

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 319**

51 Int. Cl.:
C07D 211/22 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08790795 .2**
96 Fecha de presentación: **02.07.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2189446**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.05.2010**

54 Título: **Nuevos cristales de 4-{3-[4-(3-[4-[amino(butoxicarbonilimino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi]-N'-(butoxicarbonil)benzamidina**

30 Prioridad:
04.07.2007 JP 2007176106

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.11.2012

73 Titular/es:
TOYAMA CHEMICAL CO., LTD. (100.0%)
2-5 NISHISHINJUKU 3-CHOME
SHINJUKU-KU TOKYO 160-0023, JP

72 Inventor/es:
MITSUYAMA, JUNICHI y
AOKI, NAOKATU

74 Agente/Representante:
UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 391 319 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

Nuevos cristales de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(butoxicarbonilimino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi]-N'-(butoxicarbonil)benzamidina

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con nuevos cristales de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(butoxicarbonilimino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi]-N'-(butoxicarbonil)benzamidina desarrollados como agente antifúngico.

Técnica anterior

La 4-{3-[4-(3-{4-[amino(butoxicarbonilimino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi]-N'-(butoxicarbonil)benzamidina (en adelante, denominada aquí "Compuesto A") tiene una potente actividad frente a hongos, incluyendo hongos resistentes a azol, es excelente en cuanto a absorción oral, tiene una débil interacción con otros fármacos y tiene una elevada seguridad, y es útil como agente antifúngico (Documento de patente 1).

Se denomina al cristal de Compuesto A producido por los métodos de fabricación mencionados en el documento de patente 1 "cristal de tipo I".

[Documento de patente 1] Publicación Internacional folleto N° WO2007/074868.

WO 2006/003881 se relaciona con un derivado de arilamidina y con un antifúngico que lo contiene, pero no describe el compuesto de la presente invención. WO 2008/044562 (publicada después de la fecha de prioridad de la presente patente) describe en el Ejemplo 3 un cristal de tipo I de Compuesto A.

Descripción de la invención**Problema que la invención ha de resolver**

Se espera con ansiedad un cristal de Compuesto A que tenga propiedades más excelentes como sustancia farmacológica, especialmente la propiedad de fácil manipulación.

Medios para resolver el problema

En estas circunstancias, los presentes inventores han realizado con afán una investigación a fondo y, como resultado, han visto que el cristal del Compuesto A que tiene picos en las posiciones 5,8, 18,2, 20,9 y 24,7° en 2θ del ángulo de difracción en el patrón de difracción de rayos X del polvo (en adelante aquí denominado "cristal de tipo II"), el cristal del Compuesto A que tiene picos en las posiciones 8,7, 12,0, 22,2 y 24,3° en 2θ del ángulo de difracción en el patrón de difracción de rayos X del polvo (en adelante aquí denominado "cristal de tipo III") y el cristal del Compuesto A que tienen picos en las posiciones 9,8 y 23,5° en 2θ del ángulo de difracción en el patrón de difracción de rayos X del polvo (en adelante aquí denominado "cristal de tipo IV") son excelentes como sustancia farmacológica, ya que (1) su densidad compactada es alta, (2) es difícil que se carguen de electricidad, (3) son fáciles de manipular, (4) la moldeabilidad por compresión es buena, (5) es difícil que sean adherentes y (6) es posible su producción en masa, y han completado la invención.

Efecto de la invención

Los cristales de la presente invención, (1) cuya densidad compactada es alta, (2) que es difícil que se carguen de electricidad, (3) que son fáciles de manipular, (4) cuya moldeabilidad por compresión es buena, (5) que es difícil que sean adherentes y (6) cuya producción en masa es posible, son útiles como sustancia farmacológica.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

Se describe la presente invención con detalle como sigue.

La presente invención se relaciona con el cristal de tipo II que tiene picos en las posiciones 5,8, 18,2, 20,9 y 24,7° en 2θ del ángulo de difracción en el patrón de difracción de rayos X del polvo, el cristal de tipo III que tiene picos en las posiciones 8,7, 12,0, 22,2 y 24,3° en 2θ del ángulo de difracción en el patrón de difracción de rayos X del polvo y el cristal de tipo IV que tiene picos en las posiciones 9,8 y 23,5° en 2θ del ángulo de difracción en el patrón de difracción de rayos X del polvo. Estos cristales de la presente invención no eran en absoluto conocidos hasta ahora, no están en absoluto descritos en el documento de patente 1 y son cristales nuevos. Además, los picos

característicos de la difracción de rayos X del polvo pueden cambiar según las condiciones de medición. Por lo tanto, no se interpretan estrictamente los picos de la difracción de rayos X del polvo de los compuestos de la presente invención.

