

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 017 332**

51 Int. Cl.:

**C07C 277/08** (2006.01)

**C07C 279/14** (2006.01)

**A23K 20/142** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.06.2020 PCT/EP2020/067837**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2021 WO21008843**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2020 E 20735517 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2025 EP 3997062**

54 Título: **Modificación cristalina metaestable y procedimiento para su producción (I)**

30 Prioridad:

**12.07.2019 DE 102019118893**

**12.07.2019 DE 102019118894**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.05.2025**

73 Titular/es:

**ALZCHEM TROSTBERG GMBH (100.00%)  
Dr.-Albert-Frank-Straße 32  
83308 Trostberg, DE**

72 Inventor/es:

**GÜTHNER, THOMAS;  
THALHAMMER, FRANZ y  
SANS, JÜRGEN**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 3 017 332 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Modificación cristalina metaestable y procedimiento para su producción (I)

- 5 La presente invención se refiere a una nueva modificación cristalina de ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico, así como a un procedimiento para la producción de esta modificación cristalina.
- 10 El ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico (n.º de CAS 352-97-6, fórmula molecular  $C_3H_7N_3O_2$ ), también conocido como ácido guanidinoacético, acetato de guanidino, glicociamina, N-amidinoglicina o N-(aminoiminometil)-glicina, es un ácido guanidino-carboxílico con múltiples aplicaciones, entre otras, en la síntesis de productos químicos, en particular productos farmacéuticos (véase el documento WO 2000/059528), para la aplicación directa como principio activo farmacéutico en enfermedades renales (véase el documento JP 60054320) o enfermedades neurodegenerativas (véase el documento CN 106361736), en la producción de polímeros (véase Du, Shuo et al., Journal of Materials Science (2018), 53(1), 215-229), como formador de complejos para metales (véase Lopes de Miranda et al., Polyhedron (2003), 22(2), 225-233 o Singh, Padmakshi et al., Oriental Journal of Chemistry (2008), 24(1), 283-286) y como aditivo para la alimentación de animales, en particular mamíferos, peces, aves (véase el documento WO 2005/120246) y del ser humano (véanse los documentos WO 2008/092591, DE 102007053369).
- 15 El ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico puede producirse por ejemplo según Strecker, M. (Jahresber. Fortschr. Chem. Verw. (1861), 530) a partir de glicina mediante reacción con cianamida. Alternativamente, el ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico puede producirse por ejemplo mediante reacción de glicina con yoduro de S-metilisotiurea con el uso de hidróxido de potasio como base (véase el documento US 2.654.779). También se han descrito la reacción de ácido cloroacético con amoniaco para dar hidrocloreto de glicina y su reacción adicional con cianamida (véase el documento US 2.620.354). La reacción de cianamida con glicina para dar glicociamina a un valor de pH de 9 a 10 se ha descrito en el documento DE 964 590.
- 20 G.P. Jones y P. J. Pauling, Journal of Crystal and Molecular Structure, Vol. 9, n.º 5.1979.273-279 describen una estructura cristalina y molecular de ácido guanidinoacético. S. Guha, Acta Cryst. (1973), B29, 2163-2166 describe una estructura cristalina y molecular de glicociamina.
- 30 En los procedimientos conocidos, ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico se produce como polvo cristalino fino, que presenta una proporción de polvo considerable, es decir una proporción considerable de partículas que tienen un tamaño de grano menor de 63 µm.
- 35 Para la manipulación de productos químicos en forma sólida, a menudo es deseable que estos se encuentren en forma cristalina, granulosa, esparcible, libre de polvo, sin o solo con una proporción de grano fino reducida. En particular para la aplicación como aditivo para pienso, un polvo que se levanta fácilmente, difícil de esparcir, es completamente inadecuado.
- 40 Para enfrentarse a este hecho se ha propuesto por ejemplo convertir ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico con la adición de aglutinantes poliméricos (por ejemplo, metilcelulosa) en cantidades del 0,05 al 15 % en peso y la adición de agua en piezas moldeadas, granulados o extruidos (véase el documento WO 2009/012960). En este procedimiento resulta desventajoso que es obligatoriamente necesaria una adición de una sustancia extraña, concretamente de un aglutinante, y que en una etapa de procedimiento adicional, con el uso de un aparato especial, técnicamente complejo y caro, tal como, por ejemplo, una extrusora, un granulador, un mezclador intensivo o un mezclador de reja de arado, y un secado posterior, tienen que producirse el granulado o las piezas moldeadas.
- 45 En el procedimiento de acuerdo con el estado de la técnica anterior resulta además desventajoso que las piezas moldeadas o los granulados o bien presentan una alta proporción de aglutinante y con ello una velocidad de disolución reducida, o bien, aunque en el caso de una proporción de aglutinante reducida se disuelven relativamente rápido, al mismo tiempo presentan una solidez reducida y altos valores de abrasión, de modo que ya no puede garantizarse la ausencia de polvo.
- 50 Por tanto, la invención se basa en el objetivo de poner a disposición ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico en forma de agregados cristalinos esparcibles, que no desprendan polvo, que no presenten las desventajas del estado de la técnica, sino que puedan producirse fácilmente y con aparatos estándar extendidos de la industria química, y que presenten además una alta solubilidad. Además, se pondrá a disposición un procedimiento adecuado para la producción de estos agregados cristalinos.
- 55 Estos objetivos se consiguen mediante una modificación cristalina termodinámicamente metaestable de acuerdo con la reivindicación 1, así como un procedimiento para la producción de la misma de acuerdo con la reivindicación 7. Formas de realización preferentes de la invención están indicadas en las reivindicaciones secundarias, que opcionalmente pueden combinarse entre sí.
- 60 La aparición de sustancias químicas en diferentes formas cristalinas o modificaciones cristalinas (polimorfismo) es de gran importancia tanto para la producción y aplicación de las sustancias como para el desarrollo de formulaciones.
- 65

Así, las diferentes modificaciones cristalinas de un compuesto químico se diferencian, además del aspecto (hábito cristalino), también en numerosas propiedades físicas o fisicoquímicas adicionales. Hasta la fecha no es posible predecir la aparición y el número de modificaciones cristalinas incluyendo sus propiedades físicas o fisicoquímicas. Sobre todo la estabilidad termodinámica y también el diferente comportamiento según la presentación en organismos vivos no pueden determinarse por adelantado.

En condiciones de presión y de temperatura dadas, diferentes modificaciones cristalinas polimórficas tienen habitualmente diferentes energías reticulares o calores de formación estándar. La forma cristalina con la energía más baja se denomina forma estable. Las formas con una situación energética superior se denominan, siempre que puedan aislarse, metaestables (en las condiciones de presión y de temperatura dadas). Los polimorfos metaestables tienen la tendencia de transformarse en el polimorfo estable. Esto requiere, debido a la metaestabilidad, el esfuerzo de una energía de activación, por ejemplo mediante la acción de calor, de energía mecánica o mediante la influencia de un disolvente.

Además, en general se conoce que las diferentes modificaciones de una sustancia pueden encontrarse de manera monotrópica o enantiotrópica. En el caso del polimorfismo monotrópico, una forma cristalina o modificación cristalina por todo el intervalo de temperaturas hasta el punto de fusión puede representar la fase termodinámicamente estable, mientras que en sistemas enantiotrópicos existe un punto de transformación, en el que se invierte la relación de estabilidad.

Sorprendentemente, se encontró una modificación cristalina termodinámicamente metaestable del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico desconocida hasta entonces. Así, de acuerdo con una primera realización de la presente invención, es objeto de la presente invención una modificación cristalina termodinámicamente metaestable del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico, que, en el difractograma de rayos X de polvo de la modificación cristalina con el uso de radiación Cu-K $\alpha_1$ , muestra las bandas de reflexión más intensas a  $2\Theta$  ( $2\theta$ ) = 20,2° y 23,3° y 23,8° y 25,3° con una precisión de medición de +/- 0,2°.

En este sentido y en los sucesivos, radiación Cu-K $\alpha_1$  significa una radiación de cobre-K-alfa-1 de longitud de onda 1,5406 Å, tal como aquella a la que se recurre habitualmente en estudios cristalográficos.

Preferentemente, la modificación cristalina termodinámicamente metaestable del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico de acuerdo con la invención presenta un difractograma de rayos X de polvo con el uso de radiación Cu-K $\alpha_1$  como se representa en la Figura 2.

Se prefiere una modificación cristalina termodinámicamente metaestable del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico, que presenta el grupo espacial ortorrómbico P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub> con Z = 8 con las constantes de red a = 7,7685 Å, b = 7,7683 Å, c = 17,4261 Å con una precisión de medición de +/- 0,001 Å. La medición en monocristal tuvo lugar en este sentido con una radiación Mo-K $\alpha$  de longitud de onda de 0,71073 Å a 105 K (Kelvin). El volumen de celda elemental asciende 1052 Å<sup>3</sup> y la densidad cristalina calculada por rayos X asciende a 1,479 g/cm<sup>3</sup> a 105 Kelvin.

Se prefiere además una modificación cristalina termodinámicamente metaestable del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico, que cristaliza en el grupo espacial ortorrómbico polar P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub> con Z = 8, es decir, con dos moléculas cristalográficamente independientes, es decir, con dos moléculas cristalográficamente independientes, y que presenta un empaquetamiento pseudotetragonal. La celda elemental presenta a 105 Kelvin las constantes de red a = 7,7685 Å, b = 7,7683 Å, c = 17,4261 Å con una precisión de medición de +/- 0,001 Å. La medición en monocristal tuvo lugar en este sentido con una radiación Mo-K $\alpha$  de longitud de onda de 0,71073 Å. El volumen de celda elemental asciende 1052 Å<sup>3</sup> y la densidad cristalina calculada por rayos X asciende a 1,479 g/cm<sup>3</sup> a 105 Kelvin.

De acuerdo con la presente invención, un grupo espacial ortorrómbico significa un grupo espacial cuya celda elemental presenta tres ángulos rectos (ángulo recto = 90°) y cuyos 3 ejes cristalinos a, b y c presentan longitudes diferentes.

De acuerdo con una realización preferida, una modificación cristalina termodinámicamente metaestable del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico es, por lo tanto, también objeto de la presente invención, que en el difractograma de rayos X de polvo de la modificación cristalina con el uso de radiación Cu-K $\alpha_1$  muestra las bandas de reflexión más intensas a  $2\Theta$  = 20,2° y 23,3° y 23,8° y 25,3° con una precisión de medición de +/- 0,2°, que cristaliza en el grupo espacial ortorrómbico, polar P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub> con dos moléculas cristalográficamente independientes, es decir, Z = 8, y presenta un empaquetamiento pseudotetragonal. La celda elemental presenta a 105 Kelvin las constantes de red a = 7,7685 Å, b = 7,7683 Å, c = 17,4261 Å con una precisión de medición de +/- 0,001 Å.

