композиции также могут содержать дополнительные пестициды, такие как, например, фунгициды, инсектициды или гербициды.

Препаративную форму для обработки семян наносят на семена по известным методикам с использованием композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, и разбавителя в виде подходящей для обработки семян препаративной формы, например, в виде водной суспензии или сухой порошкообразной формы, хорошо прилипающей к семенам. Такие препаративные формы для обработки семян известны в данной области техники.

Обычно препаративные формы содержат от 0,01 до 90 мас.% активного средства, от 0 до 20% сельскохозяйственно приемлемого поверхностно-активного вещества и от 10 до 99,99% твердых или жидких используемых для приготовления препаративных форм инертных веществ и вспомогательного вещества (веществ), активное средство представляющее собой по меньшей мере модификацию С, и необязательно содержат другие активные средства. Концентрированные формы композиций обычно содержат примерно от 2 до 80%, предпочтительно - примерно от 5 до 70 мас.% активного средства. Наносимые формы композиций могут, например, содержать от 0,01 до 20 мас.%, предпочтительно - от 0,01 до 5 мас.% активного средства. В то время как имеющиеся в продаже продукты предпочтительно готовят в

виде концентратов, конечный потребитель обычно использует разбавленные препаративные формы.

Настоящее изобретение также относится к способу борьбы с болезнями полезных растений или материала для их размножения, вызванными фитопатогенами, который включает нанесение на полезные растения, место их произрастания или материал для их размножения композиции, включающей в качестве активного ингредиента новые твердые формы соединения формулы (I) в фунгицидно эффективном количестве вместе с подходящим носителем.

Получение новых твердых форм соединения формулы (I) проводят, например, как это описано в приведенном ниже варианте осуществления.

Пример P1: Получение син-соединения формулы (I) (чистота: >99%) в модификации C

a1) Получение чистого рацемического син-соединения формулы (I) с помощью фракционной кристаллизации

240 г Кристаллического (9-изопропил-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-метанонафталин-5-ил)-амида 3-дифторметил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (чистота: 97,6%; отношение син/анти 94:6; получен с использованием в качестве исходного вещества 9-изопропил-5-амино-бензонорборнена, обладающего отношением син/анти, составляющим 9:1, как это описано в WO 04/35589 или WO 06/37632) смешивали с 560 г метанола при температуре 60°C. Смесь нагревали до 65°C и перемешивали, пока кристаллический материал не растворялся. Раствор охлаждали в течение 20 мин до температуры 40°C и затем в течение 2 ч до 25°C. За это время образовывался осадок. Осадок отфильтровывали при 25°C и сушили при 60°C в вакууме. Получали 113 г чистого син-(9-изопропил-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-метанонафталин-5-ил)-амида 3-дифторметил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (чистота: >99%, т.пл. 128°C, выход: 47%). Кристаллический материал исследовали с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии и порошковой рентгенографии и идентифицировали, как кристаллическая модификация B син-(9-изопропил-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-метанонафталин-5-ил)-амида 3-дифторметил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты; присутствия модификации A или C не обнаруживали.

a2) Получение чистого рацемического син-соединения формулы (I) с помощью хроматографии

Обогащенный син-формой 5-амино-9-изопропилбензонорборнен (49,83 г, отношение син/анти 9:1; полученный, как описано в WO 04/35589 или WO 06/37632), хроматографировали на силикагеле (4,7 кг) в смеси этилацетат-гексан (1:6). Первые элюирующиеся фракции с содержанием син-формы >98% (газожидкостная хроматография) объединяли (5,80 г) и кристаллизовали из гексана и получали кристаллы (4,40 г, 8,8%, т.пл. 57-58°C) с содержанием син-формы, равным 99,8% (газожидкостная хроматография).

5-Амино-9-син-изопропилбензонорборнен (7,32 г, 99,8% син-формы, полученный, как описано выше) вводили в реакцию с 5-дифторметил-2-метил-пиразол-4-карбоновой кислотой (8,33 г, 1,3 экв., полученной, как описано в WO 04/35589), хлорангидридом бис-(2-оксо-3-оксазолидинил)-фосфиновой кислоты (12,96 г, 1,4 экв.) и триэтиламино (9,2 г, 2,5 экв.) в дихлорметане (100 мл) при комнатной температуре в течение 21 ч и после обработки насыщенным водным раствором NaHCO₃ и очистки на силикагеле в смеси этилацетат-гексан (2:3) получали вязкое масло. Кристаллизация из гексана давала искомый продукт (12,1 г, 92,6%, т.пл. 128-130°C, 99,2% син-формы (газожидкостная хроматография)).

б) Получение рацемического син-соединения формулы (I) в модификации С

14 мг Кристаллического син-(9-изопропил-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-метанонафталин-5-ил)-амида 3-дифторметил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, обладающего чистотой >99%, полученного, как описано выше, смешивали с 0,4 мл о-ксилола. Смесь нагревали при 40°C, пока кристаллический материал не растворялся, раствор выдерживали в течение 2 ч при 40°C. Раствор охлаждали до 5°C со скоростью охлаждения, равной 10°C/ч, и затем выдерживали при 5°C в течение 10 ч. За это время образовывался осадок. Избыток растворителя удаляли и кристаллы сушили в токе азота. Получали син-(9-изопропил-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-метанонафталин-5-ил)-амид 3-дифторметил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (чистота: >99%, т.пл. 141°C). Кристаллический материал исследовали с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии и порошковой рентгенографии и идентифицировали, как кристаллическую модификацию С син-(9-изопропил-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-метанонафталин-5-ил)-амида 3-дифторметил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты присутствия модификации А или В не обнаруживали (см. фиг.1, 2 и 3).

Пример Р2: Получение рацемического анти-соединения формулы (I) в модификации I

Обогащенный анти-формой 5-амино-9-изопропилбензонорборнен (42 г, отношение син/анти 3:7; полученный, как описано в WO 04/35589 или WO 06/37632) хроматографировали на силикагеле (2,1 кг) в смеси этилацетат-гексан (1:7). Последние элюирующиеся фракции с содержанием анти-формы >97% (1,2 г, газожидкостная хроматография) объединяли и повторно хроматографировали на силикагеле (250 г) в этилацетате и получали 0,72 г (1,96%) кристаллического твердого вещества (т.пл. 64°C) с содержанием анти-формы, равным 99,2% (газожидкостная хроматография).

5-Амино-9-анти-изопропилбензонорборнен (0,72 г, 99,2% анти-формы, полученный, как описано выше) вводили в реакцию с 5-дифторметил-2-метил-пиразол-4-карбоновой кислотой (0,76 г, 1,2 экв.), хлорангидридом бис-(2-оксо-3-оксазолидинил)-фосфиновой кислоты (1,0 г, 1,2 экв.) и триэтиламино (0,87 г, 2,4 экв.) в дихлорметане (25 мл) при комнатной температуре в течение 3 ч и после обработки насыщенным водным раствором NaHCO₃ и очистки на силикагеле в смеси этилацетат-гексан (1:2) вязкое масло. Кристаллизация из гексана давала искомым продукт (1,18 г, выход: 91,7%, т.пл. 140°C, 99,4% антиформы (газожидкостная хроматография)). Кристаллический материал исследовали с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии и порошковой рентгенографии и идентифицировали, как кристаллическая модификация I анти-(9-изопропил-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-метанонафталин-5-ил)-амида 3-дифторметил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты присутствия других кристаллических форм не обнаруживали (см. фиг.4, 5 и 6).