5 Se explica el procedimiento de fabricación de los compuestos de la presente invención.

El cristal de tipo II, por ejemplo, puede ser producido mediante un procedimiento de fabricación mostrado a continuación.

10 [Procedimiento de fabricación 1]

Se puede producir el cristal de tipo II suspendiendo y agitando el cristal de tipo I en solventes.

15 En cuanto a los solventes utilizados en esta producción, se citan cetonas, tales como la metiletilcetona y la metilisobutilcetona; alcoholes, tales como el 2- propanol y el butanol; ésteres, tales como el acetato de etilo y el acetato de butilo; éteres, tales como el 1,4-dioxano; hidrocarburos alifáticos, tales como el heptano y el ciclohexano; S-óxidos, tales como el sulfóxido de dimetilo; hidrocarburos aromáticos, tales como el tolueno; nitrilos, tales como el acetonitrilo; amidas, tales como la N,N-dimetilformamida y la N-metilpirrolidona; y agua. Estos solventes pueden ser usados en combinación.

20 La cantidad de solvente utilizada es deseablemente de 1 a 100 veces en volumen el peso estándar (v/p) del cristal de tipo I, y preferiblemente de 5 a 10 veces en volumen (v/p).

La temperatura de agitación es deseablemente de 50 a 150°C, y preferiblemente de 70 a 120°C.

25 El tiempo de agitación es deseablemente de 0,1 a 5 horas, y preferiblemente de 0,5 a 3 horas.

Según el método antes descrito, se puede producir el cristal de tipo II mediante el uso del cristal de tipo III o del cristal de tipo IV, los dos de los cuales se describen a continuación, en lugar del cristal de tipo I.

30 Se puede producir el cristal de tipo III, por ejemplo, por un procedimiento de fabricación mostrado a continuación.

[Procedimiento de fabricación 2]

35 Se puede producir el cristal de tipo III suspendiendo y agitando el cristal de tipo I en solventes acuosos.

40 En cuanto a los solventes utilizados en esta producción, se citan cetonas, tales como la metiletilcetona; alcoholes, tales como el butanol; ésteres, tales como el acetato de etilo; éteres, tales como el tetrahidrofurano; hidrocarburos aromáticos, tales como el tolueno; e hidrocarburos halogenados, tales como el cloroformo. Estos solventes pueden ser usados en combinación.

La cantidad de solvente acuoso utilizada es deseablemente de 1 a 100 veces en volumen el peso estándar (v/p) del cristal de tipo I, y preferiblemente de 2 a 10 veces en volumen (v/p).

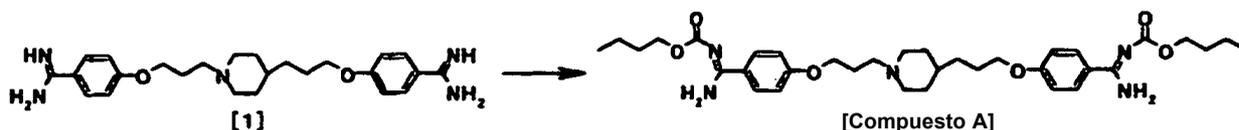
45 La proporción de solvente y agua está deseablemente dentro del rango (solvente)/(agua) = 99/1 a 30/70, y preferiblemente dentro del rango (solvente)/(agua) = 90/10 a 50/50.

La temperatura de agitación es deseablemente de 10 a 40°C, y preferiblemente de 20 a 30°C.

50 El tiempo de agitación es deseablemente de 0,1 horas a 30 días, y preferiblemente de una hora a 14 días.

Según el método descrito anteriormente, se puede producir el cristal de tipo III mediante la utilización del cristal de tipo II en lugar del cristal de tipo I.

55 [Procedimiento de fabricación 3]



60 Se puede producir el cristal de tipo III por cristalización después de reaccionar el compuesto de fórmula [1] con un derivado reactivo en presencia o ausencia de una base.

