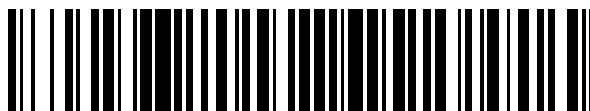


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 480**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/12** (2006.01)

**A61K 31/55** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2012 E 12718730 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2691390**

54 Título: **Proceso para la preparación de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzacepina-1-ilcarbonil)bencilcarbamoi)-L-prolina-N,N-dimetilamina**

30 Prioridad:

**31.03.2011 GB 201105537**

**31.03.2011 US 201161469904 P**

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

**04.01.2016**

73 Titular/es:

**VANTIA LIMITED (100.0%)**

**Epsilon House, Enterprise Road, Southampton  
Science Park  
Southampton SO16 7NS, GB**

72 Inventor/es:

**PEAL, VALERIE ELIZABETH**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

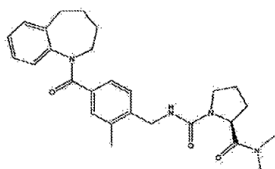
**ES 2 555 480 T3**

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

**Proceso para la preparación de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5 tetrahidro-1-benzacepina-1-ilcarbonyl)bencilcarbamoil)-L-prolina-N,N-dimetilamida**

La presente invención se refiere a un proceso nuevo para la preparación de un polimorfo cristalino de agonistas de vasopresina V<sub>2</sub>, 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzacepina-1-ilcarbonyl)bencilcarbamoil)-L-prolina-N,N-dimetilamina [CAS 347887-36-9],



En la fabricación de formulaciones farmacéuticas, es importante que el compuesto activo tenga la forma en la que pueda manipularse y procesarse convenientemente con el fin de obtener un proceso de fabricación comercialmente viable. Por consiguiente, la estabilidad química y la estabilidad física del compuesto activo son factores importantes. El compuesto activo, y las formulaciones que lo contienen, deben ser capaces de almacenarse de manera efectiva durante periodos apreciables de tiempo, sin mostrar ningún cambio significativo en las características fisicoquímicas (por ejemplo, composición química, densidad, higroscopicidad y solubilidad) del compuesto activo. Además, si el compuesto activo se va a incorporar en una forma de dosis para administración oral, tal como un comprimido, es deseable que el compuesto activo pueda micronizarse fácilmente para producir un polvo con buenas propiedades de flujo que ayuden a su fabricación.

Con respecto al proceso para producir el compuesto, debe ser consistente, repetible y capaz de realizarse a una escala industrial. Además, el proceso debe ser eficiente (por ejemplo, requerir el uso de la mínima cantidad de disolventes/reactivos y energía) con el fin de ser económicamente viable.

Se sabe que la fabricación de una forma particular en estado sólido de un ingrediente farmacéutico puede afectar a muchos aspectos de sus propiedades en estado sólido y ofrecer ventajas en aspectos de solubilidad, índice de disolución, estabilidad química, propiedades mecánicas, viabilidad técnica, procesabilidad, farmacocinética y biodisponibilidad. Algunos de estos se describen en "Manual de sales farmacéuticas; propiedades, selección y uso", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.) (Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich). Los métodos para fabricar formas en estado sólido también se describen en "Proceso práctico, investigación y desarrollo", Neal G. Anderson (Academic Press, San Diego) y "Polimorfismo: en la industria farmacéutica", Rolf Hilfiker (Ed) (Wiley VCH). El polimorfismo en cristales farmacéuticos se describe en Byrn (Byrn, S. R. Pfeiffer, R. R., Stowell, J. G., "Química en estado sólido de fármacos", SSCI Inc., West Lafayette, Indiana, 1999), Brittain, H. G., "Polimorfismo en sólidos farmacéuticos", Marcel Dekker, Inc., Nueva York, Basilea, 1999) o Bernstein (Bernstein, J., "Polimorfismo en cristales moleculares", Oxford University Press, 2002).

1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzacepina-1-ilcarbonyl)bencilcarbamoil)-L-prolina-N,N-dimetilamina se describió por primera vez en la solicitud de patente internacional WO 2001/049682 (PCT/GB2001/000023). Sin embargo, la preparación descrita en PCT/GB2001/000023 produce un sólido amorfo, que resultó ser higroscópico mediante análisis gravimétrico por absorción de vapor (AGV). Además, la micrografía electrónica de barrido (MEB) de esta forma amorfa muestra que consiste en agregados irregulares predominantemente grandes (< 5 µm de diámetro). Estas propiedades de la forma amorfa hacen que se menos adecuado para su uso en un proceso de fabricación.