Пример Р3: Получение моногидрата рацемического анти-соединения формулы (I) в модификации А

75 мг Кристаллического анти-(9-изопропил-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-метанонафталин-5-ил)-амида 3-дифторметил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, обладающего чистотой >99%, полученного, как описано выше, смешивали с 1 мл смеси вода/метанол (смесь в массовом отношении 1:4) при температуре 45°C и обрабатывали ультразвуком до растворения материала с образованием прозрачного раствора. Раствор выдерживали при температуре 45°C в течение 10 мин. За это время образовывался осадок. Избыток растворителя удаляли и кристаллы сушили в токе азота. Получали кристаллический материал анти-(9-изопропил-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-метанонафталин-5-ил)-амида 3-дифторметил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой

кислоты (чистота: >99%). Кристаллический материал исследовали с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии и порошковой рентгенографии и идентифицировали, как моногидрат анти-(9-изопропил-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-метанонафталин-5-ил)-амида 3-дифторметил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты в форме А. Присутствия других кристаллических форм не обнаруживали (см. 5 фиг.7, 8 и 9).

Пример Р4: Получение смеси рацемического син-соединения формулы (I) в модификации С и моногидрата рацемического анти-соединения формулы (I) в форме А 10 (отношение син/анти 84:16) путем кристаллизации из раствора

а) Получение соединения формулы (I)

К раствору 203 кг 9-изопропил-5-амино-бензонорборнена (отношение син/анти 84: 16, полученного, как описано в WO 04/35589 или WO 06/37632; 0,42 кмоль, 46% 15 раствор в хлорбензоле) и 47 кг триэтиламина (0,46 кмоль, 1,1 экв.) в 145 кг хлорбензола при 40°C в течение 2 ч прибавляли 201 кг 3-дифторметил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбонилхлорида (47% раствор в хлорбензоле, 0,42 кмоль, 1 экв.) и перемешивали в течение 15 мин. После прибавления воды и хлористоводородной кислоты (устанавливалось значение рН, равное 6-7) органическую фазу 20 экстрагировали хлорбензолом. Органическую фазу концентрировали путем отгонки хлорбензола. После кристаллизации из смеси метанол/вода (смесь в массовом отношении 3:1) получали 142 кг (9-изопропил-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-метанонафталин-5-ил)-амида 3-дифторметил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (т.пл. 113-114°C; чистота: 93,8%; отношение син/анти 84:16 по данным 25 газовой хроматографии, выход: 88,6%). Кристаллический материал исследовали с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии и порошковой рентгенографии и идентифицировали, как кристаллическую модификацию А син-(9-изопропил-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-метанонафталин-5-ил)-амида 3-дифторметил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, присутствия другого кристаллического 30 материала нельзя было обнаружить. Из этих данных (например, отсутствие индивидуальной кристаллической анти-формы) следует, что рацемическое антисоединение формулы (I), вероятно, находилось в твердом растворе в кристаллической матрице рацемического син-соединения формулы (I).

б) Получение смеси рацемического син-соединения формулы (I) в модификации С и моногидрата рацемического анти-соединения формулы (I) в форме А

2 г Кристаллического материала, полученного, как это описано выше в примере Р4а), смешивали с 12 г смеси метанол/вода (смесь в массовом отношении 9:1). Смесь 40 нагревали до 50°C и перемешивали, пока кристаллический материал не растворялся, и раствор перемешивали в течение 2 ч при 40°C. Раствор охлаждали до 10°C со скоростью охлаждения, равной 15°C/ч. После того, как устанавливалась температура, равная 36°C, прибавляли 0,1 г рацемического син-соединения формулы (I) в кристаллической модификации С (полученный, как описано выше в примере Р1). 45 Затем смесь выдерживали при 10°C в течение 48 ч. За это время образовывался искомый осадок. Избыток растворителя удаляли и кристаллы сушили в токе азота. Получали кристаллический материал.

Кристаллический материал исследовали с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии и порошковой рентгенографии и идентифицировали, как смесь рацемического син-соединения формулы (I) в модификации С и моногидрата рацемического анти-соединения формулы (I) в форме А. Присутствия других кристаллических форм не обнаруживали (см. фиг.10а, 10b и 11). 50

Из сопоставления рентгенограммы материала (см. фиг.10b, диаграмма А) с рентгенограммой модификации С (см. фиг.10b, диаграмма В) ясно, что, поскольку имеются дополнительные плечи между пиками, содержится второй кристаллический материал. Дополнительные пики при 2-тэта, равных 13,96, 16,81, 21,23 и 23,68, и плечо при 13,08 можно связать с характеристическими пиками, относящимися к моногидрату в форме А (см. фиг.10b, диаграмма С). С другой стороны, не обнаруживается дополнительного пика, который можно было бы связать с модификацией I (см. фиг.4); особенно важно, что отсутствует интенсивный пик при 2-тэта, равном 5,46.

На термограмме, полученной с помощью ДСК (см. фиг.11), содержится эндотерма плавления с узким пиком около 132°C - характеристичным для модификации С - и широким эндотермическим сигналом в диапазоне от 50 до 75°C - также характеристичным для моногидрата в форме А.

Пример Р5: Получение смеси рацемического син-соединения формулы (I) в модификации С и моногидрата рацемического анти-соединения формулы (I) в форме А (отношение син/анти равно 88:12) путем кристаллизации из суспензии.

Исходным веществом являлся кристаллический материал, представляющий собой смесь рацемического син-соединения формулы (I) в кристаллических модификациях А и В полученный, как описано выше (отношение син-анти равно 88:12, чистота: 96%, как описано в примере Р4а), в этом материале антисоединение, вероятно, находилось в твердом растворе в матрицах син-соединения).

431 кг Исходного вещества суспендировали в 2443 кг смеси ацетон/вода (смесь в массовом отношении 3:7). Суспензию нагревали до 40°C и вносили затравку в виде суспензии 3 кг смеси рацемического син-соединения формулы (I) в кристаллической модификации С и прибавляли моногидрат рацемического анти-соединения формулы (I) в форме А (отношение син/анти 88:12, получен по методике, описанной в примере Р4b)) в 17 кг смеси ацетон/вода (смесь в массовом отношении 3:7). Суспензию перемешивали в течение 6 ч при 40°C. За это время образовывался искомый осадок. Суспензию охлаждали до 25°C со скоростью охлаждения, равной 15°C/ч. Суспензию выдерживали при 25°C в течение 1 ч. Осадок отфильтровывали при 25°C и сушили при 40°C. Получали 391 кг кристаллического материала (отношение син/анти: 88:12, чистота: 94%). Кристаллический материал исследовали с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии и порошковой рентгенографии и идентифицировали, как смесь рацемического син-соединения формулы (I) в модификации С и моногидрата рацемического анти-соединения формулы (I) в форме А. Присутствия других кристаллических форм не обнаруживали (см. фиг.12а, 12b и 13).

Как для примера Р4: из сопоставления рентгенограммы материала (см. фиг.12b, диаграмма А) с рентгенограммой модификации С (см. фиг.12b, диаграмма В) ясно, что, поскольку имеются дополнительные плечи между пиками, содержится второй кристаллический материал. Дополнительные пики при 2-тэта, равных 13,96, 16,81, 21,23 и 23,68, и плечо при 13,08 можно связать с характеристическими пиками, относящимися к моногидрату в форме А (см. фиг.12b, диаграмма С). С другой стороны, не обнаруживается дополнительного пика, который можно было бы связать с модификацией I (см. фиг.4); особенно важно, что отсутствует интенсивный пик при 2-тэта, равном 5,46.

Термограмма, полученная с помощью ДСК (см. фиг.13), также очень сходна с термограммой материала, полученного в примере Р4. На ней имеется эндотерма плавления с узким пиком около 132°C - характеристичным для модификации С - и широким эндотермическим сигналом в диапазоне от 50 до 90°C - также

характеристичным для моногидрата в форме А.

Примеры препаративных форм

Приведенные ниже примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения, "активный ингредиент" означает новую твердую форму соединения формулы (I).