(1) Se puede producir el Compuesto A por reacción del compuesto de fórmula [1] con un derivado reactivo en presencia o ausencia de una base.

5 En cuanto a los solventes utilizados en esta reacción, se citan, por ejemplo, cetonas, tales como la metiletilcetona; ésteres, tales como el acetato de etilo; éteres, tales como el tetrahidrofurano; hidrocarburos aromáticos, tales como el tolueno; hidrocarburos halogenados, tales como el cloroformo; amidas, tales como la N,N-dimetilformamida; y agua. Estos solventes pueden ser usados en combinación.

10 En cuanto a los derivados reactivos, se citan, por ejemplo, el cloroformiato de butilo, el 4-nitrofenilcarbonato de butilo y el 1H-imidazol-1-carboxilato de butilo. Estos derivados reactivos pueden ser utilizados tras preparación *in situ* sin aislamiento.

15 En cuanto a las bases utilizadas en esta reacción, se citan, si se desea, por ejemplo, alcóxidos metálicos, tales como el metóxido de sodio, el etóxido de sodio, el terc-butóxido de potasio y el terc-butóxido de sodio; bases inorgánicas, tales como el hidróxido de sodio, el hidróxido de potasio, el hidrógeno carbonato de sodio, el carbonato de sodio, el carbonato de potasio, el hidruro de sodio y el hidruro de potasio; y bases orgánicas, tales como la trietilamina, la N,N-diisopropiletilamina, el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y la piridina.

20 Las cantidades del derivado reactivo y de la base pueden ser de 2 a 100 veces en moles, deseablemente de 2 a 10 veces en moles, en base al compuesto de fórmula [1].

Esta reacción puede ser llevada a cabo a una temperatura de -20 a 100°C, deseablemente de 20 a 80°C, durante un minuto a 24 horas.

25 Esta reacción puede ser llevada a cabo preferiblemente a una temperatura de 20 a 80°C durante un minuto a 7 horas.

(2) Tras la reacción, se extrae el Compuesto A producido de la mezcla de reacción por métodos generales.

30 En cuanto a los solventes de extracción utilizados, se citan, por ejemplo, cetonas, tales como la metiletilcetona; ésteres, tales como el acetato de etilo; éteres, tales como el tetrahidrofurano; hidrocarburos aromáticos, tales como el tolueno; e hidrocarburos halogenados, tales como el cloroformo. Estos solventes pueden ser usados en combinación.

35 La temperatura de extracción no está particularmente limitada, pero es deseablemente de 50 a 80°C.

(3) Se puede producir el cristal de tipo III por cristalización después de añadir el cristal semilla del cristal de tipo III a la solución de extracción.

40 La condición de cristalización es deseablemente enfriar de 50 a 80°C a 0 a 10°C durante 12 a 24 horas.

Se puede producir el cristal de tipo IV, por ejemplo, por un procedimiento de fabricación como se muestra a continuación.

45 [Procedimiento de fabricación 4]

Se puede producir el cristal de tipo IV suspendiendo y agitando el cristal de tipo II en solventes.

50 En cuanto a los solventes utilizados en esta producción, se citan cetonas, tales como la acetona.

La cantidad de solvente utilizada es deseablemente de 1 a 100 veces en volumen el peso estándar (v/p) del cristal de tipo II, y es preferiblemente de 2 a 30 veces en volumen (v/p).

55 La temperatura de agitación es deseablemente de 0 a 10°C.

El tiempo de agitación es deseablemente de 1 a 30 días, y es preferiblemente de 7 a 30 días.

60 En caso de que los compuestos de la presente invención (el cristal de tipo II, el cristal de tipo III y el cristal de tipo IV) se utilicen como medicamento, pueden ser usados solos o en mezcla.

Utilizado como medicamento, el compuesto de la invención puede ser, en general, apropiadamente mezclado con auxiliares farmacéuticos, tales como un excipiente, un soporte y un diluyente, utilizados para formulación, y que pueden ser administrados oral o parenteralmente en forma de tabletas, cápsulas, polvos, jarabes, gránulos, píldoras,

suspensiones, emulsiones, soluciones, preparaciones en polvo, supositorios, colirios, gotas nasales, gotas óticas, parches, ungüentos o inyecciones, según métodos ordinarios. Además, el método de administración, la dosificación y la frecuencia de administración pueden ser apropiadamente seleccionados dependiendo de la edad, del peso corporal y de los síntomas del paciente. Típicamente, se pueden administrar de 0,01 a 1.000 mg/kg del mismo oral o parenteralmente (v.g., por inyección, infusión por goteo o administración rectal) a un adulto una vez o en varias porciones divididas al día.