La modificación cristalina presenta además preferentemente un volumen de celda de 1052 Å<sup>3</sup> y una densidad cristalina por rayos X de 1,479 g/cm<sup>3</sup> a 105 Kelvin.

En el marco de la presente invención, se descubrió que el ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico también se presenta en una modificación cristalina termodinámicamente metaestable, además de una modificación cristalina ya conocida (en lo sucesivo también denominada forma A o forma cristalina A). Esta forma cristalina termodinámicamente metaestable de acuerdo con la invención también se denomina en lo sucesivo forma B o forma cristalina B.

En condiciones de cristalización adecuadas, esta nueva forma cristalina B forma agregados poligonales o esféricos, con radiación radial, de cristalitas parciales aciculares, que presentan un hábito redondeado y un tamaño de agregado en su mayor parte uniforme. Con ello, garantizan una manipulación óptima como sólido al permitir un producto libre  
 5 de polvo, esparcible y sin tendencia a apelmazarse. La modificación cristalina B puede clasificarse como de bajo contenido en polvo, dado que la proporción de cristales con un tamaño de grano de  $< 63 \mu\text{m}$  (tamaño de malla) es inferior al 10 %, preferentemente inferior al 5 %. Debido a su estructura de cristalitas parciales aciculares finas, este hábito de la nueva forma cristalina B del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico también garantiza una mayor  
 10 velocidad de disolución. Adicionalmente, y de manera bastante inesperada, el ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico de la forma cristalina B también ofrece una mayor solubilidad absoluta en medios que contienen agua.

La modificación cristalina metaestable de acuerdo con la invención del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico se presenta preferentemente en forma pura. Preferentemente, al menos el 50 % en peso, más preferentemente al menos el 75 % en peso, aún más preferentemente al menos el 90 % en peso, en particular al menos el 95 % en peso y lo  
 15 más preferentemente al menos el 99 % en peso del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico en una composición presentan una modificación cristalina en el difractograma de rayos X de polvo con el uso de radiación Cu-K $\alpha_1$  con bandas de reflexión más intensas a  $2\Theta = 20,2^\circ$  y  $23,3^\circ$  y  $23,8^\circ$  y  $25,3^\circ$  con una precisión de medición de  $\pm 0,2^\circ$ .

Si el ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico se prepara según uno de los procedimientos conocidos, en particular a partir de mezclas de reacción que contienen agua, el compuesto se obtiene en la forma cristalina A muy conocida. Esta misma estructura cristalina ha sido descrita por tres grupos de autores: Sankarananda Guha, Acta Cryst. B29 (1973), 2163 o por Par J. Berthou et. al, Acta Cryst B32 (1976), 1529 y por Wei Wang et. al, Tetrahedron Letters 56 (2015), 2684. En los tres trabajos, el ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico (denominado en este caso forma A)  
 20 se describe como una estructura monoclinica del grupo espacial P2 $_1$ /n con Z = 4 y las constantes de red aproximadas a = 4,95 Å, b = 6,00 Å, c = 17,2 Å,  $\beta = 94,5^\circ$ , con un volumen de celda de aproximadamente 510 Å $^3$ , en donde en Berthou et. al. el grupo espacial publicado P2 $_1$ /c se convirtió en el grupo espacial P2 $_1$ /n mediante una transformación de coordenadas. La densidad cristalina experimental del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico de la forma A asciende aproximadamente a 1,50 g/cm $^3$ . En la figura 1 se muestra el difractograma de polvo característico del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico en su forma A. Con el uso de radiación Cu-K $\alpha_1$  (radiación de cobre K-alfa-1), la  
 25 posición de banda  $2\Theta$  (2 theta) =  $20,6^\circ$  y  $26,0^\circ$  es en particular característica de la forma A. El difractograma de polvo coincide con el patrón de difracción calculado a partir de las estructuras monocristalinas publicadas.

Si el ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico se recristaliza o se produce en disolventes convencionales tal como, por ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol o mezclas de metanol, etanol, etanodiol o acetonitrilo con agua, el  
 35 ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico se produce exclusivamente en la forma cristalina A, tal como pudo mostrarse mediante ensayos.

Sorprendentemente, se descubrió que el ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico cristaliza en una solución que contiene cloruro de calcio, en particular una solución acuosa de cloruro de calcio con una proporción de cloruro de calcio del 5 al 50 % en peso, muy especialmente con una proporción de cloruro de calcio del 10 al 40 % en peso, en una nueva forma cristalina desconocida hasta el momento.  
 40

El ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico de la forma B se caracteriza por su difractograma de polvo con radiación Cu-K $\alpha_1$  (véase la figura 2), en donde son características las bandas a  $2\Theta$  (2 theta) =  $20,2^\circ$  y  $25,3^\circ$ , así como una reflexión doble más débil a  $2\Theta$  (2 theta) =  $23,3^\circ$  /  $23,8^\circ$ . Un análisis de estructura de rayos X en monocristal para el ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico de la forma B dio como resultado el grupo espacial ortorrómbico polar P2 $_1$ 2 $_1$ 2 $_1$ , con dos moléculas cristalográficamente independientes, es decir, Z = 8. El empaquetamiento de las moléculas presenta una simetría pseudotetragonal. La celda elemental presenta a 105 Kelvin las constantes de red a = 7,7685 Å, b = 7,7683 Å, c = 17,4261 Å con una precisión de medición de  $\pm 0,001$  Å. La medición en monocristal tuvo lugar  
 45 en este sentido con una radiación Mo-K $\alpha$  de longitud de onda de 0,71073 Å. El volumen de celda elemental asciende 1052 Å $^3$  y la densidad cristalina calculada por rayos X asciende a 1,479 g/cm $^3$  a 105 Kelvin.

De acuerdo con otra realización, es también por lo tanto objeto de la presente invención una modificación cristalina termodinámicamente metaestable del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico, que cristaliza en un grupo espacial ortorrómbico P2 $_1$ 2 $_1$ 2 $_1$ , en particular un grupo espacial ortorrómbico polar P2 $_1$ 2 $_1$ 2 $_1$ , con Z = 8 y que presenta en particular un empaquetamiento pseudotetragonal. La celda elemental presenta a 105 Kelvin las constantes de red a = 7,7685 Å, b = 7,7683 Å, c = 17,4261 Å con una precisión de medición de  $\pm 0,001$  Å.  
 55

La densidad cristalina experimental del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico de la forma B asciende a 1,41 g/cm $^3$   $\pm 0,03$  g/cm $^3$  a 20 °C. La densidad cristalina experimental de la forma B es, por tanto, claramente menor que la de la forma cristalina A, que asciende a 1,50 g/cm $^3$   $\pm 0,03$  g/cm $^3$  a 20 °C. Esta diferencia en la densidad cristalina indica una inestabilidad termodinámica de la forma B en comparación con la forma A.  
 60

Por lo tanto, es preferentemente también objeto de la invención una modificación cristalina termodinámicamente metaestable que presenta una densidad cristalina experimental de 1,41 g/cm $^3$   $\pm 0,03$  g/cm $^3$  a 20 °C.  
 65

La forma cristalina B del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico se presenta preferentemente en forma de agregados esféricos o poligonales, con radiación radial y con un hábito exterior redondeado. Los cristales individuales representan las agujas más finas que componen los agregados esféricos. Esto tiene la sorprendente ventaja de que por medio de la forma B puede proporcionarse una forma física del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico que comprende agregados esféricos o poligonales, granulares, resistentes a la abrasión, con un tamaño de agregado en gran medida uniforme, excelente fluidez y en gran medida ausencia de polvo. En la figura 4 y la figura 5 se muestran agregados cristalinos típicos del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico de la forma B. Para la comparación, en la Figura 3 se muestra el ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico correspondiente al estado de la técnica de la forma A, que muestra el hábito de agujas de cristal intrincadas finas.

La forma A y la forma B del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico también difieren en el espectro infrarrojo. Son características de la forma A las bandas más intensas a 1005,9, 940,3 y 816,8  $\text{cm}^{-1}$ , y de la forma B las bandas más intensas a 1148,0, 997,7 y solo una banda débil a 815  $\text{cm}^{-1}$ .

Las dos formas cristalinas muestran puntos de fusión o de descomposición diferentes:

Forma A del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico: DSC inicio 280,5 °C, pico 286,3 °C, calor de fusión 887 +/- 1 J/g.

Forma B del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico: DSC inicio 272,5 °C, pico 280,4 °C, calor de fusión 860 +/- 1 J/g.

Por lo tanto, es también preferentemente objeto de la invención una modificación cristalina termodinámicamente metaestable que presenta un calor de fusión endotérmico en el intervalo de 850 a 870 J/g.

Además, es también preferentemente por lo tanto objeto de la invención una modificación cristalina termodinámicamente metaestable que presenta un punto de descomposición en el intervalo de 270 a 275 °C.

Estos datos muestran de manera impresionante que la forma B del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico es una modificación cristalina termodinámicamente metaestable, que es la forma termodinámicamente más inestable en comparación con la forma A, en donde la diferencia de energía entre las dos formas asciende aproximadamente a 27 J/g y el punto de inicio de los intervalos de fusión presenta una diferencia de 8 K.

En otros estudios se ha mostrado que la forma B del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico es aproximadamente un 20 % más soluble en agua que la forma A del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico, y que este hecho se da en el intervalo de temperatura entre 5 y 95 °C (véase la figura 6). Este efecto es completamente imprevisible.

Se descubrió que la forma B de modificación cristalina metaestable de acuerdo con la invención se encuentra de manera estable como sólido hasta su punto de fusión. No puede observarse una transformación sólida de la forma B en la forma A o una transformación sólida reversible forma A / forma B. La forma B es, por lo tanto, un ejemplo de polimorfismo monotrópico.

En resumen, cabe destacar en este caso que el ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico en la modificación cristalina B, en particular producida mediante cristalización del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico en una solución, preferentemente acuosa o que contiene agua, que contiene cloruro de calcio, combina sorprendentemente propiedades ventajosas y generalmente opuestas, tal como, por ejemplo, un grano grueso, esparcible, y al mismo tiempo una elevada velocidad de disolución, la formación de agregados cristalinos sin la adición de un aglutinante, y proporciona una solubilidad absoluta elevada a una temperatura dada, a pesar la composición química idéntica.