Концентраты суспензий

активный ингредиент	40%
пропиленгликоль	10%
нонилфеноловый эфир полиэтиленгликоля	6%
лигносульфат натрия	10%
карбоксиметилцеллюлоза	1%
силиконовое масло (в форме 75% эмульсии в воде)	1%
вода	32%

Тонкоизмельченный активный ингредиент тщательно смешивают с другими компонентами препаративной формы и получают концентрат суспензии, который можно разбавить водой в любой необходимой степени. С помощью таких разбавленных препаратов живые растения, а также материал для размножения растений можно обработать и защитить от заражения микроорганизмами путем опрыскивания, полива или погружения.

Смачивающиеся порошки

	a)	b)
активный ингредиент	25%	75%
лигносульфат натрия	5%	-
лаурилсульфат натрия	3%	5%
диизобутилнафталинсульфонат натрия	-	10%
высокодиспергированная кремниевая кислота	5%	10%
каолин	62%	-

Активный ингредиент тщательно смешивают с другими компонентами препаративной формы и смесь тщательно размалывают в подходящей мельнице и получают смачивающиеся порошки, которые можно разбавить водой и получить суспензий необходимой концентрации.

Порошки для сухой обработки семян

	a)	b)
активный ингредиент	25%	75%
легкое минеральное масло	5%	5%
высокодиспергированная кремниевая кислота	5%	-
каолин	65%	-
тальк	-	20%

Активный ингредиент тщательно смешивают с другими компонентами препаративной формы и смесь тщательно размалывают в подходящей мельнице и получают порошки, которые можно непосредственно использовать для обработки семян.

Порошки для опыливания

	a)	b)
активный ингредиент	5%	6%
тальк	95%	-
каолин	-	94%

Готовые для применения dustы получают путем смешивания активного ингредиента с носителями и размола смеси в подходящей мельнице. Такие порошки можно использовать для сухой обработки семян.

5 Экструдированные гранулы

	мас./мас.%
активный ингредиент	15-80
лигносульфат натрия	2-10
10 алкилнафталинсульфонат натрия	2-5
каолин	5-81

Активный ингредиент смешивают и размалывают с другими компонентами препаративной формы и смесь увлажняют водой. Смесь экструдировать и затем сушат в 15 потоке воздуха.

Текущие концентраты для обработки семян

активный ингредиент	40%
пропиленгликоль	5%
20 сополимер бутанола с пропиленоксидом/этиленоксидом	2%
тристирилфенолэтоксилат	2%
1,2-бензизотиазолин-3-он	0,5%
кальциевая соль моноазопигмента	5%
силиконовое масло (в форме 75% эмульсии в воде)	0,2%
25 вода	45,3%

Тонкоизмельченный активный ингредиент тщательно смешивают с другими компонентами препаративной формы и получают концентрат суспензии, который можно дополнительно разбавить водой и нанести на семена. С помощью таких 30 разбавленных препаратов материал для размножения растений можно обработать и защитить от заражения микроорганизмами путем опрыскивания, полива или погружения.

Описание чертежей

На фиг.1 приведена рентгенограмма, на фиг.2 приведен спектр комбинационного 35 рассеяния и на фиг.3 приведена диаграмма ДСК для кристаллической модификации С рацемического син-соединения формулы (I), полученного в примере Р1.

На фиг.4 приведена рентгенограмма, на фиг.5 приведен спектр комбинационного 40 рассеяния и на фиг.6 приведена диаграмма ДСК для кристаллической модификации I рацемического анти-соединения формулы (I), полученного в примере Р2.

На фиг.7 приведена рентгенограмма, на фиг.8 приведен спектр комбинационного рассеяния и на фиг.9 приведена диаграмма ДСК для моногидрата в форме А рацемического анти-соединения формулы (I), полученного в примере Р3.

На фиг.10а приведена рентгенограмма и на фиг.11 приведена диаграмма ДСК для 45 смеси рацемического син-соединения формулы (I) в модификации С и моногидрата рацемического анти-соединения формулы (I) в форме А (отношение син/анти 84:16), полученного в примере Р4. На фиг.10b приведено совмещение рентгенограмм:

(А) смеси, полученного в примере Р4,

50 (В) чистого рацемического син-соединения формулы (I) в модификации С, полученного в примере Р1 (фиг.10b, диаграмма В совпадает с приведенной на фиг.1), и

(С) чистого моногидрат рацемического анти-соединения формулы (I) в форме А, полученного в примере Р3 (фиг.10b, диаграмма С совпадает с приведенной на фиг.7).

На фиг.12а приведена рентгенограмма и на фиг.13 приведена диаграмма ДСК для смеси рацемического син-соединения формулы (I) в модификации С и моногидрата рацемического анти-соединения формулы (I) в форме А (отношение син/анти 88:12), полученного в примере Р5. На фиг.12b приведено совмещение рентгенограмм:

(А) смеси, полученного в примере Р5,

(В) чистого рацемического син-соединения формулы (I) в модификации С, полученного в примере Р1 (фиг.12b, диаграмма В совпадает с приведенной на фиг.1), и

(С) чистого моногидрат рацемического анти-соединения формулы (I) в форме А, полученного в примере Р3 (фиг.12b, диаграмма С совпадает с приведенной на фиг.7).

Формула изобретения

1. Кристаллическая модификация С рацемического син-(9-изопропил-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-метанонафталин-5-ил)-амида 3-дифторметил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, где указанная кристаллическая модификация характеризуется порошковой рентгенограммой, описанной с помощью межплоскостных расстояний и относительных интенсивностей, где указанная порошковая рентгенограмма содержит следующие характеристические линии: 13,74 Å (интенсивная), 7,95 Å (малоинтенсивная), 6,94 Å (средней интенсивности), 6,04 Å (малоинтенсивная), 4,43 Å (средней интенсивности) и 3,72 Å (интенсивная).

2. Кристаллическая модификация по п.1, дополнительно характеризующаяся тем, что на термограмме, полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии, имеется эндотермический сигнал с пиком в диапазоне от 130 до 142°C.

3. Кристаллическая модификация по п.1 в форме, которая является не менее чем на 70% чистой.

4. Кристаллическая модификация I рацемического анти-(9-изопропил-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-метанонафталин-5-ил)-амида 3-дифторметил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, где указанная кристаллическая модификация характеризуется порошковой рентгенограммой, описанной с помощью межплоскостных расстояний и относительных интенсивностей, где указанная порошковая рентгенограмма содержит следующие характеристические линии: 16,19 Å (очень интенсивная), 11,77 Å (интенсивная), 9,47 Å (средней интенсивности), 5,49 Å (очень интенсивная), 5,16 Å (средней интенсивности), 4,61 Å (интенсивная) и 4,22 Å (интенсивная).

5. Кристаллическая модификация по п.4 в форме, которая является не менее чем на 75% чистой.

6. Моногидрат в форме Е рацемического анти-(9-изопропил-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-метанонафталин-5-ил)-амида 3-дифторметил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты, указанная форма характеризуется порошковой рентгенограммой, описанной с помощью межплоскостных расстояний и относительных интенсивностей, где указанная порошковая рентгенограмма содержит следующие характеристические линии:

6,39 Å (малоинтенсивная), 6,08 Å (малоинтенсивная), 5,33 Å (интенсивная), 4,07 Å (малоинтенсивная), 3,84 Å (средней интенсивности) и 3,47 Å (малоинтенсивная).

7. Моногидрат по п.6, дополнительно характеризующийся тем, что на термограмме, полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии, имеется эндотермический сигнал в диапазоне от 50 до 130°C.

8. Моногидрат по п.6, в форме, которая является не менее чем на 75% чистой.

9. Фунгицидная композиция, содержащая рацемический син-(9-изопропил-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-метанонафталин-5-ил)-амид 3-дифторметил-1-метил-1Н-пиразол-4-

карбоновой кислоты в твердой форме и рацемический анти-(9-изопропил-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-метанонафталин-5-ил)-амид 3-дифторметил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты в твердой форме, в которой отношение количества син-амида к количеству анти-амида составляет от 80:20 до 95:5, в которой син-амид находится в кристаллической модификации С по п.1 и в которой, по меньшей мере, часть анти-амида представляет собой моногидрат в форме А по п.6.