A continuación, se explica la utilidad de los compuestos de la presente invención con las pruebas siguientes.

En cuanto a los materiales de ensayo, se utilizaron los compuestos de la presente invención (el cristal de tipo II, el cristal de tipo III y el cristal de tipo IV) y el cristal de tipo I.

Ejemplo de ensayo 1

Densidad compactada

Se introdujeron los materiales de ensayo pasados a través de un tamiz (malla 18) en un cilindro de medición y se midió el peso W (g) de los materiales de ensayo introducidos. A continuación, se golpeó mecánicamente el cilindro de medición que contenía los materiales de ensayo 180 veces con un dispositivo de medición característico de polvo (un analizador de polvo PT-E, Hosokawa Micron Corporation). Después de golpear, se midió el volumen V1 (ml) de los materiales de ensayo golpeados. Se calculó la densidad compactada (g/ml) mediante la fórmula siguiente. En la Tabla 1 se muestran los resultados.

$$\text{Densidad compactada (g/ml)} = W/V1$$

[Tabla 1]

	Densidad compactada (g/ml)
Cristal de tipo I	0,22
Cristal de tipo II	0,40
Cristal de tipo III	0,45
Cristal de tipo IV	0,47

La densidad compactada de los compuestos de la presente invención era superior a la del cristal de tipo I.

Ejemplo de ensayo 2

Potencial de superficie

Se realizó la siguiente prueba en un termohigrostató (25°C, 50% de HR).

Se pusieron los materiales de ensayo en una placa de muestras (SUS304; se trituro la superficie mediante un buff400; volumen: aproximadamente 6 ml; profundidad: 3 mm; cilíndrico; la cara superior estaba abierta) y se cargó por descarga en corona (voltaje corona: -4 kV) con un dispositivo de voltaje impreso durante 2 minutos (distancia entre el dispositivo de voltaje impreso y la placa de muestras: 30 mm). Después de cargar, se midió el potencial de superficie de los materiales de ensayo (distancia entre el sensor y la muestra: 5 mm). En la Tabla 2 se muestran los resultados.

Termohigrostató: KCL-2000, EYELA CORPORATION.

Dispositivo de medición del potencial de superficie: SK-200, KEYENCE CORPORATION.

Dispositivo de voltaje impreso: SJ-G036, KEYENCE CORPORATION.

Registrador de datos: AD-DIO Card Bus, Interface Corporation.

[Tabla 2]

	Potencial de superficie (kV)
Cristal de tipo I	-2,3
Cristal de tipo III	-1,9
Cristal de tipo IV	-1,3

El potencial de superficie de los compuestos de la presente invención era inferior al del cristal de tipo I, y por consiguiente los compuestos de la presente invención se cargaban difícilmente de electricidad estática.

Ejemplo de ensayo 3

Prueba de adherencia

Se prepararon tabletas (de forma plana y con un diámetro de 8,5 mm) que contenían 200 mg de los materiales de ensayo utilizando un analizador de proceso de preparación de tabletas (Tab Flex TAB-10, OKADA SEIKO CO., LTD.) (presión de carga: 10 kN). A continuación, se midió la presión del raspador cuando se expulsaron las tabletas con un raspador. En la Tabla 3 se muestran los resultados.

[Tabla 3]

	Presión del raspador (kN)
Cristal de tipo I	7,2
Cristal de tipo II	2,9
Cristal de tipo III	1,9
Cristal de tipo IV	2,9

La presión de raspado de los compuestos de la presente invención era inferior a la del cristal de tipo I. Se sugirió que los compuestos de la presente invención tienen la propiedad de que es difícil que causen un problema de adherencia (un problema de preparación de tabletas por adhesión al metal de los polvos) en comparación con el cristal de tipo I.

Ejemplo de ensayo 4

Prueba de adhesión a una copa metálica

Se introdujeron 5 g de los materiales de ensayo pasados a través de un tamiz (malla 18) en una copa metálica (SUS304; diámetro interno: 65 mm; volumen: aproximadamente 200 ml) y se retiraron luego los materiales de ensayo dando la vuelta a la copa. Se midió el peso de los materiales de ensayo que se adherían a la superficie de la copa. En la Tabla 4 se muestran los resultados.