Debido a sus excelentes propiedades, esta nueva modificación cristalina es adecuada para utilizarse como aditivo en pienso para animales. Por lo tanto, es también objeto de la presente invención un aditivo para pienso que comprende la modificación cristalina termodinámicamente metaestable del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico descrita en el presente documento.

En particular, es por lo tanto también objeto de la presente invención un aditivo para pienso que comprende una modificación cristalina termodinámicamente metaestable del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico, cuyo difractograma de rayos X de polvo con el uso de radiación Cu-K $\alpha_1$  muestra las bandas de reflexión más intensas a  $2\theta = 20,2^\circ$  y  $23,3^\circ$  y  $23,8^\circ$  y  $25,3^\circ$  con una precisión de medición de +/- 0,2°.

Se prefiere muy especialmente un aditivo para pienso que comprende una modificación cristalina termodinámicamente metaestable del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico que no comprende ningún aglutinante o que está libre de aglutinantes que se utilizan habitualmente para la granulación.

Los aditivos para pienso de este tipo pueden formularse como premezclas. Por lo tanto, además es también objeto de la invención el uso de la modificación cristalina termodinámicamente metaestable del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico descrita en el presente documento para la producción de un aditivo para pienso.

Sorprendentemente, se descubrió que el ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico puede encontrarse en diferentes modificaciones cristalinas. La forma cristalina termodinámicamente metaestable B del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico de acuerdo con la invención puede prepararse cristalizando el ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico en presencia de cloruro de calcio.

5 La proporción de cloruro de calcio (con respecto a la sal anhidra) asciende preferentemente a al menos del 5 a como máximo el 50 % en peso, de manera especialmente preferente del 10 al 40 % en peso. La proporción de cloruro de calcio se refiere a este respecto al peso total de la solución que se utiliza para la cristalización del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico.

10 Además, el cloruro de calcio (con respecto a la sal anhidra) puede utilizarse preferentemente en una cantidad de al menos el 5 % en peso y como máximo el 50 % en peso (con respecto al peso total de la solución). Preferentemente, el cloruro de calcio puede utilizarse en una cantidad de al menos el 7 % en peso, más preferentemente de al menos el 10 % en peso, de manera especialmente preferente de al menos el 15 % en peso y de manera muy especialmente preferente de al menos el 20 % en peso, más preferentemente de como máximo el 50 % en peso (en cada caso con respecto al peso total de la solución). Al mismo tiempo, el cloruro de calcio puede utilizarse en una cantidad de como máximo el 50 % en peso, más preferentemente de como máximo el 45 % en peso y de manera muy especialmente preferente de como máximo el 40 % en peso (en cada caso con respecto al peso total de la solución).

20 Por lo tanto, es también objeto de la presente invención un procedimiento para la producción de esta modificación cristalina termodinámicamente metaestable del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico, en donde la modificación cristalina muestra las bandas de reflexión más intensas en el difractograma de rayos X de polvo de la modificación cristalina con el uso de radiación Cu-K $\alpha_1$  a  $2\Theta = 20,2^\circ$  y  $23,3^\circ$  y  $23,8^\circ$  y  $25,3^\circ$  con una precisión de medición de  $\pm 0,2^\circ$ , cristalizándose ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico a partir de una solución que contiene del 5 al 50 % en peso de cloruro de calcio, preferentemente del 5 al 40 % en peso de cloruro de calcio, preferentemente del 10 al 40 % en peso de cloruro de calcio.

El procedimiento puede llevarse a cabo:

30 a) mediante recristalización del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico de cualquier estructura cristalina en un disolvente que contiene cloruro de calcio, o  
b) mediante síntesis del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico, preferentemente mediante reacción de glicina con cianamida en un disolvente que contiene cloruro de calcio.

35 Preferentemente, el procedimiento puede llevarse a cabo cristalizándose el ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico en un intervalo de temperatura de  $-40$  a  $100^\circ\text{C}$ .

Se prefiere especialmente un procedimiento en el que el ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico se cristaliza con una velocidad de enfriamiento en el intervalo de  $0,01$  a  $5$  K/min en un intervalo de temperatura de  $-40$  a  $100^\circ\text{C}$ .

40 Como disolvente pueden utilizarse más preferentemente agua, alcoholes, ésteres, nitrilos, cetonas o mezclas de estos disolventes. Se prefieren mezclas de disolventes acuosas o que contienen agua, se prefiere muy especialmente agua.

45 Sorprendentemente, se descubrió además que la presencia de cloruro de calcio aumenta muy claramente la solubilidad del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico. Esto también puede ser ventajoso cuando, entre otras cosas, se desean soluciones o formulaciones líquidas más concentradas de ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico.

50 En el disolvente o mezcla de disolventes que contiene cloruro de calcio, el ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico o bien, de acuerdo con a), se disuelve hasta saturación, o bien, de acuerdo con b) se genera a partir de glicina y cianamida mediante una reacción de síntesis, de modo que se alcanza el punto de saturación a medida que avanza la reacción. De acuerdo con el procedimiento de la invención, formación de gérmenes cristalinos y la cristalización tienen lugar preferentemente en la forma B, en donde la presencia de cloruro de calcio ha de considerarse esencial para la invención.

55 Por lo tanto, el ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico de la forma B puede prepararse preferentemente mediante

a1) cristalización por enfriamiento de una solución saturada a temperatura elevada, alcanzándose la sobresaturación, o  
60 a2) evaporación de una parte del disolvente a una temperatura esencialmente constante, alcanzándose la sobresaturación,  
o  
b) reacción con formación del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico, superándose el punto de saturación de la solubilidad,  
65 de modo que cristaliza la forma B del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico.

En todos los casos, se utilizan preferentemente reactores agitados convencionales. No es necesario utilizar complejos aparatos de ingeniería de procesos.

5 El intervalo de temperatura preferido para los procedimientos de acuerdo con a1), a2) o b) asciende a -40 a 110 °C, de manera especialmente preferente de -20 a 100 °C.

Para procedimientos de acuerdo con a1), la temperatura de disolución asciende preferentemente a de 40 a 110 °C, la temperatura de cristalización preferentemente de -40 a 40 °C.

10 Procedimientos de acuerdo con a2) se llevan a cabo preferentemente en el intervalo de temperatura de 30 a 100 °C.

Procedimientos de acuerdo con b) tienen lugar preferentemente en el intervalo de temperatura entre 60 y 100 °C.

15 Tras la cristalización completa de la forma B del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico deseada, se separa por filtración el producto cristalizado, preferentemente por filtración, por ejemplo, por medio de centrifuga, nucha de filtración a presión, filtro de banda o prensa de filtro. Para eliminar cloruro de calcio en exceso, preferentemente se lava posteriormente con el disolvente o la mezcla de disolventes antes mencionados. Preferentemente, se lava con agua, en donde la temperatura del agua de lavado asciende preferentemente a de 0 a 50 °C.

20 Naturalmente, para mejorar la rentabilidad del procedimiento, es posible devolver al proceso las aguas madre obtenidas a partir de la separación del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico de la forma cristalina B, dado el caso ajustando la concentración de cloruro de calcio, por ejemplo por evaporación. Tras el secado, preferentemente en el intervalo de temperatura de 40 a 100 °C, el procedimiento de acuerdo con la invención proporciona un producto seco, esparcible y granular, que se compone de agregados con radiación radial, poligonales o redondeados. Los agregados cristalinos tienen unas dimensiones exteriores de 150 a 3000 µm, preferentemente de 300 a 1500 µm y una proporción de polvo (es decir, proporción de partículas de tamaño inferior a 63 µm) inferior al 5 % en peso, tamaños de partícula en cada caso tamaño de malla).

25

30 La forma B del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico así producido tiene una pureza elevada, normalmente > 99,0 %, es fácil de manipular y apenas muestra abrasión mecánica. Debido a estas propiedades, la forma cristalina B de acuerdo con la invención del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico es especialmente adecuada para los fines de uso mencionados anteriormente, en particular como aditivo nutricional o como principio activo farmacéutico.

35 Otro objeto de la presente invención es, por consiguiente, el uso de la modificación cristalina termodinámicamente metaestable del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico tal como se describe en el presente documento para la producción de un aditivo para pienso, así como un aditivo para pienso que comprende una modificación cristalina termodinámicamente metaestable del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico tal como se describe en el presente documento. El aditivo para pienso es adecuado en particular para alimentar aves de corral.

40 Los siguientes ejemplos explicarán más detalladamente la esencia de la invención.

En los dibujos se muestra:

45 Figura 1: Difractograma rayos X de polvo del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico de la forma A del ejemplo 1

Figura 2: Difractograma rayos X de polvo del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico de la forma B del ejemplo 2

Figura 3: Microfotografía del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico de la forma A, producido según el ejemplo 1 (anchura de imagen 8 mm)

50 Figura 4: Microfotografía de agregados poligonales del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico de la forma B, producidos por recristalización a partir de una solución acuosa de cloruro de calcio al 30 % de acuerdo con el ejemplo 2 (anchura de imagen 8 mm)

Figura 5: Microfotografía de agregados esféricos del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico de la forma B, producidos por recristalización a partir de una solución acuosa de cloruro de calcio al 15 % de acuerdo con el ejemplo 3 (anchura de imagen 8 mm)

55 Figura 6: Curva de solubilidad del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico de la forma A o de la forma B en agua

Figura 7: Representación de las dos moléculas cristalográficamente independientes ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico a partir del análisis de estructura de rayos X en monocristal

60 Figura 8: Representación del empaquetamiento de las moléculas de ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico en la formación cristalina. La dirección de observación es a lo largo del eje a. Pueden verse claramente cadenas de moléculas independientes entre sí, dispuestas en perpendicular entre sí, unidas a través de puentes de H, en paralelo al eje a y al eje b. Estas cadenas están apiladas a lo largo del eje c.

65 **Ejemplos**

Medición difractométrica de rayos X de polvo

En el alcance de los presentes ejemplos se realizaron mediciones difractométricas de rayos X de polvo con el uso de un difractómetro de polvo Bruker D2 Phaser con geometría theta/2 theta, un detector LYNXEYE, radiación Cu-K $\alpha_1$  de longitud de onda 1,5406 Å con una tensión de aceleración de 30 kV y una corriente anódica de 10 mA, un filtro de níquel y una anchura de escalón de 0,02°. Las muestras disponibles para el estudio se molieron en un mortero de ágata y se presionaron de acuerdo con las indicaciones del fabricante sobre el plato de muestra y se alisó la superficie.