10. Композиция для борьбы с болезнями полезных растений или материала для их размножения, вызванных фитопатогенами, которая содержит в качестве активного ингредиента, по меньшей мере, твердый материал, выбранный из группы, включающей:

кристаллическую модификацию С рацемического син-(9-изопропил-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-метанонафталин-5-ил)-амида 3-дифторметил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты по п.1; кристаллическую модификацию I рацемического анти-(9-изопропил-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-метанонафталин-5-ил)-амида 3-дифторметил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты по п.4; моногидрат в форме А рацемического анти-(9-изопропил-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-метанонафталин-5-ил)-амида 3-дифторметил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты по п.6; и композицию по п.9;

в фунгицидно эффективном количестве вместе с подходящим носителем.

11. Способ получения композиции, включающей рацемический син-(9-изопропил-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-метанонафталин-5-ил)-амид 3-дифторметил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты в твердой форме и рацемический анти-(9-изопропил-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-метанонафталин-5-ил)-амид 3-дифторметил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты в твердой форме, в которой отношение количества син-амида к количеству анти-амида составляет от 80:20 до 95:5, в которой син-амид находится в кристаллической модификации С по п.1 и в которой, по меньшей мере, часть анти-амида представляет собой моногидрат в форме А по п.6, который включает

(a) приготовление раствора или суспензии син-амида и анти-амида, в которой отношение количества син-амида к количеству анти-амида составляет от 80:20 до 95:5, в растворителе или суспендирующем реагенте,

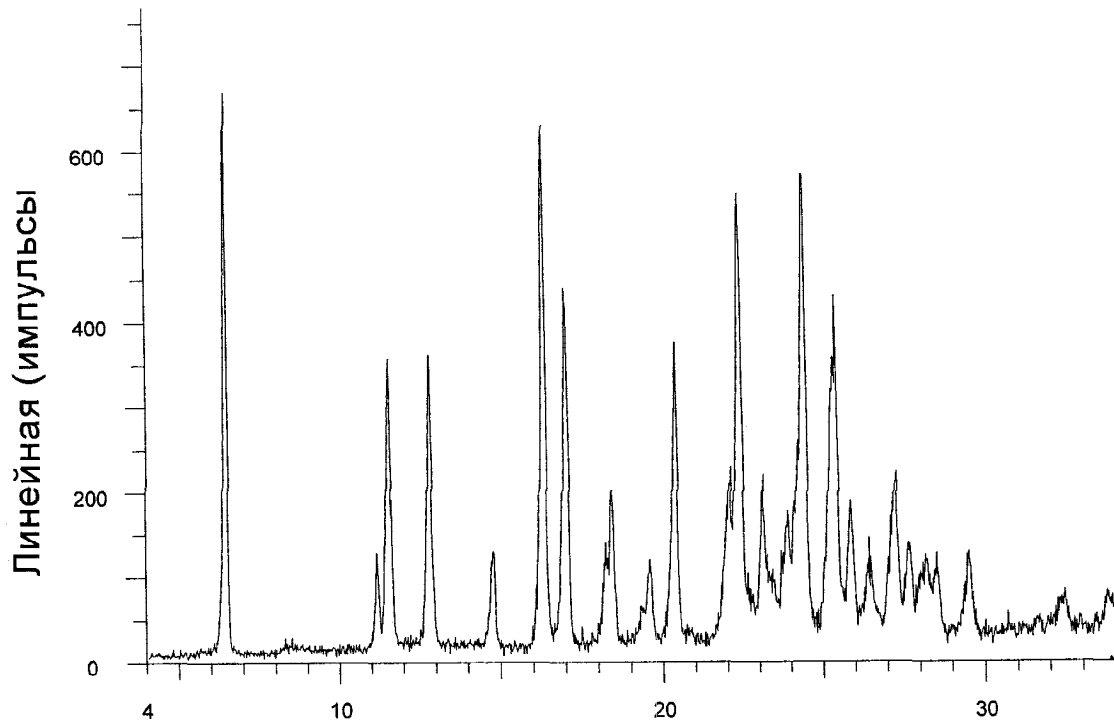
(b) кристаллизацию искомой композиции из растворителя или суспендирующего реагента путем прибавления затравочных кристаллов в форме:

(b) син-амида в кристаллической модификации С по п.1, или

(b2) смеси син-амида в кристаллической модификации С по п.1 и моногидрата в форме А анти-амида по п.6, и

(c) выделение искомой композиции.

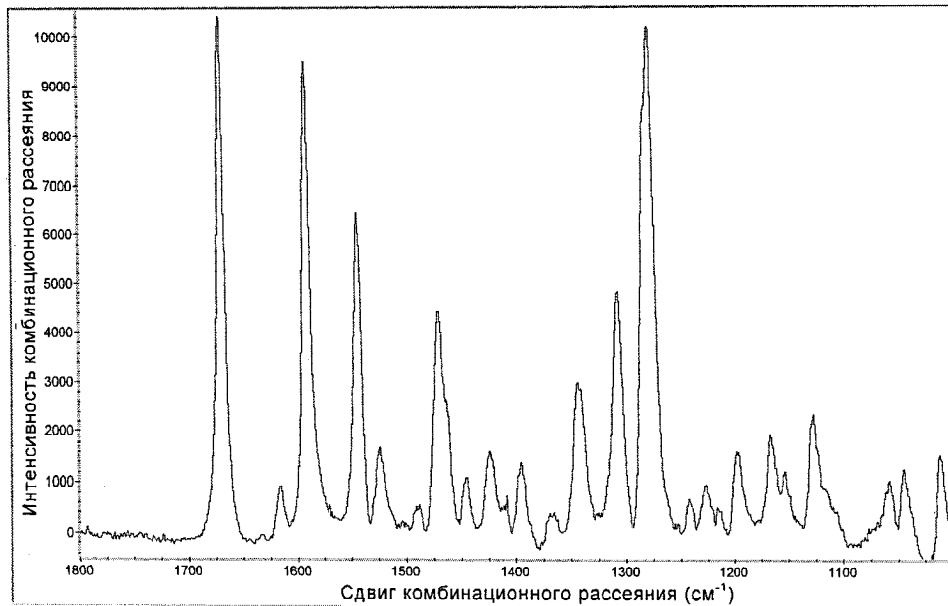
Порошковая рентгенограмма кристаллической модификации С