[Tabla 4]

	Cantidad que se adhiere (mg)
Cristal de tipo I	70
Cristal de tipo II	17
Cristal de tipo III	22
Cristal de tipo IV	40

La cantidad que se adhería de los compuestos de la presente invención era menor que la del cristal de tipo I. Se sugirió que los compuestos de la presente invención tienen la propiedad de adherirse difícilmente a una copa metálica.

Ejemplo de ensayo 5

Prueba de moldeabilidad por compresión

Se prepararon tabletas (forma plana, diámetro: 8,5 mm) que contenían 200 mg de los materiales de ensayo utilizando un analizador de proceso de preparación de tabletas (Tab Flex TAB-10, OKADA SEIKO CO., LTD.) (presión de carga: 5 y 10 kN). A continuación, se midió la resistencia a la ruptura de las tabletas mediante un analizador de dureza para tabletas (PC-30, OKADA SEIKO CO., LTD.). En la Tabla 5 se muestran los resultados.

[Tabla 5]

	Dureza (N)	
	Presión de carga 5 kN	Presión de carga 10 kN
Cristal de tipo I	56	57
Cristal de tipo II	63	94
Cristal de tipo III	66	95

La dureza de las tabletas del cristal de tipo I no cambió incluso al aumentar la presión de carga. Por otra parte, la dureza de las tabletas de los compuestos de la presente invención era superior a la del cristal de tipo I. Además, la dureza de las tabletas de los compuestos de la presente invención aumentó a medida que aumentaba la presión de carga. La moldeabilidad por compresión de las tabletas de los compuestos de la presente invención era superior a la del cristal de tipo I.

Ejemplo de ensayo 6

Prueba del modelo de infección por *Candida* en ratón (administración oral)

Se suspendió *Candida albicans* TIMM1623, obtenida de cultivos de una noche en placas de agar dextrosa Sabouraud (SDA) a 35°C, en suero fisiológico estéril y se diluyó luego para preparar una suspensión de organismo para inóculo.

Se indujo inmunosupresión transitoria en ratones (cuatro semanas de edad, 5 ratones/grupo) por tratamiento intraperitoneal con 200 mg/kg de ciclofosfamida 4 días antes de la infección y con 100 mg/kg de ciclofosfamida 1 día después de la infección. Se indujo la infección por inoculación intravenosa de 0,2 ml de la suspensión celular de *Candida albicans* TIMM1623 (aproximadamente 3×10^4 UFC/ratón) a través de la vena lateral de la cola. Se disolvió el compuesto de ensayo en 0,1 mol/l de ácido clorhídrico, se diluyó con agua esterilizada y se administró por vía oral a 1 mg/kg de peso corporal del ratón. Se inició la terapia 2 horas después de la infección y se realizó una vez al día durante 4 días. Se administró la cantidad equivalente de suero fisiológico esterilizado al grupo al que no se administró compuesto de ensayo. Se observó el número de ratones supervivientes y se registró durante 14 días.

Como resultado, murieron todos los ratones del grupo al que no se había administrado ningún compuesto de ensayo, pero sobrevivieron el 80% de los ratones de los grupos a los que se administraron los compuestos del Ejemplo de referencia 1, del Ejemplo 1, del Ejemplo 2 y del Ejemplo 4.

Los compuestos del Ejemplo de referencia 1, del Ejemplo 1, del Ejemplo 2 y del Ejemplo 4 tenían un excelente efecto terapéutico.

A continuación, se explica la presente invención mediante ejemplos de referencia y ejemplos.

Condiciones de medición para la difracción de rayos X del polvo:

Anticátodo: Cu, voltaje del tubo: 40 kV, corriente del tubo: 40 mA.

Se enumeraron los valores de los picos en un espectro de absorción de infrarrojos, los cuales fueron de utilidad para distinguir cristales.