Análisis estructural de rayos X en monocristal

Se produjo un cristal adecuado mediante la evaporación de una solución acuosa de ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico en presencia de cloruro de calcio. La medición en monocristal tuvo lugar a 105 Kelvin en un cristal de dimensiones 0,02 \* 0,02 \* 0,09 mm con el uso de radiación Mo-K $\alpha$  (molibdeno-K-alfa) monocromática de longitud de onda 0,71073 Å utilizando un difractómetro de circuito dual Bruker D8 Venture TXS. El refinamiento de los datos de cristales de rayos X con el uso de 2072 reflejos independientes tuvo lugar según el método de los mínimos cuadrados hasta un valor R (F<sub>obs</sub>) de 0,0381. La posición de los átomos de hidrógeno de NH y OH se refinó, la de los átomos de hidrógeno de CH se fijó en la posición calculada. El resultado del análisis de estructura en monocristal de rayos X se ilustra en las figuras 7 y 8. Un difractograma de polvo recalculado a partir del análisis de estructura en monocristal coincidió exactamente con el difractograma de polvo medido de acuerdo con la figura 2.

Ejemplo 1 (comparación) - Recristalización de ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico en agua

Se dispusieron previamente 400 g de agua a 80 °C y se disolvieron en la misma a cucharadas en total 11,66 g de ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico con un contenido del 99,0 %, en el presente caso en la forma cristalina A, superándose con la última porción el límite de solubilidad. Entonces se filtró a 80 °C, se mezcló el filtrado con 100 g más de agua y se calentó hasta 80 °C. Se formó una solución transparente, justo saturada. Mediante un enfriamiento lento hasta 20 °C en el plazo de 4 horas se cristalizó ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se secaron a 60 °C a vacío. Se obtuvieron 6,51 g de ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico con un contenido del 99,1 %.

El producto obtenido se encuentra en forma de cristales aciculares finos. Los cristales aciculares finos se estudiaron microscópicamente (véase la figura 3). Una medición difractométrica de rayos X de polvo dio como resultado el difractograma de polvo mostrado con la figura 1, que indica la forma cristalina A bien conocida.

Ejemplo 2 (de acuerdo con la invención) - Recristalización de ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico en una solución de cloruro de calcio al 30 %

A partir de 150 g de cloruro de calcio anhidro y 350 g de agua se preparó una solución al 30 %. A 400 g de esta solución se añadió a 80 °C a cucharadas ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico de la misma composición que en el ejemplo 1 (es decir contenido del 99,0 %, forma cristalina A). Solo con una cantidad añadida de 74,28 g se superó el límite de solubilidad. La proporción de sólidos baja se filtró a 80 °C, no se lavó, el filtrado se mezcló con los 100 g restantes de la solución al 30 % de cloruro de calcio y se agitó a 80 °C durante 1 hora. Se obtuvo una solución incolora, transparente. Mediante un enfriamiento lento hasta 20 °C en el plazo de 4 horas se cristalizó ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico. Los agregados cristalinos precipitados se filtraron, se lavaron 3 veces con agua de 20 °C y se secaron a 60 °C. Se obtuvieron 46,42 g de ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico con un contenido del 99,2 %. Por consiguiente, la cantidad obtenida es más de 7 veces mayor que en el ejemplo 1, lo que es atribuible a la solubilidad fuertemente aumentada mediante el cloruro de calcio del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico.

Un difractograma de polvo registrado de manera análoga (véase la figura 2) indicó la forma cristalina B desconocida hasta la fecha. Los agregados cristalinos poligonales, redondeados, se estudiaron microscópicamente (véase la figura 4).

Ejemplo 3 (de acuerdo con la invención) - Recristalización de ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico en una solución de cloruro de calcio al 15 %

El ejemplo 2 se repitió de manera análoga con 500 g de una solución de cloruro de calcio al 15 %, preparada a partir de 75 g de cloruro de calcio anhidro y 425 g de agua. En 400 g de esta mezcla de disolventes se alcanzó a 80 °C el límite de saturación con 42,7 g de ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico. Tras la adición de los 100 g restantes de disolvente, cristalización de la solución al principio transparente, filtración, lavado y secado se obtuvieron 27,2 g de ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico con un contenido del 99,2 %.

El difractograma de polvo de los agregados cristalinos esféricos indicó la presencia exclusiva de la forma B. Los agregados de radiación radial, esféricos, se estudiaron microscópicamente (véase la figura 5).

Ejemplo 3a (de acuerdo con la invención) - Recristalización de ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico en una solución de cloruro de calcio al 10 %

- 5 El ejemplo 2 se repitió de manera análoga con 500 g de una solución de cloruro de calcio al 10 %, preparada a partir de 50 g de cloruro de calcio anhidro y 450 g de agua. En 400 g de esta mezcla de disolventes se alcanzó a 80 °C el límite de saturación con 29,4 g de ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico. Tras la adición de los 100 g restantes de disolvente, cristalización de la solución al principio transparente, filtración, lavado y secado se obtuvieron 23,5 g de ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico con un contenido del 99,3 %.
- 10 El difractograma de polvo indicó la presencia de una mezcla de forma cristalina A y forma cristalina B. La relación de ambos polimorfos ascendió a aproximadamente 1:1.
- Ejemplo 3b (comparación) - Recristalización de ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico en una solución de cloruro de calcio al 1 %
- 15 El ejemplo 2 se repitió de manera análoga con 500 g de una solución de cloruro de calcio al 1 %, preparada a partir de 5 g de cloruro de calcio anhidro y 495 g de agua. En 400 g de esta mezcla de disolventes se alcanzó a 80 °C el límite de saturación con 13,4 g de ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico. Tras la adición de los 100 g restantes de disolvente, cristalización de la solución al principio transparente, filtración, lavado y secado se obtuvieron 11,0 g de ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico con un contenido del 99,4 %.
- 20 El difractograma de polvo de los agregados cristalinos aciculares finos indicó la presencia exclusiva de la forma A.
- Por consiguiente, en función de la concentración de cloruro de calcio puede influirse en la generación de la forma A o la forma B. La solubilidad (es decir, el límite de saturación) del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico aumenta fuertemente con la concentración de cloruro de calcio.
- 25 Ejemplo 4 (comparación) - Recristalización de ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico en una solución al 50 % de cloruro de magnesio hexahidratado
- 30 El ejemplo 2 se repitió de manera análoga con 500 g de una solución preparada a partir de 250 g de cloruro de magnesio hexahidratado y 250 g de agua. En 400 g de la mezcla de disolventes se alcanzó a 80 °C el límite de saturación con 76,6 g de ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico. Tras la adición de los 100 g restantes de disolvente, cristalización, filtración, lavado y secado se obtuvieron 49,1 g de ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico con un contenido del 99,1 %.
- 35 El difractograma de polvo de los cristales aciculares obtenidos indicó la presencia exclusiva de la forma A. Es decir, el  $MgCl_2$  muy similar al  $CaCl_2$  no provoca la cristalización del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico en la forma B, aunque la solubilidad de ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico se aumenta fuertemente de manera similar debido a la presencia de la sal.
- 40 Ejemplo 5 (comparación) - Síntesis de ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico a partir de glicina y cianamida en solución acuosa
- 45 Se disolvieron 112,6 g (1,5 mol) de glicina en 300 g de agua. La solución se mezcló con 21,6 g (0,27 mol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50 %, obteniéndose como resultado un valor de pH de 8,4. A 80 °C se dosificó en el transcurso de 4 horas una solución de 42,04 g (1,0 mol) de cianamida disuelta en 42 g de agua. La reacción posterior tuvo lugar durante una hora más a 80 °C. La suspensión obtenida se enfrió hasta 20 °C, se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a 60 °C. Se obtuvieron 100,6 g de ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico con un contenido del 99,1 %. El rendimiento ascendió al 85,9 %.
- 50 Un difractograma de polvo de los cristales aciculares finos obtenidos indicó la presencia exclusiva de la forma A.
- Ejemplo 6 (de acuerdo con la invención) - Síntesis de ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico a partir de glicina y cianamida en una solución de cloruro de calcio al 33 %
- 55 A partir de 100 g de cloruro de calcio anhidro y 200 g de agua se preparó una solución. En la misma se disolvieron 112,6 g (1,5 mol) de glicina y con 21,6 g (0,27 mol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50 % se ajustó un valor de pH de 8,4. A 80 °C se dosificó en el transcurso de 4 horas una solución de 42,04 g (1,0 mol) de cianamida disuelta en 42 g de agua. La reacción posterior tuvo lugar durante una hora más a 80 °C. La suspensión obtenida se enfrió hasta 20 °C, se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a 60 °C. Se obtuvieron 99,3 g de ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico con un contenido del 99,2 %. El rendimiento ascendió al 84,8 %.
- 60 Un difractograma de polvo de los agregados cristalinos redondeados obtenidos a partir de cristales individuales con radiación radial indicó la presencia exclusiva de la forma B.
- 65 Ejemplo 6a (de acuerdo con la invención) - Síntesis de ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico a partir de glicina y cianamida en una solución de cloruro de calcio al 15 %

A partir de 45 g de cloruro de calcio anhidro y 255 g de agua se preparó una solución. En la misma se disolvieron 112,6 g (1,5 mol) de glicina y con 21,5 g (0,27 mol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50 % se ajustó un valor de pH de 8,4. A 80 °C se dosificó en el transcurso de 4 horas una solución de 42,04 g (1,0 mol) de cianamida disuelta en 42 g de agua. La reacción posterior tuvo lugar durante una hora más a 80 °C. La suspensión obtenida se enfrió hasta 20 °C, se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a 60 °C. Se obtuvieron 99,6 g de ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico con un contenido del 99,3 %. El rendimiento ascendió al 84,5 %.

Un difractograma de polvo de los cristales obtenidos mostró que se encontraba una mezcla de la forma A y la forma B, constituyendo la forma B la proporción muchísimo mayor.