Шкала 2-тэта

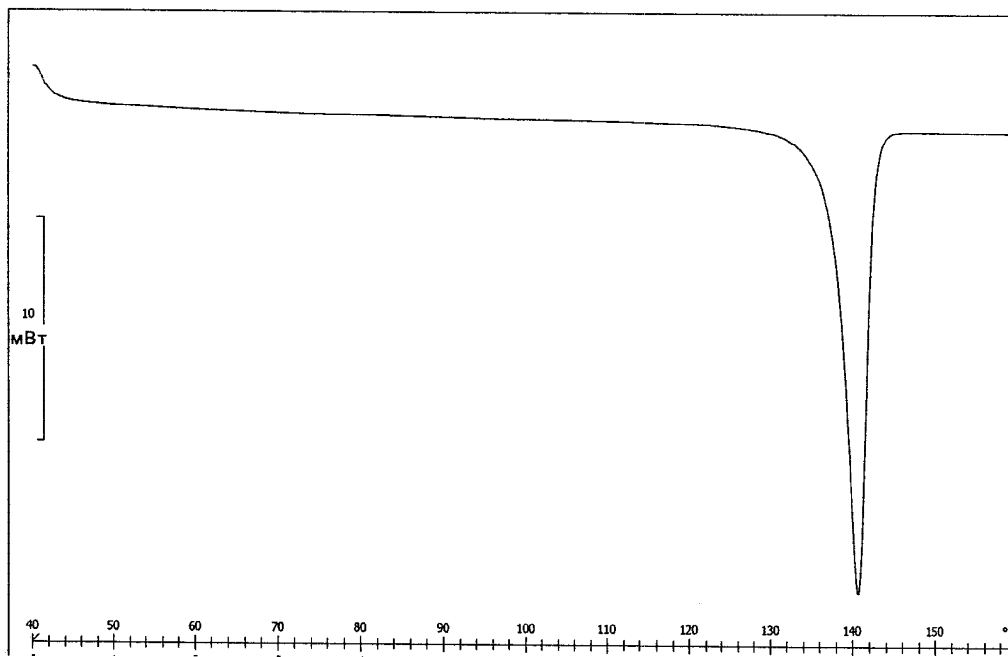
Фиг. 1

Спектр комбинационного рассеяния кристаллической модификации С



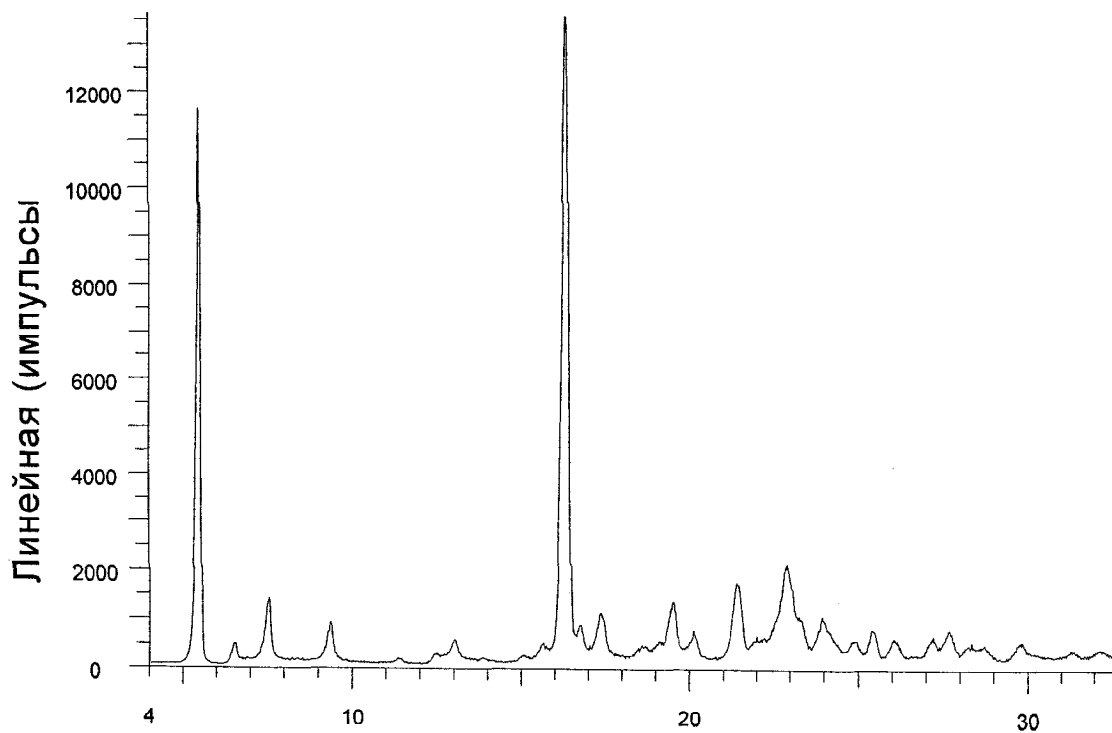
Фиг. 2

Термограмма ДСК кристаллической модификации С



Фиг. 3

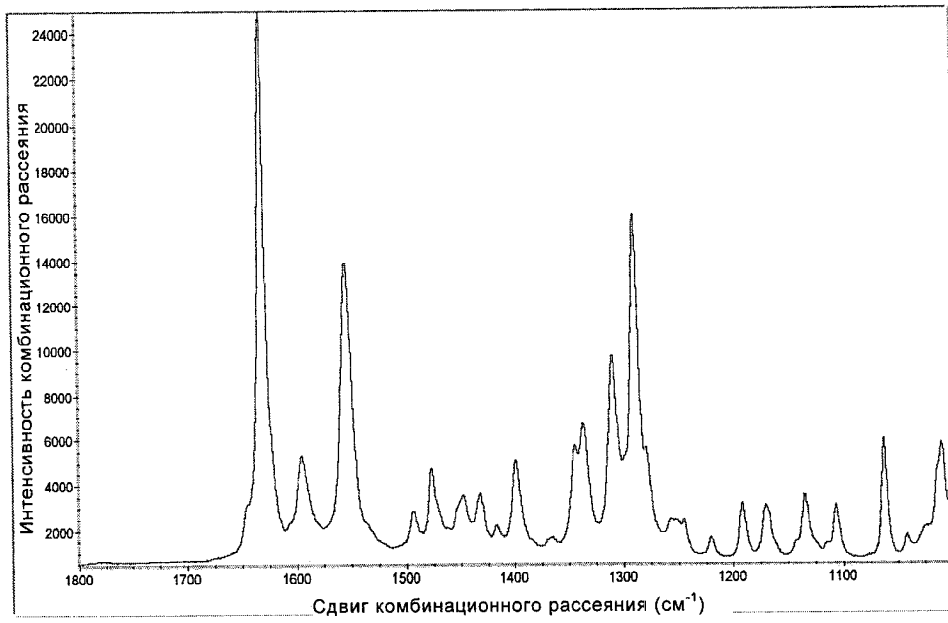
Порошковая рентгенограмма кристаллической модификации I