Ejemplo de referencia 1

(Producción del cristal de tipo I, Documento de patente 1, ejemplo 3-2)

A una solución en N,N-dimetilformamida (15 ml) de 1,82 g de 4-nitrofenilcarbonato de butilo, se le añadieron 1,50 g de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}benzamidina a temperatura ambiente y se agitó después a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadieron cloroformo y agua a la mezcla de reacción. Se separó la capa orgánica, se lavó secuencialmente con una solución acuosa al 5% de carbonato de potasio (2 veces) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de destilación del solvente a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo:metanol=4:1). Se disolvió la materia sólida resultante en cloroformo, se lavó secuencialmente con una solución acuosa al 5% de carbonato de potasio (2 veces) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó después sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de destilación del solvente a presión reducida, para obtener 1,39 g del cristal de tipo I de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(butoxicarbonilimino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}-N'-(butoxicarbonil)benzamidina como formas sólidas blancas.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3), valor δ : 0,95 (6H,t,J=7,3Hz), 1,20-1,50 (9H,m), 1,60-2,05 (12H,m), 2,45-2,54 (2H,m), 2,90-3,00 (2H,m), 3,99 (2H,t,J=6,6Hz), 4,06 (2H,t,J=6,3Hz), 4,16 (4 H,t,J=6,8Hz), 6,88-6,96 (4H,m), 7,82-7,88 (4H,m).

En la Tabla 6 se muestran los datos de difracción de rayos X del polvo y en la FIG. 1 se muestra el patrón.

IR (ATR) :1075, 1026 cm^{-1} .

[Tabla 6]

2θ	d	Intensidad relativa
6,84	12,92	74
10,20	8,67	29
17,31	5,12	39
18,06	4,91	55
22,07	4,02	100
22,81	3,89	59
24,74	3,60	34
26,33	3,38	21
26,97	3,30	27
27,76	3,21	30

Ejemplo 1

5

(Producción del cristal de tipo II)

Se añadieron a acetato de etilo (1.630 ml) 163 g del cristal de tipo I y se sometió entonces a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta una temperatura de 60 a 65°C, se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se filtró y recogió la materia sólida y se secó al aire, para obtener 139 g del cristal de tipo II.

10

En la Tabla 7 se muestran los datos de difracción de rayos X del polvo y en la FIG. 2 se muestra el patrón.

15 IR (ATR): 1071, 1048 cm^{-1} .

[Tabla 7]

2θ	d	Intensidad relativa
5,79	15,24	49
8,94	9,88	29
11,84	7,47	15
16,81	5,27	21
18,18	4,87	89
20,87	4,25	100
21,60	4,11	24
24,66	3,61	96
25,24	3,53	29
27,94	3,19	20

Ejemplo 2

20

(Producción del cristal de tipo III)

25 Se añadieron metiletilcetona (435 ml) y agua (435 ml) a 87,2 g del cristal de tipo I y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se filtró y recogió la materia sólida y se secó al aire, para obtener 69,8 g del cristal de tipo III.

25

En la Tabla 8 se muestran los datos de difracción de rayos X del polvo y en la FIG. 3 se muestra el patrón.

30 IR (ATR): 1072, 1054, 1018 cm^{-1} .

30

[Tabla 8]

2θ	d	Intensidad relativa
8,74	10,10	19
11,97	7,39	9
22,17	4,01	100
24,33	3,66	12

Ejemplo 3

(Producción del cristal de tipo III)

5 Se añadieron a una solución en metiletilcetona (1.800 ml) de 231 g de imidazol 232 g de cloroformiato de butilo a temperatura ambiente y se dejó entonces a la misma temperatura durante la noche. Se añadieron agua (1.440 ml), 360 g de triclohidrato de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}benzamidina pentahidrato y acetato de etilo (360 ml) a la mezcla de reacción y se sometió a reflujo durante 3 horas. Se separó la capa orgánica a una temperatura de 60 a 70°C, se lavó con agua y se añadió metiletilcetona (720 ml) a la capa orgánica. Se filtró la materia insoluble a una temperatura de 60 a 70°C y se lavó la torta con metiletilcetona (720 ml). Se combinaron el filtrado y los lavados y se calentaron y disolvieron. Se añadió el cristal semilla de tipo III a una temperatura de 40 a 45°C y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Después de agitar hasta 5°C durante 14 horas, se filtró y recogió la materia sólida, para obtener 333 g del cristal de tipo III.

15 El IR y el patrón de difracción de rayos X del polvo estaban de acuerdo con los valores del ejemplo 2.

Ejemplo 4

(Producción del cristal de tipo IV)

20 Se añadió acetona (4 ml) a 0,20 g del cristal de tipo II y se agitó a una temperatura de 5 a 10°C durante una semana. Se filtró y recogió la materia sólida y se secó al aire, para obtener 0,17 g del cristal de tipo IV.

