

# ORGANISATION AFRICAINE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE

19



11 N°

12721

51 Inter. Cl.<sup>7</sup>

C07D 231/14  
A61P 35/00  
A61K 31/455

## BREVET D'INVENTION

21 Numéro de dépôt : 1200400131

22 Date de dépôt : 04.11.2002

30 Priorité(s) : FR  
08.11.2001 N° 01/14579

24 Délivré le : 24.03.2005

45 Publié le : **27 JUIN 2006**

73 Titulaire(s) : SANOFI-SYNTHELABO  
174, avenue de France  
75013 PARIS (FR)

72 Inventeur(s) : 1-ALCADE Alain  
10, avenue Lamartine  
31100 TOULOUSE (FR)  
2- ANNE-ARCHARD Gilles (FR)  
3- GAVORY Corinne (FR)  
4- MONNIER Olivier (FR)

74 Mandataire : Cabinet CAZENAVE SARL  
B.P. 500 YAOUNDE (CM)

54 Titre : Forme polymorphe du rimonabant, son procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques en contenant.

57 Abrégé : La présente invention concerne un nouveau polymorphe cristalin du rimonabant, son mode de préparation et les compositions pharmaceutiques contenant ce nouveau polymorphe.

5 La présente invention concerne un nouveau polymorphe du N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-3-pyrazole-carboxamide et un procédé pour sa préparation. Plus particulièrement, l'invention se rapporte à la préparation de ce polymorphe appelé forme II, ainsi qu'aux compositions pharmaceutiques le contenant.

10 Le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthyl-3-pyrazole carboxamide dont la dénomination commune internationale est rimonabant est un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub>, décrit pour la première fois dans le brevet européen EP 0 656 354. Le procédé revendiqué dans ce brevet permet la préparation du rimonabant sous forme cristalline que l'on appellera forme I. Il a maintenant été trouvé que le rimonabant peut exister sous différentes formes cristallines polymorphes qui diffèrent les unes des autres par leur stabilité, par leurs propriétés

15 physiques, par leurs caractéristiques spectrales et par leur procédé de préparation.

Ainsi la présente invention a pour objet une nouvelle forme polymorphe du rimonabant, nommée forme II, elle concerne également des procédés de préparation du rimonabant sous sa forme polymorphe II, ainsi que les compositions pharmaceutiques contenant ladite forme II.

20 Le brevet européen EP 0 656 354 ne fait aucune référence à l'existence de formes polymorphiques spécifiques du rimonabant. Dans ce brevet il est décrit que le composé est isolé selon les techniques conventionnelles ; plus précisément, selon les modes de réalisations exemplifiés, le produit est obtenu après cristallisation dans l'éther isopropylique ou par refroidissement d'un milieu contenant le produit dans du méthylcyclohexane.

25

On a maintenant trouvé qu'en utilisant des conditions particulières de cristallisation, on obtient une nouvelle forme cristalline stable appelée forme II.

La forme cristalline II du rimonabant a été caractérisée et comparée à la forme cristalline I précédemment décrite.

30 Les spectres infra-rouges (I.R.) des 2 formes cristallines de rimonabant ont été enregistrés sur des spectrophotomètres Perkin Elmer System 2000 FT-IR, entre 400 cm<sup>-1</sup> et 4000 cm<sup>-1</sup>, avec une résolution de 4 cm<sup>-1</sup>, dans une pastille de bromure de potassium, le composé testé étant à la concentration de 0,5 % en masse.

35 Ces spectres, sont caractérisés par les bandes d'absorptions reportées dans les tableaux 1 et 2 suivants.

TABLEAU 1 : Spectre I.R., Forme I

$\lambda$ (cm-1)
3265.53
1667.78
901.57
761.61

TABLEAU 2 : Spectre I.R., Forme II

$\lambda$ (cm-1)	$\lambda$ (cm-1)
3311.30	1484.80
2787.23	986.57
1683.48	922.58
1526.55	781.02

Les spectres correspondants sont reproduits dans les figures 1 et 2.

On a enregistré les diffractogrammes de poudre des rayons X (RX) pour les formes cristallines I et II. Le profil de diffraction des rayons X de la poudre (angle de diffraction) a été établi avec un diffractomètre Siemens D500TT (thêta/thêta), type Bragg-Brentano ; source  $\text{CuK}\alpha_1$ ,  $\lambda = 1,5406\text{\AA}$  ; domaine de balayage  $2^\circ$  à  $40^\circ$  à  $1^\circ$  par minute en  $2\theta$  de Bragg.