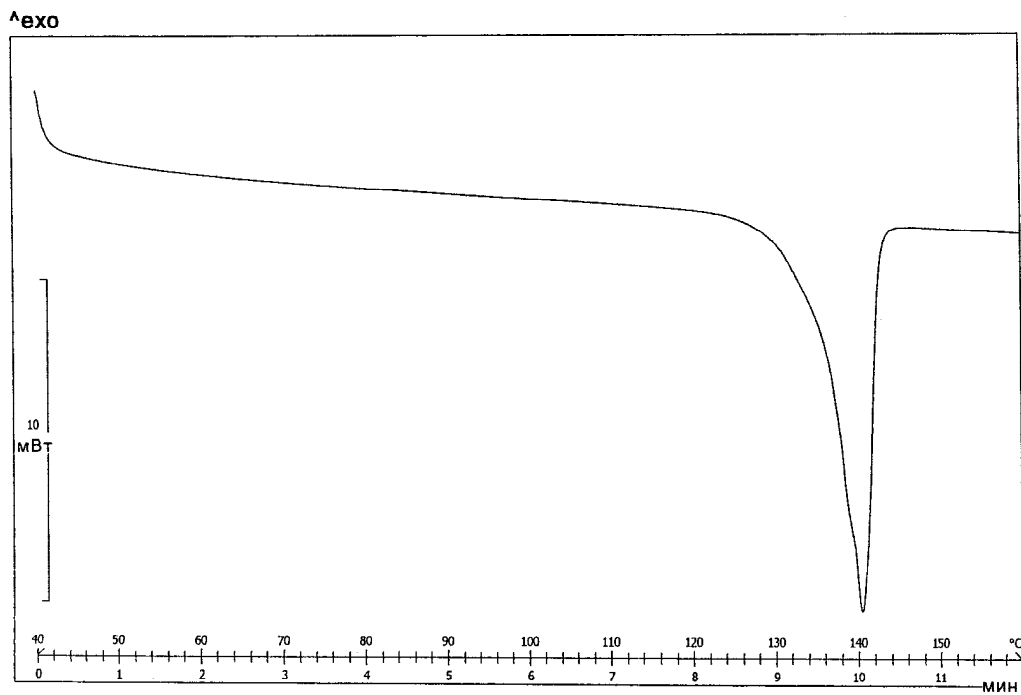
Шкала 2-тэта

Фиг. 4

Спектр комбинационного рассеяния кристаллической модификации

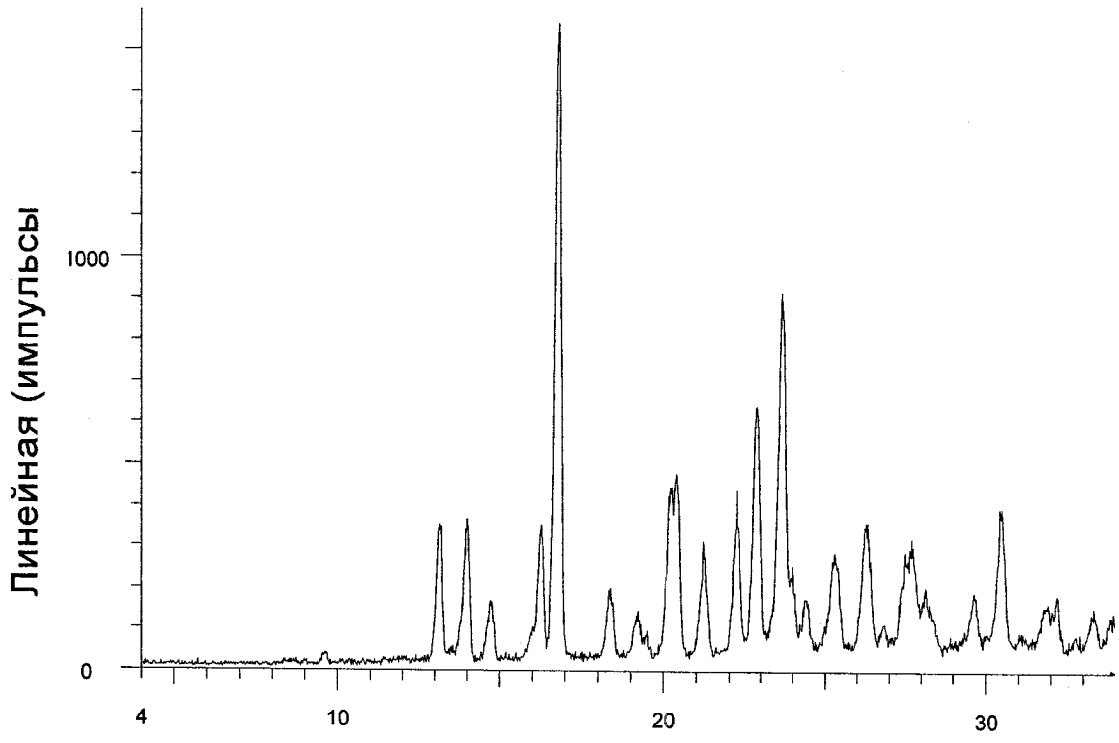


Фиг. 5



Фиг. 6

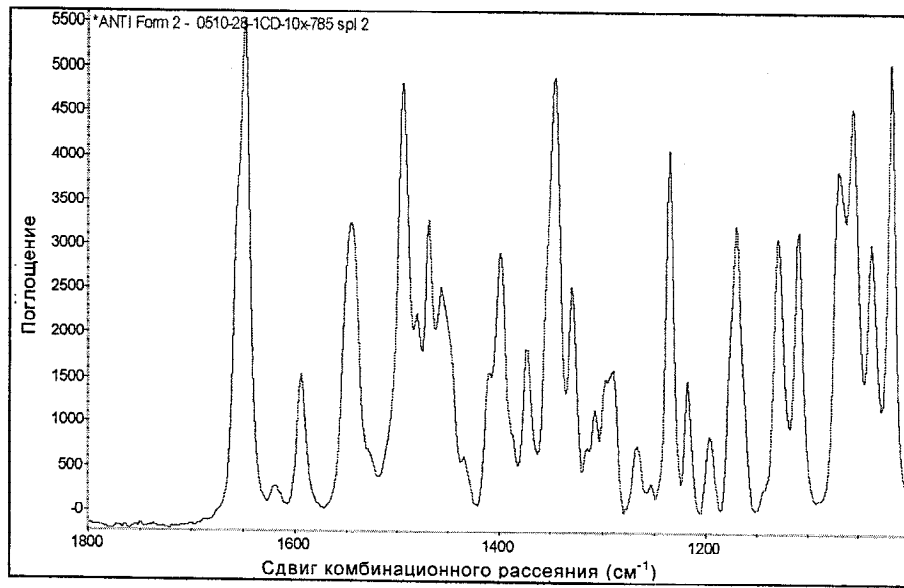
Порошковая рентгенограмма моногидрата в форме А