25 En la Tabla 9 se muestran los datos de difracción de rayos X del polvo y en la FIG. 4 se muestra el patrón.

IR (ATR): 1094, 1070, 1056, 1019 cm^{-1} .

[Tabla 9]

2 θ	d	Intensidad relativa
9,79	9,02	8
13,83	6,40	5
14,65	6,04	5
17,05	5,20	24
19,61	4,52	12
23,49	3,78	100

30

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 representa el patrón de difracción de rayos X del polvo del cristal de tipo I.

La FIG. 2 representa el patrón de difracción de rayos X del polvo del cristal de tipo II.

35 La FIG. 3 representa el patrón de difracción de rayos X del polvo del cristal de tipo III.

La FIG. 4 representa el patrón de difracción de rayos X del polvo del cristal de tipo IV.

Aplicabilidad industrial

40 Los cristales de la presente invención, (1) cuya densidad compactada es elevada, (2) que difícilmente se cargan de electricidad, (3) que son fáciles de manipular, (4) cuya moldeabilidad por compresión es buena, (5) que son difícilmente adherentes y (6) cuya producción en masa es posible, son útiles como sustancia farmacológica.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Cristal de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(butoxicarbonilimino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}-N'-(butoxicarbonil)benzamidina que tiene picos en las posiciones 5,8, 18,2, 20,9 y 24,7° en 2θ del ángulo de difracción en el patrón de difracción de rayos X del polvo.
- 10 2. Cristal de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(butoxicarbonilimino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}-N'-(butoxicarbonil)benzamidina que tiene picos en las posiciones 8,7, 12,0, 22,2 y 24,3° en 2θ del ángulo de difracción en el patrón de difracción de rayos X del polvo.
3. Cristal de 4-{3-[4-(3-{4-[amino(butoxicarbonilimino)metil]fenoxi}propil)-1-piperidinil]propoxi}-N'-(butoxicarbonil)benzamidina que tiene picos en las posiciones 9,8 y 23,5° en 2θ del ángulo de difracción en el patrón de difracción de rayos X del polvo.