El solicitante ha aplicado varios métodos descritos en la técnica conocida (WO 2001/049682, WO 2002/000626 y en Yea et al., "Bencilureas nuevas como una serie nueva de agonistas de receptor vasopresina V<sub>2</sub> no peptídicas", Revista de química medicinal (2008), 51(24), 8124-8134) a la síntesis de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzacepina-1-ilcarbonyl)bencilcarbamoil)-L-prolina-N,N-dimetilamina pero todos han producido un sólido amorfo (conocido a partir de ahora como "la forma amorfa"). A la luz de estas investigaciones, pareció extremadamente improbable que alguna vez se encontraría una forma cristalina de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzacepina-1-ilcarbonyl)bencilcarbamoil)-L-prolina-N,N-dimetilamina.

Sin embargo, inesperadamente ahora ha sido posible preparar una forma sólida cristalina estable de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzacepina-1-ilcarbonyl)bencilcarbamoil)-L-prolina-N,N-dimetilamina (conocida a partir de ahora como "la forma cristalina), que tiene propiedades físico-químicas ventajosas, por ejemplo, con respecto a estabilidad química, higroscopicidad, procesabilidad, morfología y viabilidad técnica. El solicitante describe la forma cristalina en una solicitud de patente co-pendiente.

El proceso adoptado en primer lugar para la preparación de la forma cristalina consistió en la suspensión de la forma amorfa en agua y su agitación durante un periodo prolongado. Cuando se realizó a una escala modesta (~15 g de material amorfo), la transformación tardó 12 días en completarse. Así, si la escala aumentara, la

transformación tardaría mucho más tiempo, lo que tendría inconvenientes económicos significativos en un contexto de fabricación.

5 Por consiguiente, aunque el proceso adoptado en primer lugar para la preparación de la forma cristalina proporcionó una ruta adecuada para la producción de la forma cristalina a una escala de laboratorio, hubo una necesidad clara de un proceso robusto que será más aplicable a la fabricación a escala industrial de este compuesto. Para cumplir esta necesidad, el solicitante ha desarrollado un proceso nuevo e inusual para la preparación de la forma cristalina, que es adecuado para su uso a una escala industrial. Además, el proceso produce de manera fiable y consistente un producto que es adecuado para su formulación como un medicamento.

10 Durante el desarrollo del proceso nuevo, se descubrió que cuando 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzacepina-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-N,N-dimetilamina se disolvía en un sistema disolvente del que se cristalizaría, por ejemplo acetona/agua, muestra un comportamiento inesperado y sorprendente, que normalmente se asociaría con el de un surfactante no iónico. El comportamiento del surfactante no iónico típicamente se observa en moléculas que no están rodeadas por una cáscara de hidrato a temperaturas bajas, lo que permite su completa solubilidad. Un aumento en la temperatura provoca la división de los enlaces de hidrógeno y la solubilidad del compuesto disminuye rápidamente dando como resultado la separación del compuesto de la solución como un aceite. Usando terminología de surfactantes, esta separación de fase y la aparición repentina de turbiedad cuando la temperatura asciende se conoce como el "punto de enturbiamiento".

20 A pesar del hecho de que la estructura de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzacepina-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-N,N-dimetilamina es muy diferente de la de surfactante iónicos bien conocidos, por ejemplo, Tritón X-100, se observa un "punto de enturbiamiento" a aproximadamente 38 °C cuando una se calienta una solución de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzacepina-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-N,N-dimetilamina en acetona/agua (20/80). Por analogía con el precedente surfactante, pero sin estar ligado a ninguna teoría particular, una cáscara de hidrato que rodea el compuesto se anticiparía por debajo del punto de enturbiamiento y se asumiría que este mayor orden de organización molecular sería un preludeo estructural importante para la cristalización del hidrato. La pérdida de cáscara de hidrato animaría a la separación de fase y a la pérdida de organización molecular que intuitivamente desfavorecería la formación del hidrato cristalino. Este comportamiento es inusual y no se esperaría de un compuesto tal como 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzacepina-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-N,N-dimetilamina. El comportamiento típico de surfactantes se describe en publicaciones tales como M. Alauddin, T. Parvin & T. Begum, *Journal of Applied Sciences*, (2009), 9, 2301-2306; P. Huibers, D. Shah & A. Katritzky, *Journal of Colloid and Interface Science*, (1997), 193, 132-136; T. Inoue, H. Ohmura & D. Murata, *Journal of Colloid and Interface Science*, (2003), 258, 374-382; T. Iwanaga & H. Kunieda, *Journal of Colloid and Interface Science*, (2000), 227, 349-355; H. Schott, *Colloids and Surfaces A*, (2001), 186, 129-136; y D. Myers, 2005, *Surfactant Science and Technology*, 3ª Edición, Oxford University Press, Nueva York, ISBN: 978-0-471-68024-6.