Ejemplo 6b (comparación) - Síntesis de ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico a partir de glicina y cianamida en una solución de cloruro de calcio al 1 %

A partir de 3 g de cloruro de calcio anhidro y 297 g de agua se preparó una solución. En la misma se disolvieron 112,6 g (1,5 mol) de glicina y con 21,4 g (0,27 mol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50 % se ajustó un valor de pH de 8,4. A 80 °C se dosificó en el transcurso de 4 horas una solución de 42,04 g (1,0 mol) de cianamida disuelta en 42 g de agua. La reacción posterior tuvo lugar durante una hora más a 80 °C. La suspensión obtenida se enfrió hasta 20 °C, se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a 60 °C. Se obtuvieron 100,1 g de ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico con un contenido del 99,2 %. El rendimiento ascendió al 84,8 %.

Un difractograma de polvo de los cristales obtenidos mostró que se encontraba exclusivamente la forma A.

También cuando se genera ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico mediante la reacción entre glicina y cianamida, puede controlarse la forma cristalina que se produce mediante la presencia de diferentes concentraciones de cloruro de calcio.

Ejemplo 7 - Caracterización fisicoquímica del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico de la forma A y de la forma B

#### 7.1 Punto de fusión o de descomposición

Para la calorimétrica diferencia de barrido (DSC) dinámica se utilizó un aparato Mettler DSC 3+ con crisol de aluminio de 40 µl. La tasa de calentamiento ascendió a 10 Kelvin por minuto en un intervalo de temperatura de 30 a 350 °C. En cada caso aproximadamente se pesaron 1,4 mg de los productos del ejemplo 1 y 2 en crisoles de aluminio y se midieron a presión atmosférica (960 mbar a una posición de altura de 500 m sobre el nivel del mar).

La muestra del ejemplo 1 (= ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico de forma A) mostró un inicio (punto de inflexión de la curva de fusión proyectada sobre la línea de base) de 280,5 °C y una temperatura pico de la curva de fusión de 286,3 °C. El calor de fusión endotérmico total ascendió a 887 J/g. El producto cambió de color durante la fusión de blanco a marrón.

La muestra del ejemplo 2 (= forma B del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico) se midió de manera análoga. Mostró un inicio de 272,5 °C y un pico a 280,4 °C, el calor de fusión ascendió a 860 J/g, el cambio de color fue idéntico.

Por consiguiente, la forma B funde aproximadamente a de 6 a 8 Kelvin menos que la forma A y tiene un calor de fusión alrededor de 27 J/g menor o una energía reticular alrededor de 27 J/g mayor. Expresado de otro modo, para la forma B se necesita 27 J/g menos de energía que para la forma A, para alcanzar el estado de fusión de igual energía. Con ello, la forma B representa una forma cristalina metaestable o un polimorfo energéticamente superior en condiciones de presión y temperatura normales del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico.

#### 7.2 Determinación de la solubilidad en agua

Se dispusieron previamente 100 g de agua de 5 °C. En la misma se disolvió el producto del ejemplo 1 (= forma A del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico) hasta la saturación y se determinó la cantidad disuelta mediante un nuevo pesaje. Entonces se aumentó la temperatura hasta 20 °C y se añadió tanto de la muestra hasta que se alcanzó de nuevo el punto de saturación. Lo mismo se repitió a temperaturas adicionales, como máximo a 95 °C. Se realizó una medición análoga con el producto del ejemplo 2 (= forma B del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico). Los datos de solubilidad obtenidos para ambos productos se agruparon gráficamente en la figura 6.

Ambas formas cristalinas de ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico se disuelven con temperatura creciente mejor en agua. La forma B del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico de acuerdo con la invención se disuelve a cada temperatura alrededor de aproximadamente un 20 % mejor que la forma A conocida.

#### 7.3 Determinación de la densidad

Se introdujeron cristales de la forma A del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico del ejemplo 1 a 20 °C en tetraclorometano, en el que flotaban en la superficie. Mediante la adición gota a gota de diclorometano se disminuyó la densidad del medio líquido hasta que los cristales empezaban precisamente a estar suspendidos en el líquido, sin elevarse y sin descender hasta el fondo. La densidad de la fase líquida se determinó en el picnómetro. Se midieron

5 1,50 g/cm<sup>3</sup>.

Se procedió de manera análoga con cristales de la forma B del ejemplo 2. La densidad a 20 °C se determinó como

1,41 g/cm<sup>3</sup>.

10 Por consiguiente, la forma B tiene una densidad alrededor de un 6 % menor que la forma A. Esto está correlacionado con la menor energía reticular determinada anteriormente de la forma B. Las densidades de cristal medidas coinciden además con las densidades de cristal de rayos X calculadas a partir de las respectivas constantes reticulares.

#### 15 7.4 Determinación de la proporción de polvo

El producto del ejemplo 1 se tamizó a través de un tamiz con un ancho de malla de 63 µm (corresponde a un tamaño de malla de 230 de malla). Se obtuvo un 46 % en peso de proporción fina. Se procedió de manera análoga con la muestra compuesta a partir de agregados cristalinos poligonales, redondeados, del ejemplo 2. En este caso se determinó una proporción fina de menos del 3 % en peso. Los materiales de bajo contenido en polvo, que con ello

20 pueden manipularse de manera segura, presentarán un porcentaje de polvo (es decir un porcentaje de granos < 63 µm) de menos del 10 %. El producto del ejemplo 2 (ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico de forma cristalina B) cumple esto, mientras que el ejemplo comparativo 1 (ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico de forma cristalina A) no lo cumple.

#### 25 7.5 Determinación del ángulo de reposo

El producto del ejemplo 1, compuesto por cristales aciculares intrincados entre sí, se vertió con un dispositivo según la norma DIN ISO 4324 a través de un embudo sobre una superficie plana. Tras la retirada del embudo se determinó el ángulo de reposo del cono obtenido con un equipo de medición angular. Este ascendió a aproximadamente 45°.

30 Por tanto, la forma A del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico muestra un comportamiento de fluidez escaso. El producto granulado del ejemplo 2 se midió de manera análoga. En este caso se obtuvo un ángulo de reposo de aproximadamente 25°. Por tanto, la forma B del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico muestra un comportamiento de fluidez excelente.

#### 35 7.6 Determinación de la densidad aparente

Una cantidad pesada del producto del ejemplo 1 se vertió en una probeta graduada y se compactó parcialmente mediante un fuerte golpeo doble sobre la mesa de laboratorio. A partir del nivel de llenado de la probeta graduada se determinó la densidad aparente como 0,37 g/cm<sup>3</sup>. Se procedió de manera análoga con el producto del ejemplo 2. En

40 este caso se determinó una densidad aparente de 0,62 g/cm<sup>3</sup>. Por consiguiente, el ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico de forma B tiene una densidad aparente claramente elevada, lo que es ventajoso para el envasado, el transporte y la manipulación del producto.

#### 45 7.7 Estabilidad térmica de la forma B del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico

a) La forma B del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico del ejemplo 2 se colocó durante 6 horas a 120 °C en la estufa de secado. A continuación se determinó la forma cristalina por medio de difracción de rayos X de polvo. Esta permaneció de manera inalterada como forma cristalina B pura.

50 b) La forma B del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico del ejemplo 2 se humedeció con un 20 % de agua, se incubó durante 6 horas a 65 °C en un recipiente cerrado, entonces se secó. El difractograma de rayos X de polvo no mostró ninguna variación, la forma B permaneció estable.

c) La forma B del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico del ejemplo 2 se preparó para dar una suspensión al 10 % en agua. Esta suspensión se agitó 2 horas a 80 °C. Entonces se enfrió, se separó por filtración el sólido y se secó. La difracción de rayos X de polvo dio como resultado que había una mezcla de forma cristalina A y B.

55 d) La forma B del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico del ejemplo 2 se disolvió a 80 °C en agua, mediante el enfriamiento de la solución se cristalizó de nuevo en su mayor parte, se separó por filtración y se secó. La difracción de rayos X de polvo dio como resultado forma cristalina A pura.

60 Es decir, la forma B del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico es en forma sólida muy resistente, pero tiene la tendencia a pasar a través de la solución acuosa a la forma cristalina A. También este comportamiento confirma la estructura cristalina metaestable de la forma B.

65 Ejemplo 8 - Síntesis de ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico de acuerdo con el estado de la técnica en el que hay calcio - documento DE 964 590 B

## ES 3 017 332 T3

Observación: La cianamida cálcica utilizada de acuerdo con el documento DE 964 590 B tiene solo un contenido del 53 %; esto corresponde al 15,9 % de N. En el siguiente ejemplo se utilizó cianamida cálcica con un contenido del 68,6 %; esto corresponde al 24 % de N. La cantidad de utilización se adaptó correspondientemente.