FIG. 1

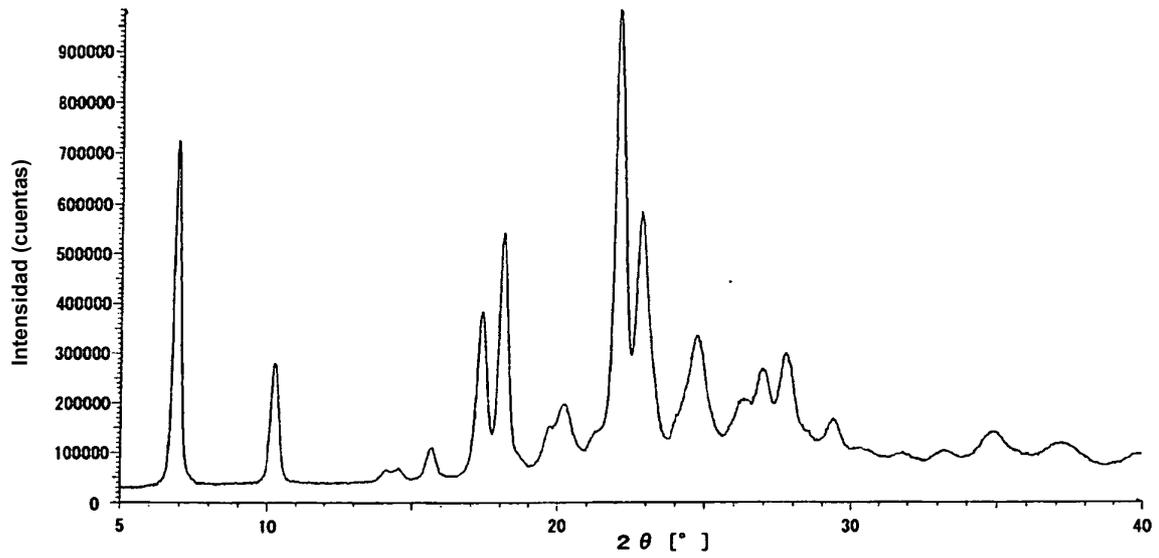


FIG. 2

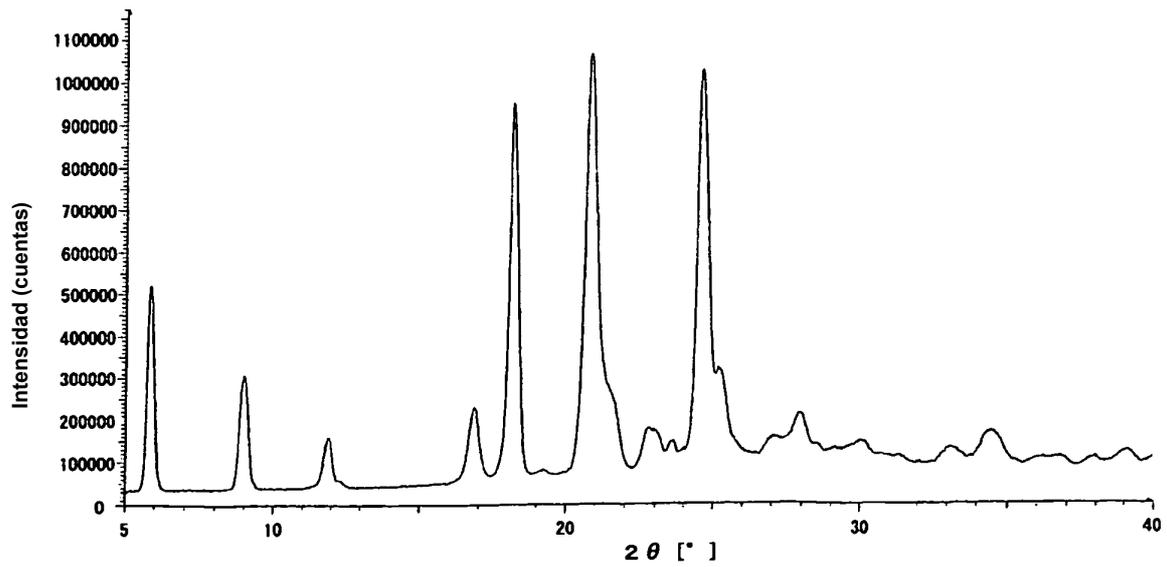


FIG. 3

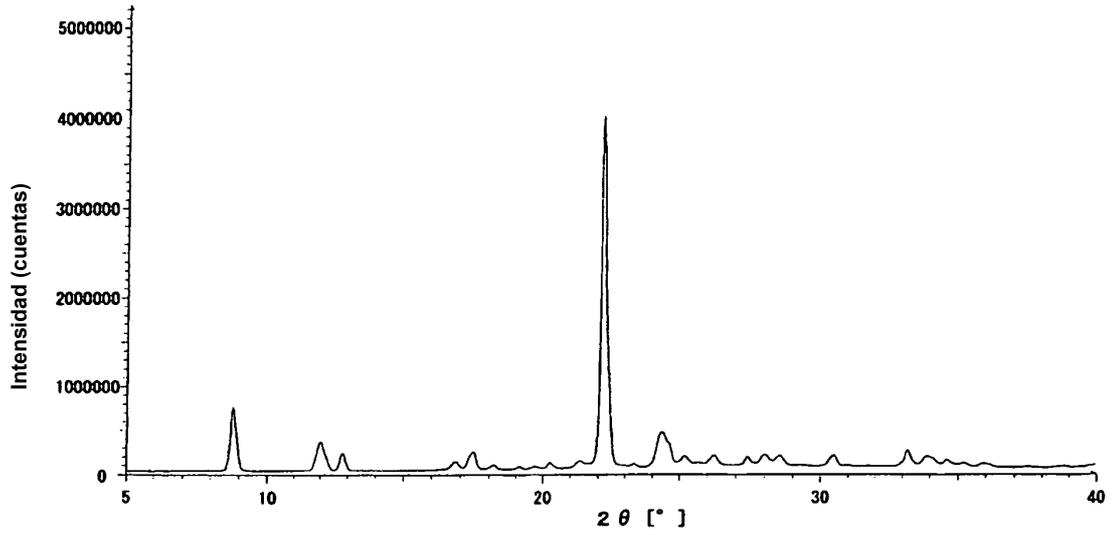


FIG. 4