40 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de un polimorfo cristalino de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzacepina-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-N,N-dimetilamina que comprende las etapas de:

- i) añadir 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzacepina-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-N,N-dimetilamina a un disolvente orgánico;
- ii) calentar la mezcla hasta que se forme una emulsión;
- 45 iii) enfriar la emulsión hasta que se obtenga una solución clara;
- iv) agitar la solución clara hasta que se obtenga una suspensión; y
- v) aislar la forma cristalina resultante de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzacepina-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-N,N-dimetilamina.

50 Los disolventes orgánicos incluyen acetato de etilo, heptano tetrahidrofurano, acetato de isobutilo, acetato de n-butilo, etanol, alcohol isoamílico, 1-metiltetrahidrofurano, metil-isobutil-cetona, 2-hexanona, 2-pentanona, acetona, acetato de n-propilo, metiletilcetona e isopropanol.

55 Preferentemente, el proceso de la presente invención se realiza en un disolvente orgánico en presencia de agua. En el contexto de la presente invención, los términos "disolvente orgánico acuoso" se usa para describir sistemas disolventes donde el agua se añade al disolvente orgánico, el agua está presente en el disolvente orgánico como se suministra (esto es, un disolvente no anhidroso), o el agua está presente en el reactivo (esto es 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzacepina-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-N,N-dimetilamina).

60 Los disolvente orgánicos acuosos adecuados incluyen mezclas de acetato de etilo, heptano y agua; tetrahidrofurano y agua; acetato de isobutilo y agua; acetato de n-butilo y agua; etanol y agua; alcohol isoamílico y agua; 2-metiltetrahidrofurano y agua; metil-isobutil-cetona y agua; 2-hexanona y agua; 2-pentanona y agua; acetona y agua; acetato de n-propilo y agua; metiletilcetona y agua; e isopropanol y agua. N-heptano puede añadirse opcionalmente a la mezcla de un disolvente orgánico y agua.

65

En un aspecto de la invención, el disolvente orgánico acuoso se selecciona de acetona y agua; acetato de n-propilo y agua; metiletilcetona y agua; e isopropanol y agua. N-heptano puede añadirse opcionalmente a la mezcla de un disolvente orgánico y agua.

5 En un aspecto de la invención, el disolvente orgánico acuoso es una mezcla de acetona y agua. N-heptano puede añadirse opcionalmente a esta mezcla.

10 En un aspecto de la invención, el disolvente orgánico acuoso es acetona/agua (20:80). N-heptano puede añadirse opcionalmente a esta mezcla.

15 De acuerdo con un aspecto de la invención, en la etapa del proceso ii), la mezcla de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzacepina-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-N,N-dimetilamina y el disolvente orgánico acuoso se calienta a una temperatura de aproximadamente 40-60 °C. En un aspecto de la invención, la mezcla se calienta a una temperatura de aproximadamente 45-55 °C. En un aspecto de la invención, la mezcla se calienta a una temperatura de aproximadamente 60 °C. En un aspecto de la invención, la mezcla se calienta a una temperatura de aproximadamente 55 °C. En un aspecto de la invención, la mezcla se calienta a una temperatura de aproximadamente 50 °C. En un aspecto de la invención, la mezcla se calienta a una temperatura de aproximadamente 45 °C. En un aspecto de la invención, la mezcla se calienta a una temperatura de aproximadamente 40 °C.

20 De acuerdo con un aspecto de la invención, en la etapa del proceso iii), la emulsión se enfría a una temperatura de aproximadamente 20-35 °C. En un aspecto de la invención, la emulsión se enfría a una temperatura de aproximadamente 24-30 °C. En un aspecto de la invención, la emulsión se enfría a una temperatura de aproximadamente 34 °C. En un aspecto de la invención, la emulsión se enfría a una temperatura de aproximadamente 32 °C. En un aspecto de la invención, la emulsión se enfría a una temperatura de aproximadamente 30 °C. En un aspecto de la invención, la emulsión se enfría a una temperatura de aproximadamente 28 °C. En un aspecto de la invención, la emulsión se enfría a una temperatura de aproximadamente 26 °C. En un aspecto de la invención, la emulsión se enfría a una temperatura de aproximadamente 25 °C. En un aspecto de la invención, la emulsión se enfría a una temperatura de aproximadamente 24 °C.

25 De acuerdo con un aspecto de la invención, el proceso comprende además la adición de semillas cristalinas de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzacepina-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-N,N-dimetilamina después de la etapa del proceso iii).

30 De acuerdo con un aspecto de la invención, en la etapa del proceso iv), la solución clara se agita durante un periodo de 10-100 horas. En un aspecto de la invención, la solución clara se agita durante un periodo de 20-90 horas. En un aspecto de la invención, la solución clara se agita durante un periodo de 30-90 horas. En un aspecto de la invención, la solución clara se agita durante un periodo de 40-90 horas. En un aspecto de la invención, la solución clara se agita durante un periodo de 50-90 horas.