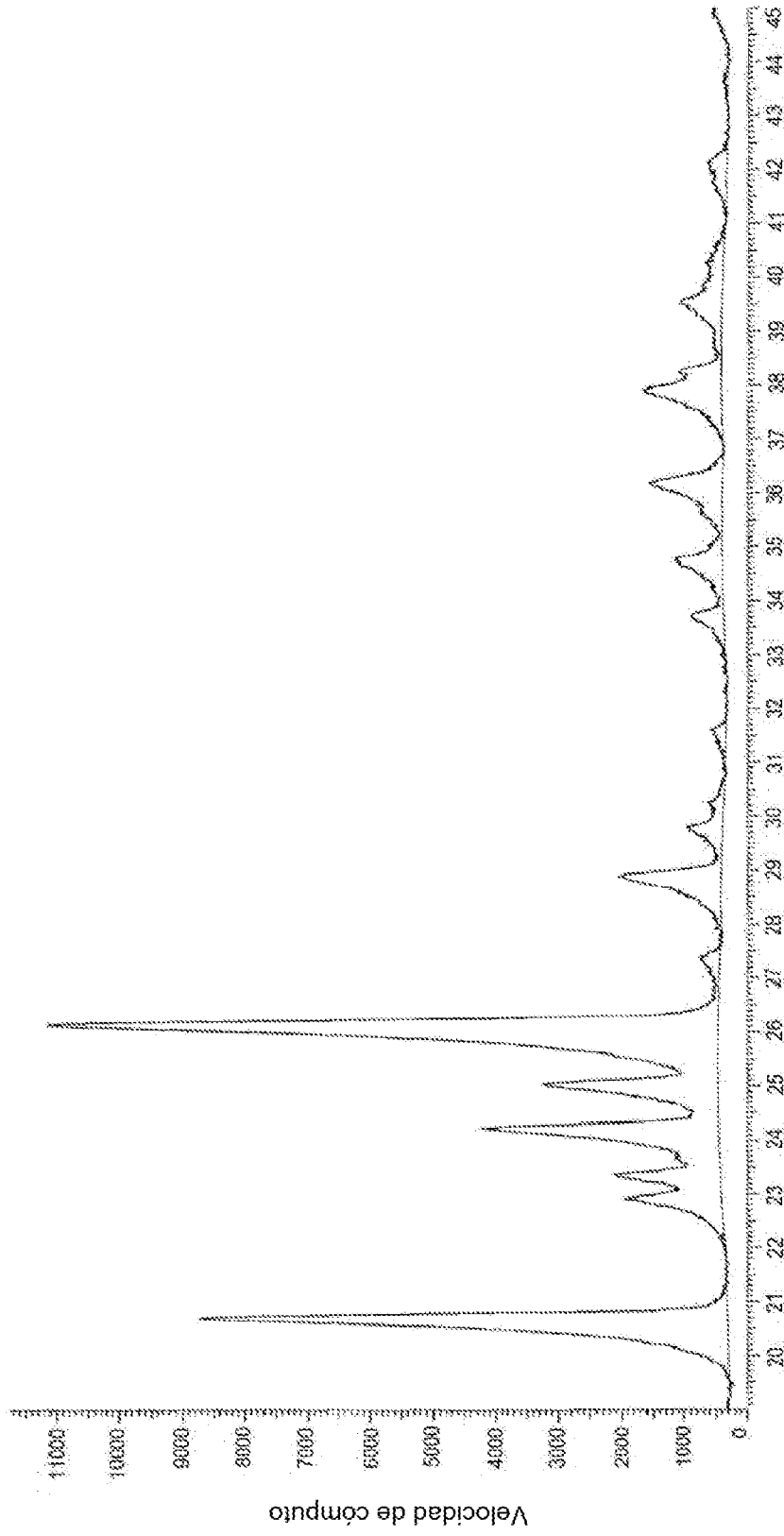
- 5 Se suspendieron 154,5 g de cianamida de calcio técnica con un contenido del 68,6 % de CaNCN en 800 g de agua. A 20 °C se dosificó una mezcla de 191,6 g de un ácido sulfúrico al 96 % y 300 g de agua, disolviéndose la cianamida y precipitando sulfato de calcio a partir de la solución y obteniéndose un valor de pH de 7,5. El sulfato de calcio y otros componentes insolubles se separaron por filtración y el filtrado se llevó con poco ácido sulfúrico hasta pH 4,9. La solución obtenida se concentró a presión reducida a aproximadamente 10 mbar hasta un volumen total de 200 cm<sup>3</sup>.
- 10 El sulfato de calcio precipitado adicional se separó por filtración. La solución acuosa de cianamida obtenida tenía un contenido de cianamida del 26,4 % y un contenido de calcio de 0,56 g/litro. (Observación: corresponde a un rendimiento de cianamida del 95 % y a la solubilidad de yeso de 2,4 g/l).

- 15 Esta solución de cianamida se mezcló con 30 g de glicina y se llevó con 19,8 g de una solución acuosa de hidróxido de sodio acuosa al 50 % hasta pH 9,4. La mezcla de reacción se calentó durante 1,5 horas hasta 95 °C y entonces se enfrió durante la noche hasta temperatura ambiente. El ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico precipitado así como la dicianamida generada conjuntamente se separaron por filtración, el residuo de filtración se llevó a 180 g de agua, se digirió 2 horas a 50 °C, se filtró a 50 °C y se lavó con agua. Tras el secado a 60 °C se obtuvieron 38,4 g de ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico. El rendimiento ascendió al 82 % con respecto a la glicina utilizada.

- 20 Una difracción de rayos X de polvo dio como resultado que el ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico se había generado exclusivamente en la forma cristalina A.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Modificación cristalina termodinámicamente metaestable del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico, caracterizada por que la modificación cristalina muestra las bandas de reflexión más intensas en el difractograma de rayos X de polvo de la modificación cristalina con el uso de radiación Cu-K $\alpha_1$  a  $2\Theta = 20,2^\circ$  y  $23,3^\circ$  y  $23,8^\circ$  y  $25,3^\circ$  con una precisión de medición de  $\pm 0,2^\circ$ .
- 10 2. Modificación cristalina según la reivindicación 1, caracterizada por que la modificación cristalina presenta el grupo espacial ortorrómbico  $P2_12_12_1$  con  $Z = 8$  con las constantes de red  $a = 7,7685 \text{ \AA}$ ,  $b = 7,7683 \text{ \AA}$  y  $c = 17,4261 \text{ \AA}$  a 105 Kelvin y una precisión de medición de  $\pm 0,001 \text{ \AA}$ .
- 15 3. Modificación cristalina según la reivindicación 2, caracterizada por que la modificación cristalina presenta un volumen de celda de  $1052 \text{ \AA}^3$  a 105 Kelvin.
- 20 4. Modificación cristalina según la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que la modificación cristalina presenta una densidad cristalina experimental de  $1,41 \text{ g/cm}^3 \pm 0,03 \text{ g/cm}^3$  a  $20^\circ \text{C}$ .
- 25 5. Modificación cristalina según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la modificación cristalina presenta un calor de fusión endotérmico en el intervalo de  $850$  y  $870 \text{ J/g}$ .
- 30 6. Modificación cristalina según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la modificación cristalina presenta un punto de descomposición en el intervalo de  $270$  a  $275^\circ \text{C}$ .
- 35 7. Procedimiento para la producción de una modificación cristalina termodinámicamente metaestable del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que el ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico se cristaliza en una solución que contiene del 5 al 50 % en peso de cloruro de calcio.
- 40 8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por que el ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico se cristaliza en una solución que contiene del 10 al 40 % en peso de cloruro de calcio.
- 45 9. Procedimiento según la reivindicación 7 u 8, caracterizado por que el ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico se cristaliza en un intervalo de temperatura de  $-40$  a  $100^\circ \text{C}$ .
- 50 10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 7 a 9 mencionadas anteriormente, caracterizado por que el ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico se cristaliza con una velocidad de enfriamiento en el intervalo de  $0,01$  a  $5 \text{ K/min}$  en un intervalo de temperatura de  $-40$  a  $100^\circ \text{C}$ .
- 55 11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 7 a 10 mencionadas anteriormente, caracterizado por que la solución contiene como disolvente un disolvente del grupo agua, alcoholes, ésteres, nitrilos, cetonas o mezclas de los mismos.
- 60 12. Uso de la modificación cristalina termodinámicamente metaestable del ácido N-(aminoiminometil)-2-aminoetanoico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 para la producción de un aditivo para pienso.
- 65 13. Aditivo para pienso que comprende una modificación cristalina termodinámicamente metaestable de una de las reivindicaciones 1 a 6.