Шкала 2-тэта

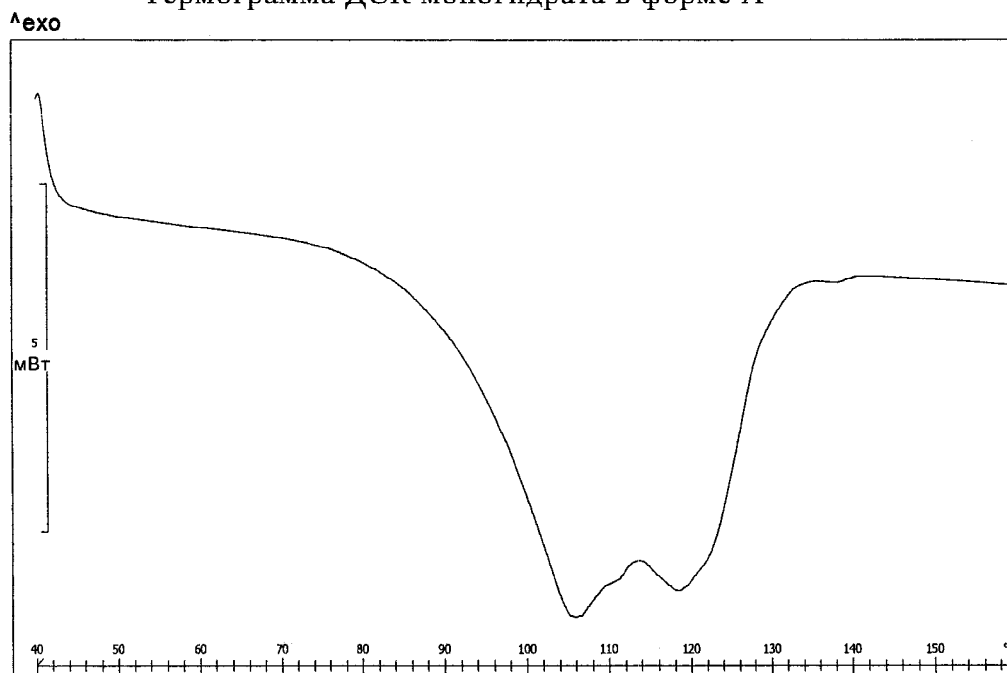
Фиг. 7

Спектр комбинационного рассеяния моногидрата в форме А



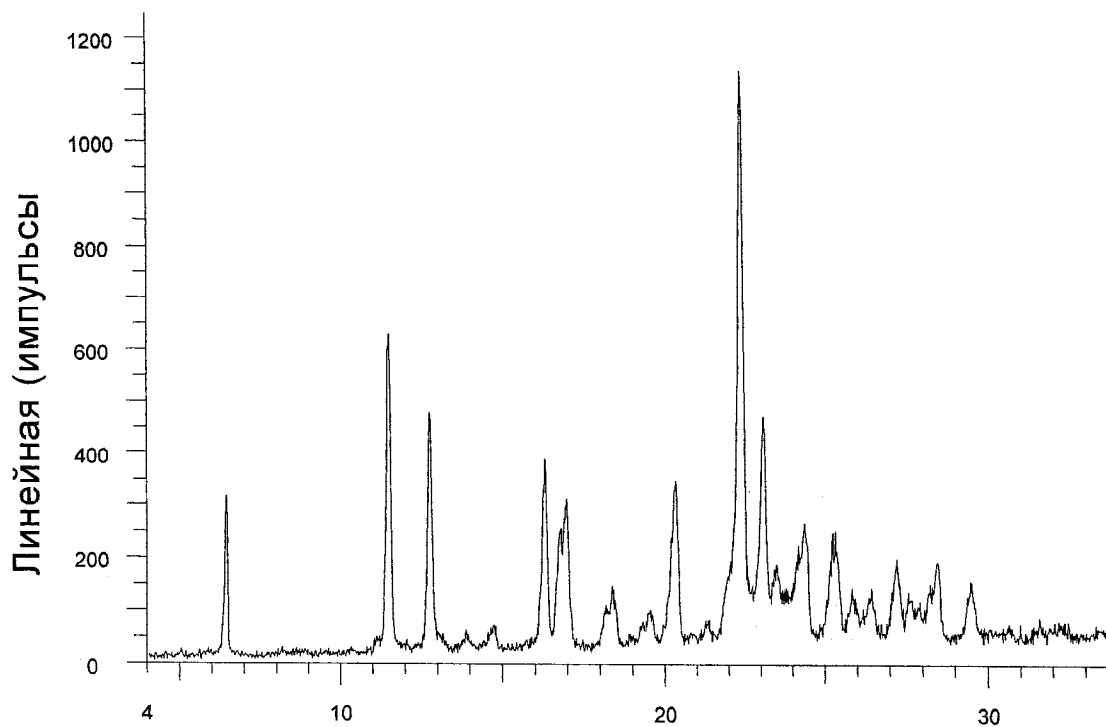
Фиг. 8

Термограмма ДСК моногидрата в форме А



Фиг. 9

Порошковая рентгенограмма смешанного продукта (отношение син/анти равно 84:16)

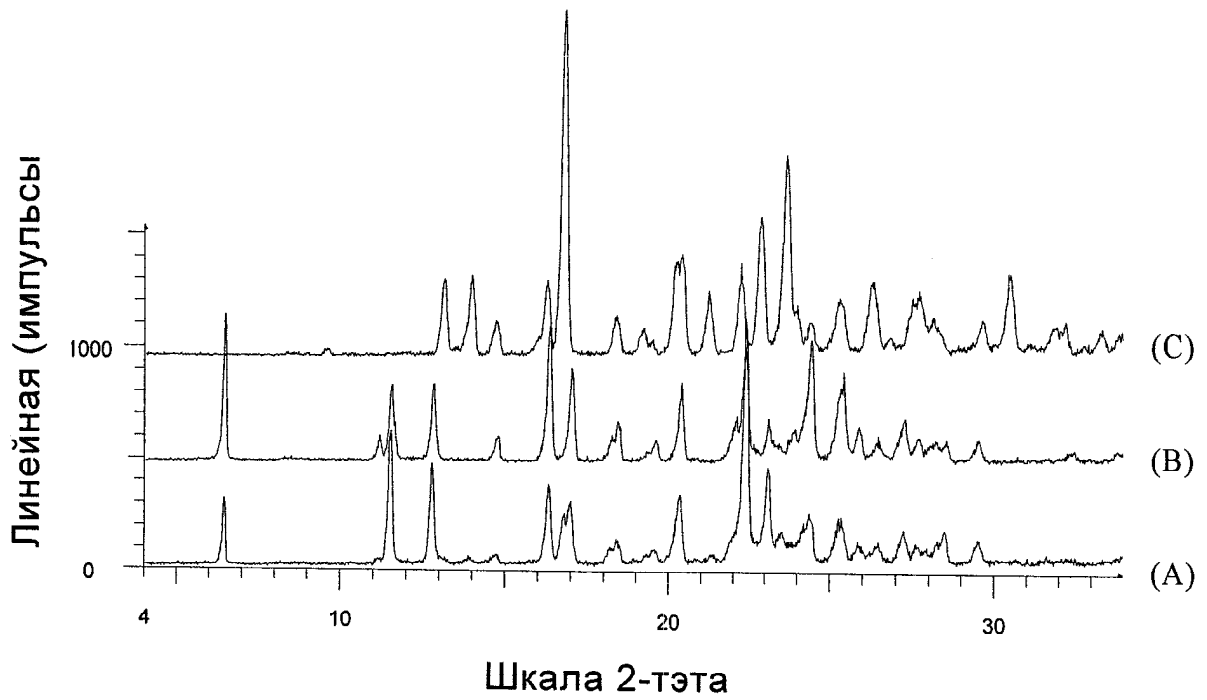


Шкала 2-тэта

Фиг. 10а

Совмещение порошковых рентгенограмм смешанного продукта

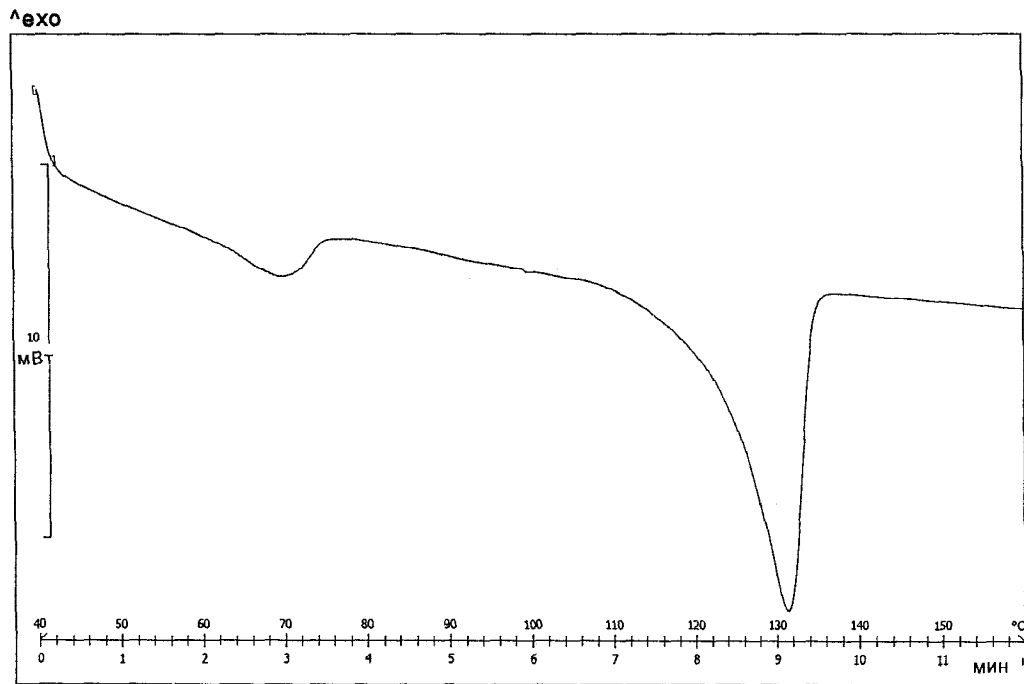
(отношение син/анти равно 84:16) и чистых син-/анти-соединений