35 De acuerdo con un aspecto de la invención, en la etapa del proceso v), la forma cristalina se aísla mediante filtración.

40 De acuerdo con un aspecto de la invención, después de la etapa del proceso v), la forma cristalina se seca. En un aspecto de la invención, la forma cristalina se seca al aire. En un aspecto de la invención, la forma cristalina se seca *in vacuo*.

45 En un aspecto, la presente invención proporciona una forma cristalina de la invención cuando se fabrica mediante un proceso de acuerdo con la invención.

50 La forma cristalina de la presente invención tiene un número de aplicaciones terapéuticas, particularmente en el tratamiento de enfermedades o condiciones mediadas por vasopresina V<sub>2</sub>. Tales enfermedades o condiciones incluyen enuresis nocturna, nocturia, poliuria del resultado de diabetes insípida central, incontinencia urinaria y enfermedades hemorrágicas.

55 La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos no limitativos. En los ejemplos se presentan las siguientes figuras:

60 Figura 1: Patrón de difracción de polvo de rayos x de una forma cristalina de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzacepina-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-N,N-dimetilamina.

65 Figura 2: Imágenes de MEB de una forma cristalina de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzacepina-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-N,N-dimetilamina.

Figura 3: Espectro IR de una forma cristalina de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzacepina-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-N,N-dimetilamina.

### Detalles experimentales generales

5

Todos los disolventes y reactivos comerciales se usaron tal y como se recibieron.

Calorimetría de barrido diferencial (CBD):

10

Aproximadamente de 1 a 3 mg de la muestra se pesaron con precisión en una olla de CBD de aluminio y se selló usando una tapa no hermética. Posteriormente, la muestra se cargó en un instrumento Mettler 12E DSC equipado con una unidad de enfriamiento Julabo F25. Las muestras se calentaron de 50 a 200 °C a 10 °C/min y se controló el cambio en la repuesta al flujo de calor. El instrumento se había calibrado previamente usando una calibración de punto doble de indio y las normas de referencia de plomo fueron necesarias.

15

Calorimetría de barrido hiperdiferencial: Aproximadamente de 1 a 3 mg de la muestra se pesaron con precisión en una olla de CBD de aluminio y se selló usando una tapa no hermética. Posteriormente, la muestra se cargó en un Diamond DSC (Perkin-Elmer Instruments, US) equipado con una unidad de enfriamiento con nitrógeno líquido y se enfrió a 0 °C. Una vez se consiguió un punto de referencia estable, las muestras se calentaron de 0 a 200 °C a 200 °C/min y se controló el cambio en la repuesta al flujo de calor. Se usó un gas de purga de helio a una velocidad de flujo de 20 ml/min con el fin de mejorar el proceso de transferencia de calor de la muestra los pares térmicos y finalmente mejorar la sensibilidad. Antes del análisis, se calibró la temperatura y el flujo de calor del instrumento usando una norma de referencia de indio.

25

Se midieron los espectros de infrarrojo usando un sistema fijado a una configuración de reflectancia difusa, con muestras preparadas con bromuro de potasio, y se escanearon de 4000  $\text{cm}^{-1}$  a 400  $\text{cm}^{-1}$ .

30

Los patrones de difracción de polvos de rayos X (DPRX) se recogieron usando pesos de muestra de aproximadamente 2-10 mg, que se comprimieron suavemente en el contenedor neutro de muestra de sílice cortada oblicuamente. La muestra se cargó después en un difractograma Philips X-Pert MPD y se analizó usando las siguientes condiciones experimentales:

35

Ánodo de tubo: Cu

Tensión de generador: 40 kV

Corriente de tubo: 40 mA

Longitud de onda alpha1: 1,546 Å

Longitud de onda alpha2: 1,544 Å

Ángulo de inicio [2  $\theta$ ]: 5

Ángulo de fin [2  $\theta$ ]: 50

40

Tiempo por etapa: 2,5 segundos (X-Pert MPD) o 32 segundos (X-Pert Pro).

45

Las micrografías electrónicas de barrido se produjeron cubriendo el material deseado con una capa fina de oro (revestimiento por bombardeo) y se examinaron usando un microscopio de electrones FEI-Philips XL30 Scanning S. el voltaje de aceleración de los electrodos usado para el análisis fue 10 KV. Todas las imágenes se capturaron con un accesorio de cámara CCD controlada por ordenador.

50

### 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzacepina-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-N,N-dimetilamina (Forma cristalina).

#### Método A (Ejemplo Comparativo)

55

1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzacepina-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-N,N-dimetilamina (15,0 g; preparado usando el método descrito en PCT/GB2001/000023) se suspendió en agua (1000 mL) y se agitó durante 12 días. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua enfriada en hielo. El sólido se secó a 60 °C hasta conseguir un peso constante para alcanzar la forma cristalina sólida como un polvo blanco.