2 theta (acoplado dos theta/theta) Longitud de onda = 1,54060

Figura 1

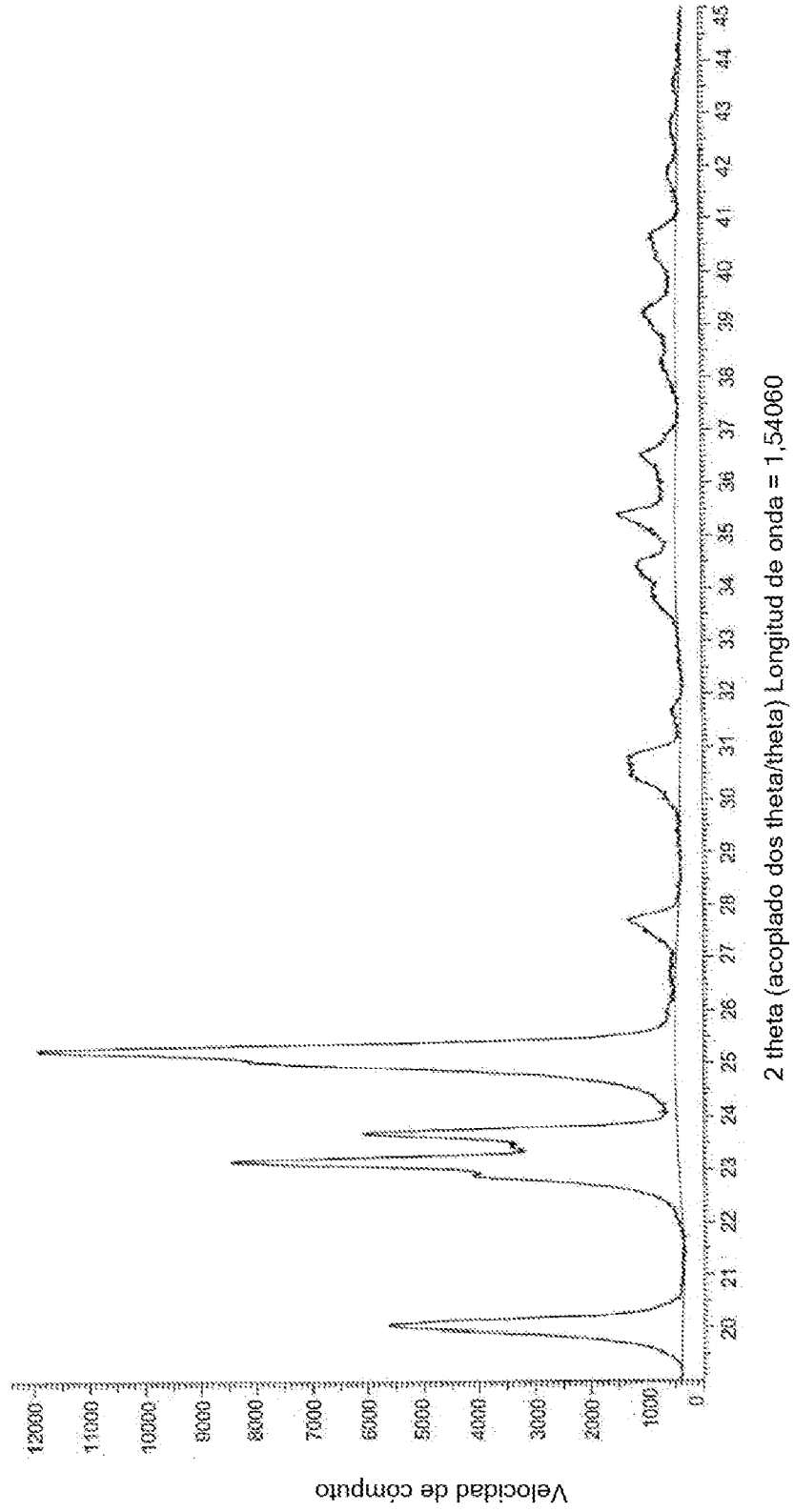


Figura 2

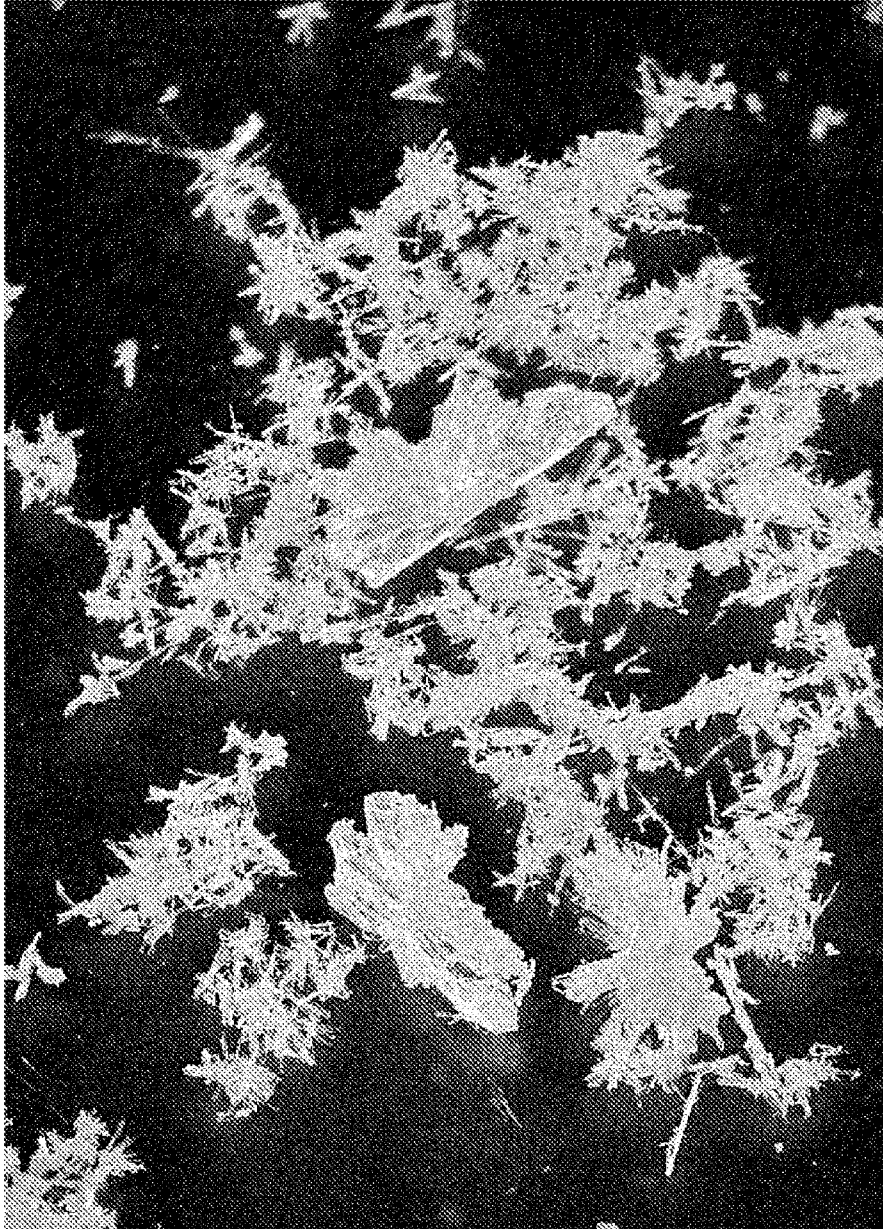


Figura 3

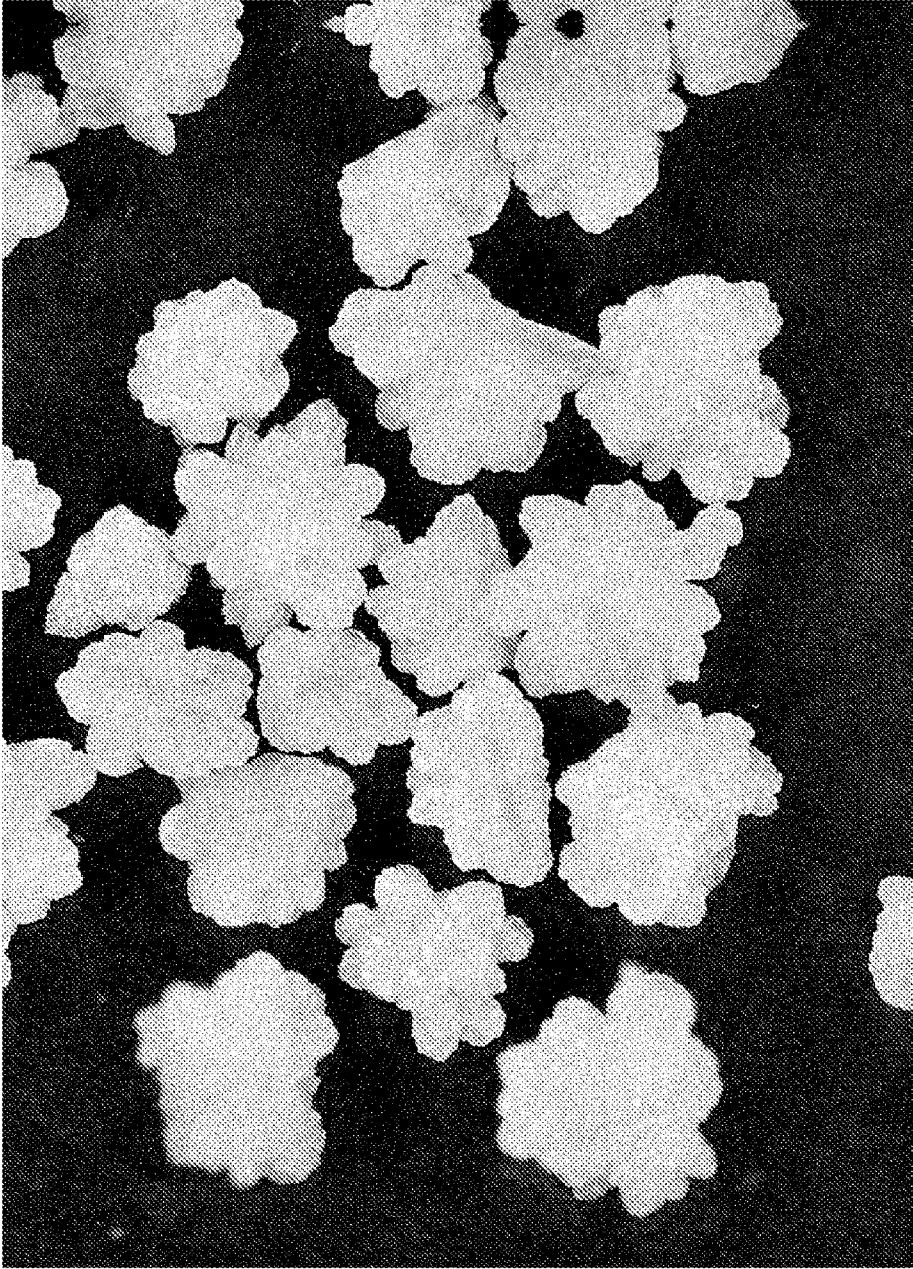