Фиг. 10б

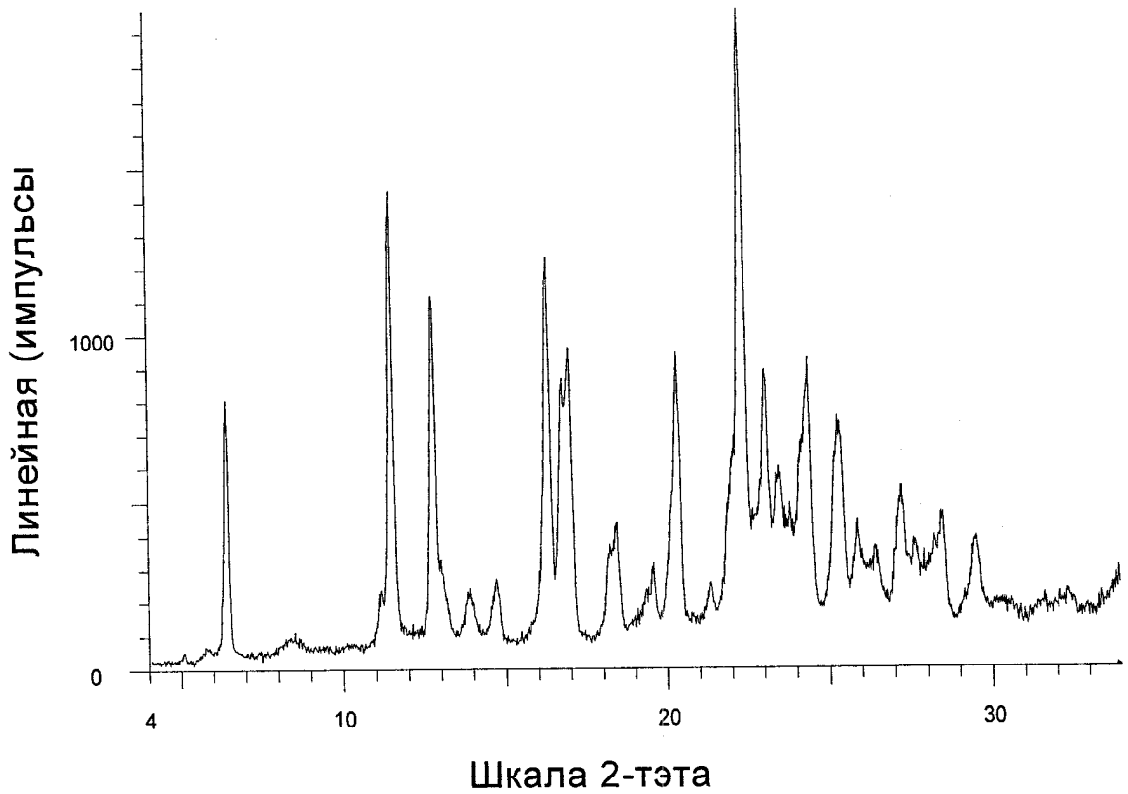
Термограмма ДСК смешанного продукта (отношение син/анти равно

84:16)



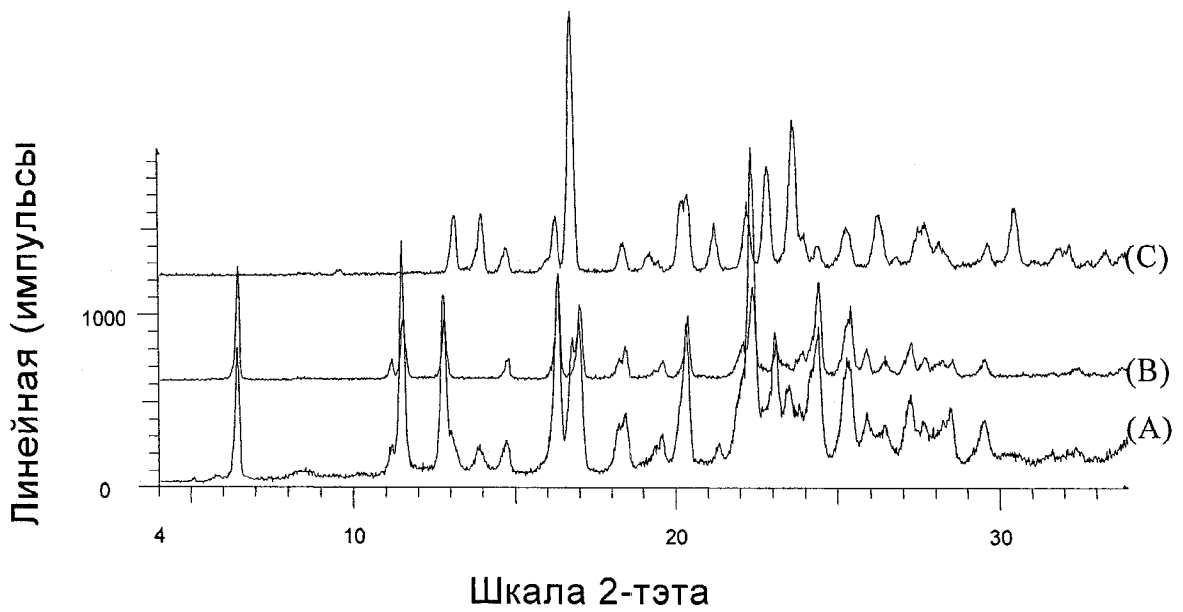
Фиг. 11

Порошковая рентгенограмма смешанного продукта (отношение син/анти равно 88:12)



Фиг. 12а

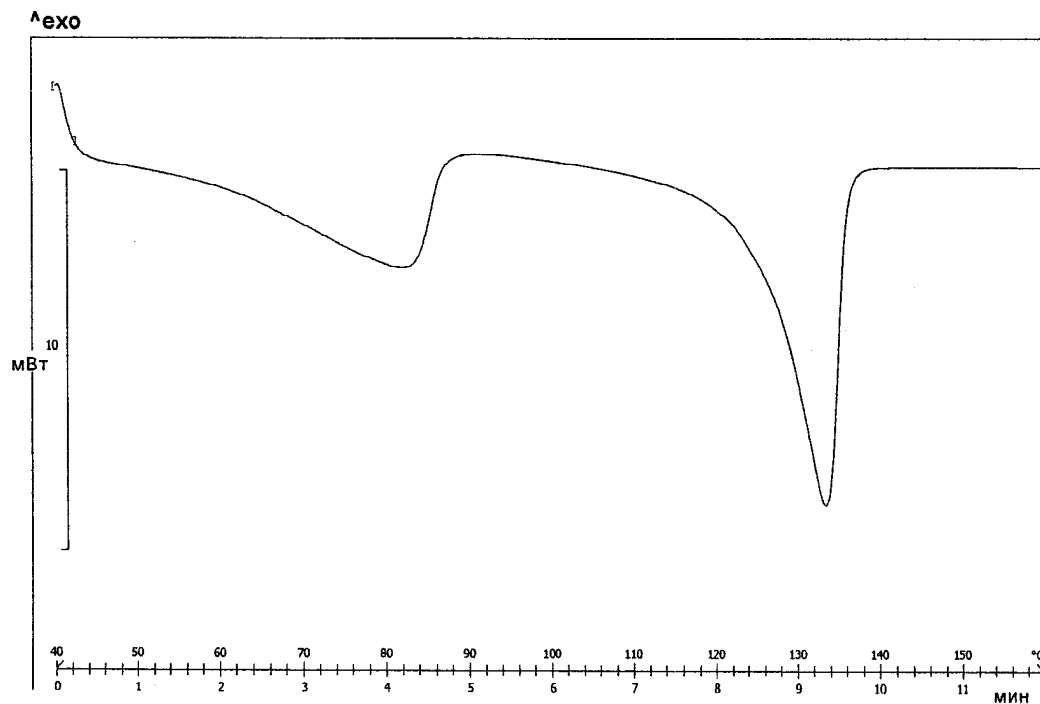
Совмещение порошковых рентгенограмм смешанного продукта (отношение син/анти равно 84:16) и чистых син-/анти-соединений



Фиг. 12б

Термограмма ДСК смешанного продукта (отношение син/анти равно

88:12)



Фиг. 13