#### Método B

60

1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzacepina-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-N,N-dimetilamina (300 mg; preparado usando el método descrito en PCT/GB2001/000023) se suspendió en acetona/agua 20/80 (1 mL) y se calentó a 50 °C para dar una emulsión. La mezcla se enfrió a 30 °C y se agitó para dar una solución opaca a 30 °C. La temperatura se redujo a 28 °C para dar una solución clara. La agitación continuó durante 18 horas para dar una suspensión y se agitó durante 30 horas más. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, se lavó con acetona/agua 20/80, se secó al aire durante 10 minutos y se secó más en un desecador durante 1 hora para alcanzar la forma cristalina sólida como un polvo blanco (76% de producción).

65

Método C

5 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzacepina-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-N,N-dimetilamina (200 mg; preparado usando el método descrito en PCT/GB2001/000023) se añadió a una mezcla de acetona/agua (20/80) (500 mL) y se agitó a 15 °C durante 5 minutos. La mezcla se calentó a 50 °C durante 15 minutos para dar una emulsión, se agitó a 50 °C durante 10 minutos y se enfrió a 27 °C durante 38 minutos para dar una solución clara. Se anotó un "punto de enturbiamiento" a aproximadamente 38 °C durante el enfriamiento. Semillas de la 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzacepina-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-N,N-dimetilamina cristalina (Forma 1) (10 g) se suspendieron en una mezcla de acetona/agua (20/80) (25 mL) y se añadieron a la mezcla de la reacción. Se usó un cantidad adicional de acetona/agua (20/80) (25 mL) para enjuagar la suspensión de semillas residual en la mezcla. La suspensión se dejó agitando a 27 °C hasta que el tiempo del experimento llegó a 46 horas. La suspensión se enfrió a 20 °C durante 1 hora y se agitó durante otras 42 horas a 20 °C. La suspensión se filtró y los sólidos se secaron al aire durante aproximadamente 30 minutos. Los sólidos se secaron de nuevo a 45 °C *in vacuo* para alcanzar la forma cristalina sólida como un polvo blanco, producción de 166 g (76%).

En la Figura 1 se muestra un difractograma (DPRX) de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzacepina-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-N,N-dimetilamina (Forma cristalina).

20 Tabla de posiciones pico:

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	Anchura a media altura [°2Th.]	Separación d [Å]	Rel. Int. [%]
5,4754	52,82	0,1968	16,14063	3,95
10,5691	141,1	0,1574	8,37046	8,44
10,9029	156,56	0,1968	8,11496	11,71
12,2633	74,39	0,2755	7,2176	7,79
14,1671	526,77	0,2362	6,2517	47,29
15,1107	354,54	0,2755	5,86334	37,13
15,5663	308,05	0,2165	5,69277	25,35
16,3567	118,47	0,2755	5,4194	12,41
18,3567	92,63	0,2952	4,91799	10,39
18,8113	257,21	0,433	4,71742	42,33
19,517	101,18	0,2165	4,54841	8,33
21,1847	351,17	0,2362	4,19398	31,53
21,5641	492,65	0,4239	4,12103	53,65
21,8694	954,78	0,2755	4,0642	100
23,96	600,03	0,2558	3,7141	58,36
25,9754	134,06	0,2165	3,43033	11,03
26,3607	153,56	0,1771	3,38105	10,34
26,7483	157,84	0,1968	3,33293	11,81
28,5823	88,09	0,087	3,12311	1,97
29,1687	142,58	0,2755	3,06165	14,93
30,5138	91,15	0,1246	2,92967	2,92
30,8276	105,54	0,1671	2,90057	4,53
31,4796	66,87	0,433	2,84196	11,01
32,0522	52,67	0,2362	2,79249	4,73
33,0593	49,71	0,4723	2,70968	8,93
34,6631	51,37	0,2362	2,5879	4,61
35,2115	50,8	0,2362	2,54884	4,56

(continuación)

	Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	Anchura a media altura [°2Th.]	Separación d [Å]	Rel. Int. [%]
5	35,91	34,89	0,09	2,50085	0,81
	36,3592	67,12	0,0542	2,47098	0,93
10	38,0113	53,83	0,2755	2,3673	5,64
	39,6353	63,12	0,087	2,27397	1,41
	40,0448	79,61	0,0949	2,25165	2,91
15	40,8189	50,25	0,2362	2,21072	4,51
	41,4384	50,14	0,2362	2,17909	4,5
	44,6841	29,53	0,4723	2,02806	5,3
20	48,0156	26,93	0,576	1,89327	7,97

**Análisis MEB:**

25 Las imágenes de MEB mostraron que los cristales de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzacepina-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-N,N-dimetilamina tienen morfología rectangular (véase Figura 2).