Figura 4

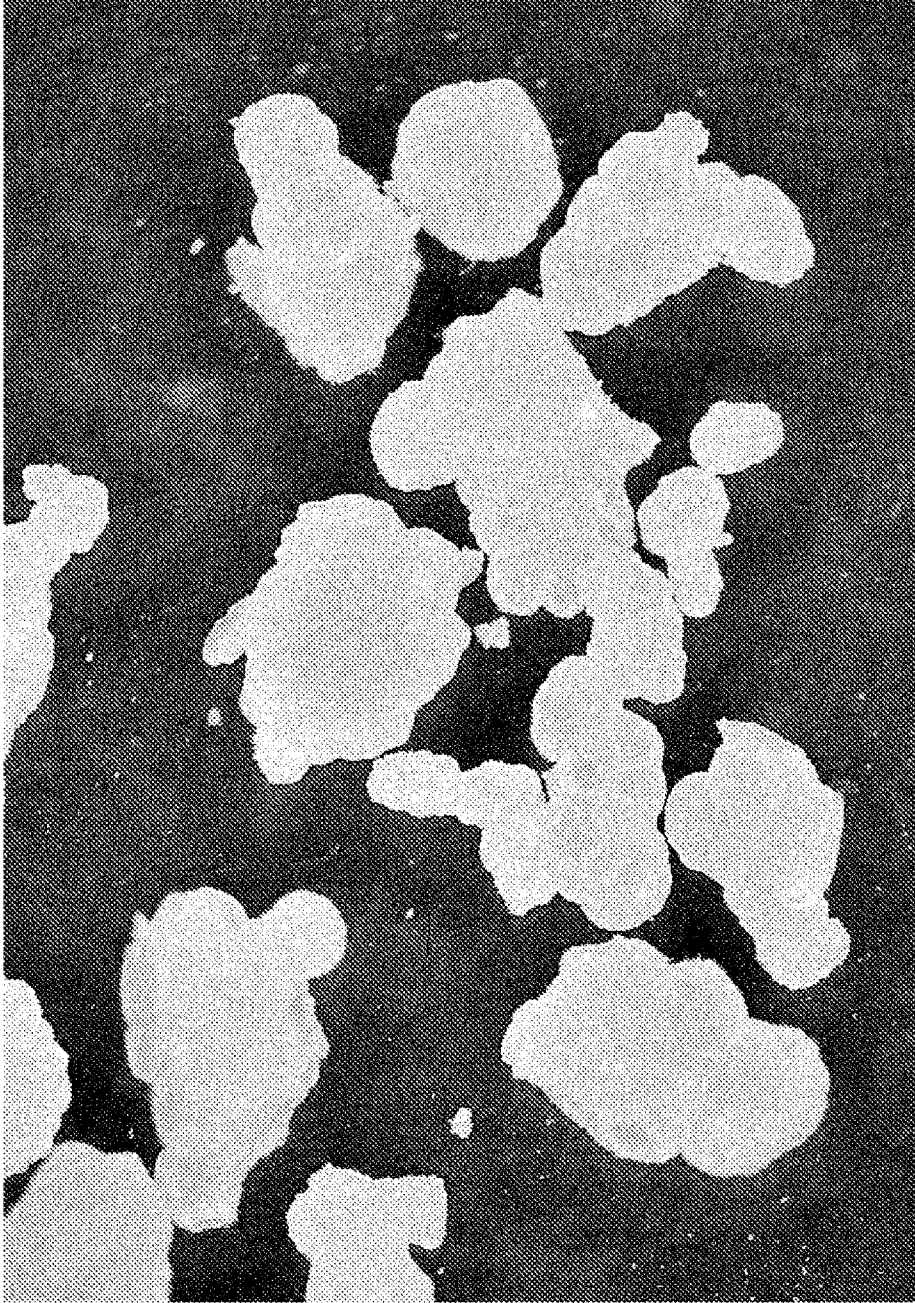


Figura 5

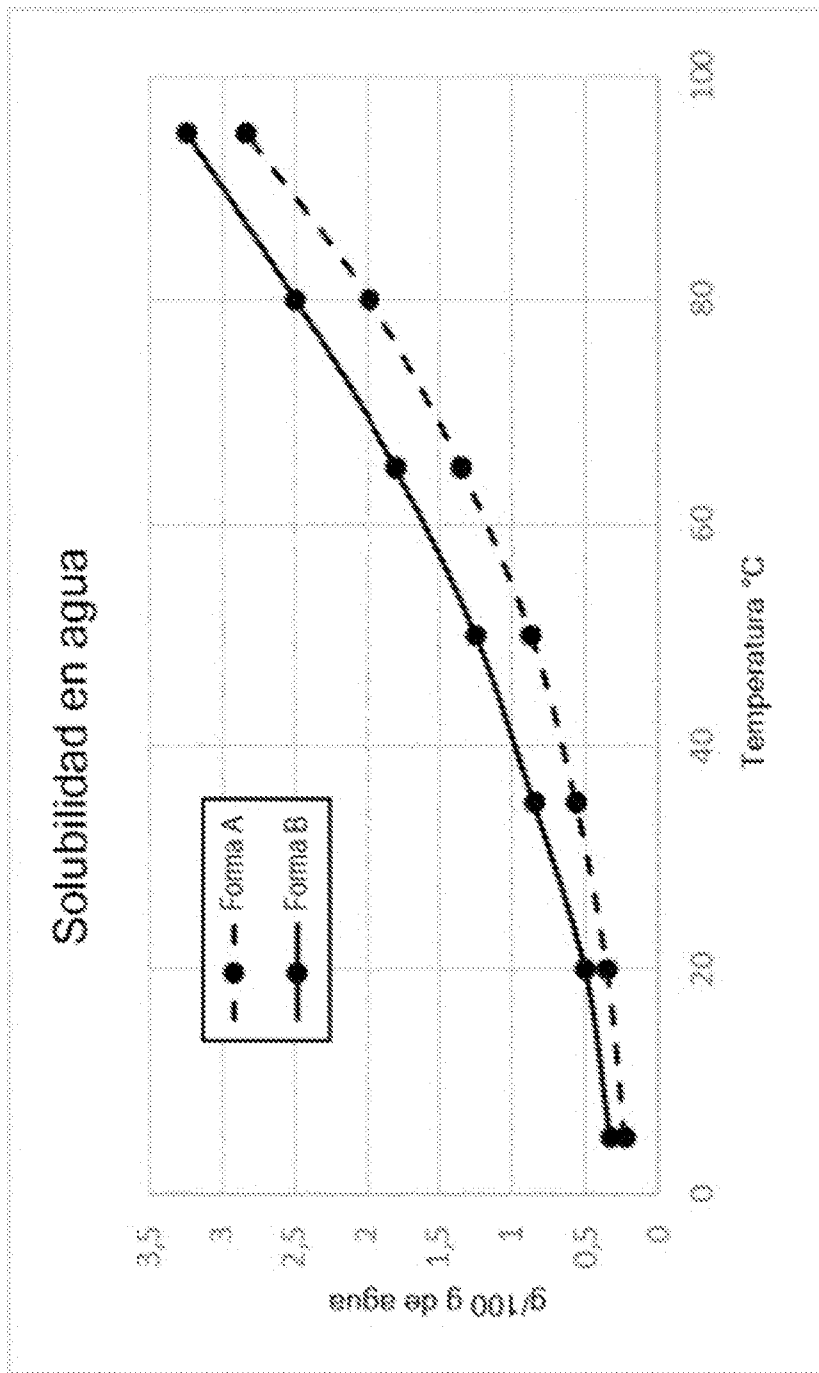


Figura 6

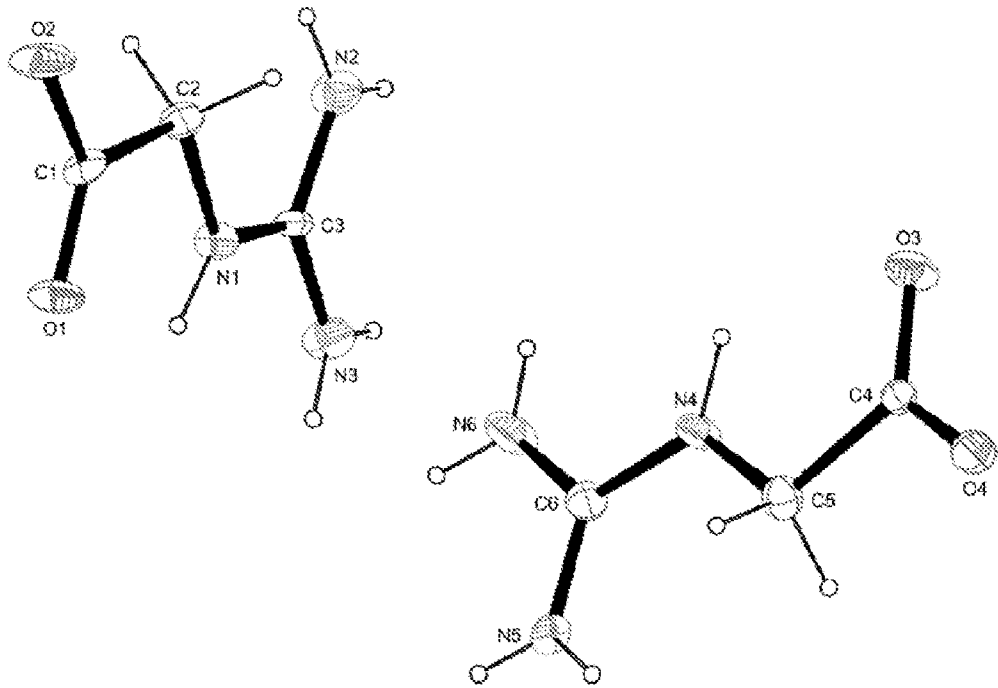


Figura 7

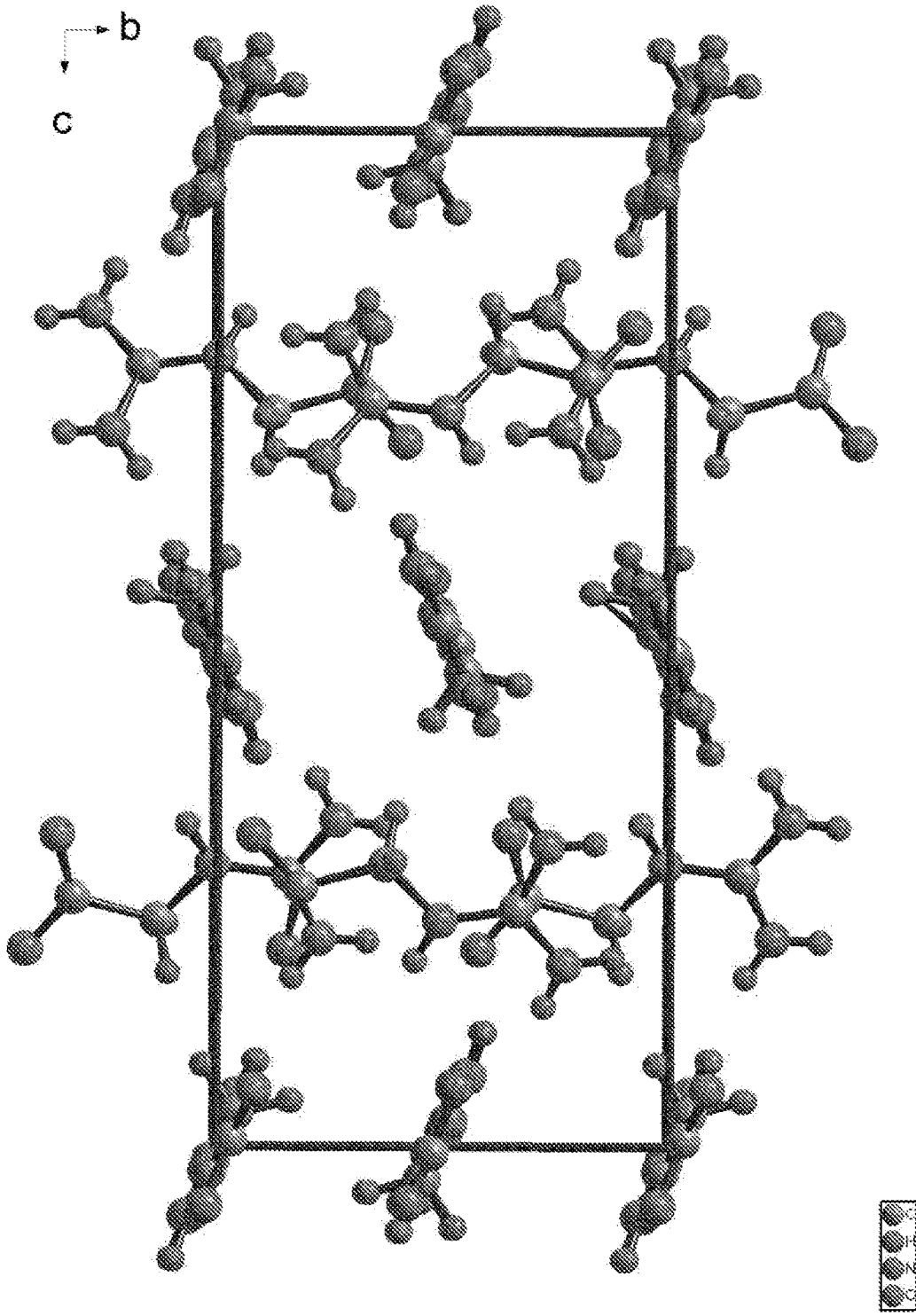


Figura 8