En espectroscopia de infrarrojos, el espectro comprende picos en longitudes de onda de aproximadamente 3525, 3425, 2873, 2135, 1958, 1925, 1631, 1529, 1489, 1439, 1377, 1355, 1311, 1260, 770, 743  $\text{cm}^{-1}$ . El espectro se presenta en la Figura 3.

30 CBD: aparición aproximadamente a 109,9 °C.

Hiper-CBD: aparición aproximadamente a 114 °C.

**Actividad biológica**

35 La habilidad de la forma cristalina de la invención para agonizar el receptor de vasopresina V2 puede determinarse usando el ensayo in vivo descrito en PCT/GB2001/000023.

40 Cuando se analizó en este ensayo, 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzacepina-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-N,N-dimetilamina mostró 82% de inhibición de producción de orina (a 1 hora) cuando se dosificó a 1 mg/Kg.

45

50

55

60

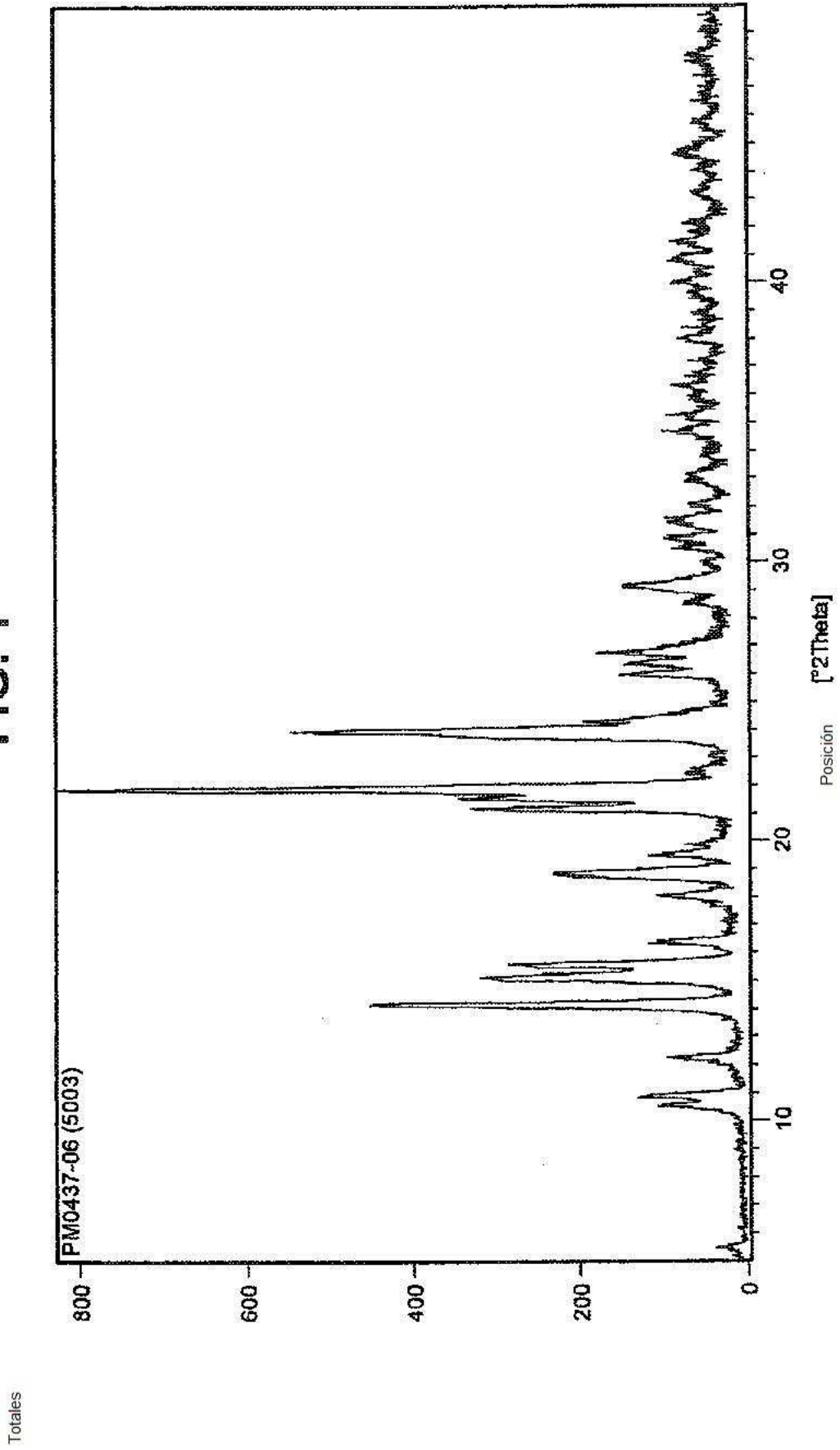
65

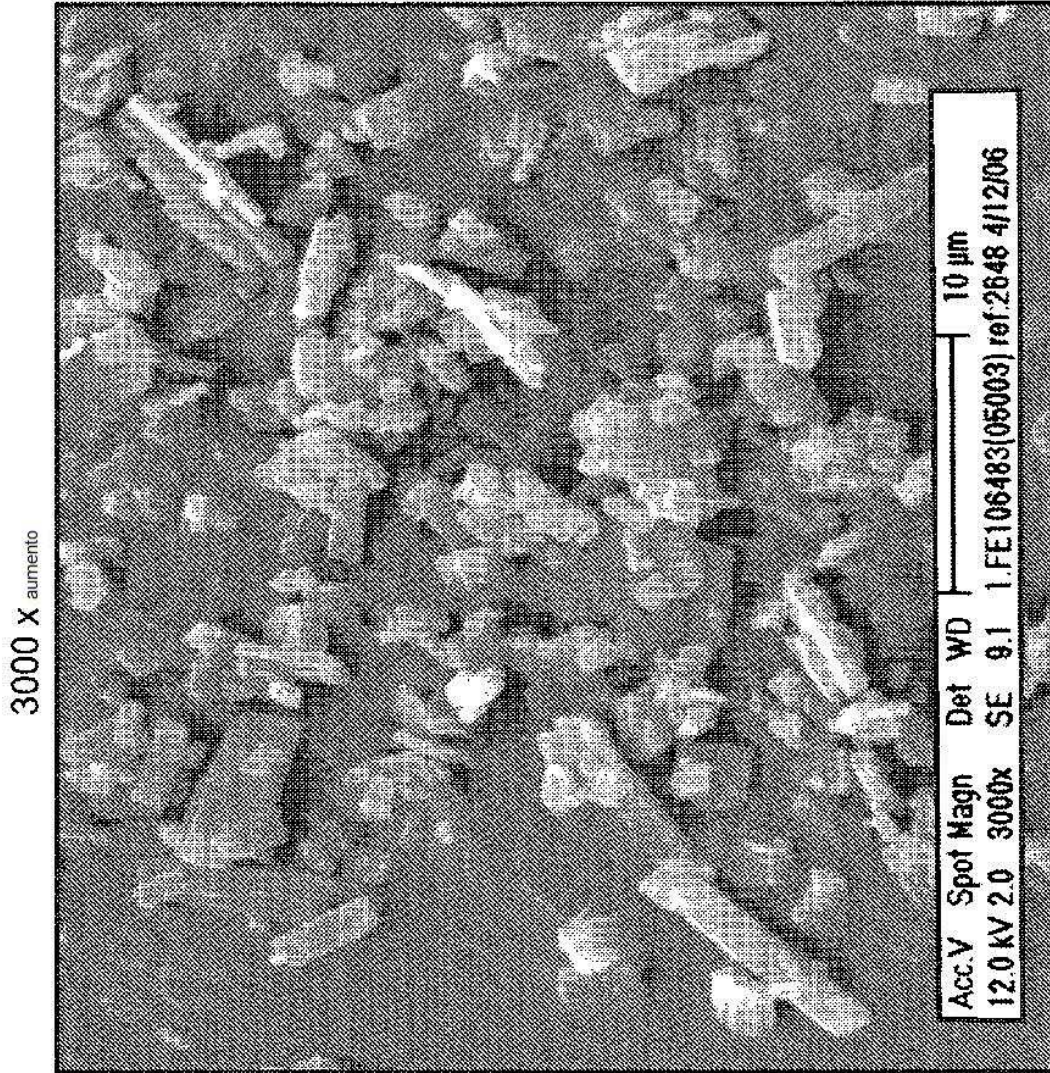
## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzacepina-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-N,N-dimetilamina, que comprende las etapas de:
- 5 i) añadir 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzacepina-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-N,N-dimetilamina a un disolvente orgánico;
- ii) calentar la mezcla hasta que se forme una emulsión;
- iii) enfriar la emulsión hasta que se obtenga una solución clara;
- 10 iv) agitar la solución clara hasta que se obtenga una suspensión; y
- v) aislar la forma cristalina resultante de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzacepina-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-N,N-dimetilamina.
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 donde el disolvente orgánico es un disolvente orgánico acuoso.
- 15 3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2 donde el disolvente orgánico acuoso se selecciona de una mezcla de acetona y agua; acetato de n-propilo y agua; metiletilcetona y agua; e isopropanol y agua.
4. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde, en la etapa del proceso ii), la mezcla se calienta a una temperatura de aproximadamente 40-60 °C.
- 20 5. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde, en la etapa del proceso iii), la emulsión se enfría a una temperatura de aproximadamente 20-35 °C.
6. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde, en la etapa del proceso iv), la solución clara se agita durante un periodo de 20-90 horas.
- 25 7. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el proceso comprende además la adición de semillas cristalinas de 1-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1-benzacepina-1-ilcarbonil)bencilcarbamoil)-L-prolina-N,N-dimetilamina después de la etapa del proceso iii).
- 30 8. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, done en la etapa del proceso v), la forma cristalina se aísla mediante filtración.
- 35 9. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la forma cristalina se seca al aire después del aislamiento de acuerdo con la etapa del proceso v).
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65



FIG. 1





**FIG. 2**

10000 X aumento

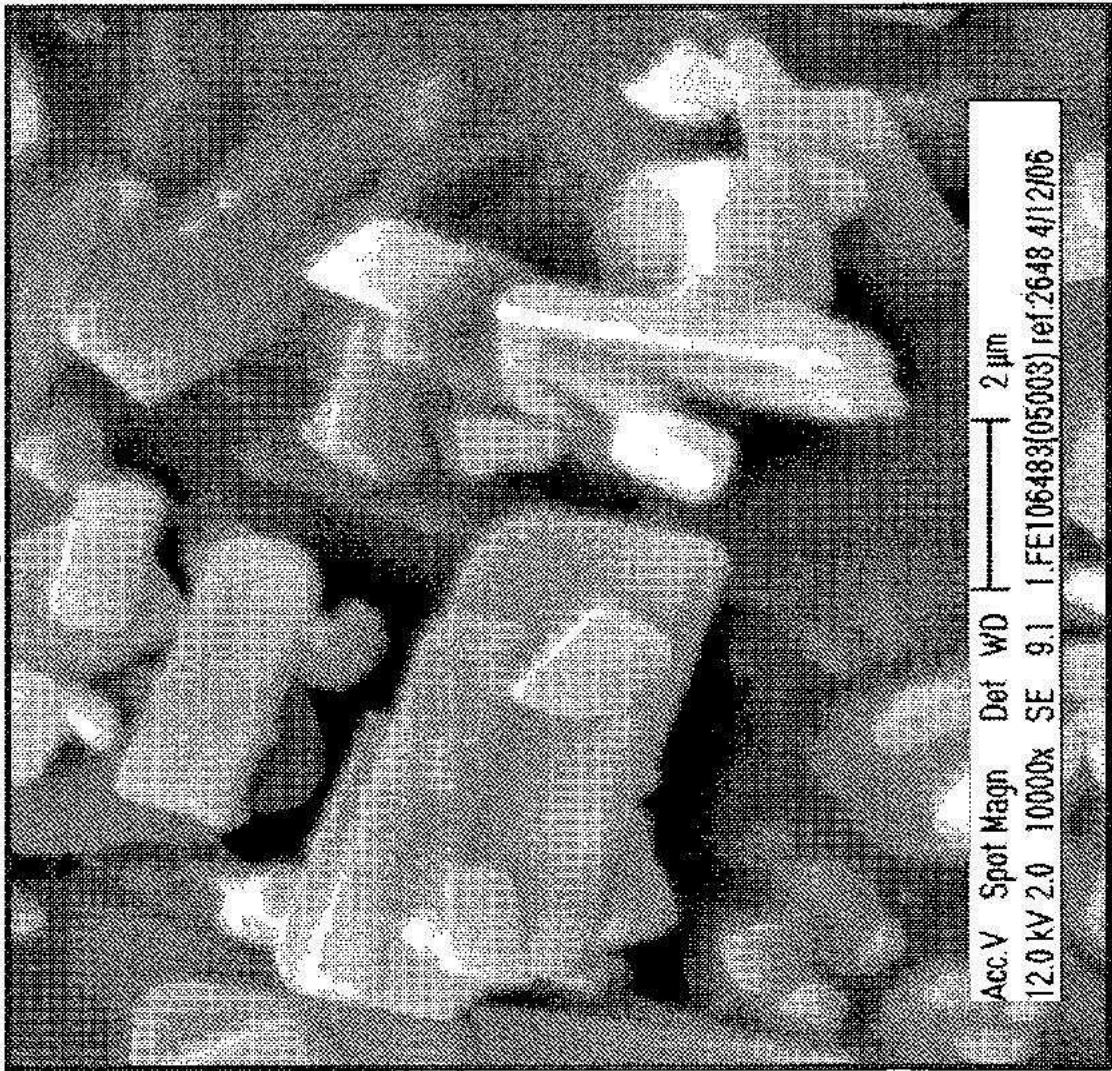


FIG. 2 (cont .)

FIG. 3