Les raies caractéristiques des diffractogrammes des 2 composés sont reportées dans les tableaux suivants :

TABLEAU 3 : Rayons X sur poudre, Forme I

Pic	Angle
Angstrom	2-Theta°
d=9,65570	9,151
d=7,58833	11,652
d=7,17682	12,323
d=5,51204	16,067
d=5,38190	16,458
d=5,25349	16,863
d=4,82130	18,387
d=4,56563	19,426
d=4,28517	20,712

TABLEAU 3 : Rayons X sur poudre, Forme I (suite)

Pic	Angle
Angstrom	2-Theta°
d=4,16860	21,297
d=3,87660	22,922
d=3,27222	27,231

TABLEAU 4 : Rayon X sur poudre, Forme II

Pic	Angle
Angstrom	2-Theta°
d=17,41664	5,070
d=8,70963	10,148
d=8,19062	10,793
d=5,82785	15,191
d=4,63425	19,136
d=3,49212	25,486

Les diffractogrammes correspondants sont reproduits dans les figures 3 et 4. Le rimonabant forme cristalline II est également caractérisé par sa structure cristalline pour laquelle les paramètres de maille ont été déterminés par diffraction des rayons X sur monocristal.

TABLEAU 5 : Paramètre de maille, Forme II

Formule moléculaire	C13 N4 O C22 H21
Poids moléculaire	463.78
Structure de la maille	monoclinique
Groupe d'espace	P 21/c
Éléments de symétrie	'x, y, z'
	'-x, y+1/2, -z+1/2'
	'-x, -y, -z'
	'x, -y-1/2, z-1/2'
Paramètre de maille a	17.4670(7)Å
Paramètre de maille b	9.2820(9)Å
Paramètre de maille c	13.9450(14)Å
Paramètre de maille $\alpha$	90.00°

TABLEAU 5 : Paramètre de maille, Forme II (suite)

Paramètre de maille $\beta$	91.994(5)°
Paramètre de maille $\gamma$	90.00°
Volume de maille	2259.5(3)Å <sup>3</sup>
Nombre de molécules par maille : Z	4

A partir du monocristal de rimonabant forme II, on a obtenu un diffractogramme de poudre simulé (diffractogramme théorique) que l'on a comparé à celui obtenu expérimentalement. La figure 5 montre la comparaison des diffractogrammes obtenus.

La très grande similitude observée indique que la structure contenue dans la poudre correspond à celle déterminée dans le monocristal et que cette structure est unique, c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'autre forme polymorphe mélangée à la forme II du rimonabant.

L'analyse enthalpique différentielle des 2 formes cristallines a été réalisée dans les mêmes conditions sur un appareil d'analyse enthalpique différentielle MDSC 2920, commercialisé par TA Instruments SARL (PARIS) ; on opère sous atmosphère d'azote, la température initiale est de 30°C, elle augmente à une vitesse de 10°C/minute.

Pour chaque composé, on mesure le pic de fusion et la différence d'enthalpie de la substance ( $\Delta H$ ) avant et après la fusion, en Joule par gramme de matière.

La forme I présente un pic de fusion à  $156 \pm 2^\circ\text{C}$  avec  $\Delta H = 65 \pm 2 \text{ J/g}$ .

La forme II présente un pic de fusion à  $157 \pm 2^\circ\text{C}$  avec  $\Delta H = 66 \pm 2 \text{ J/g}$ .

Ainsi la présente invention est relative au polymorphe cristallin du rimonabant (forme II) caractérisé par les bandes d'absorption du spectre infra rouge telles que décrites dans le tableau 2.

Ce polymorphe est également caractérisé par les raies caractéristiques du diffractogramme de rayons X sur poudre telles que décrites dans le tableau 4.

De plus, ce polymorphe cristallin est caractérisé par un pic de fusion à  $157 \pm 2^\circ\text{C}$  avec  $\Delta H = 66 \pm 2 \text{ J/g}$ .

On a également mesuré la solubilité des 2 formes cristallines du rimonabant dans le même solvant. La méthode utilisée est décrite dans Measurement of Solubility in J.W. Mullin. Crystallization : 3 édition., Ipswich (GB) : Butterworth - Heinemann, 1993, p. 105.

Les mesures ont été effectuées pour chacune des formes cristallines, en solution dans le méthylcyclohexane à des températures variant de 10°C à 70°C. A l'équilibre, pour chaque température, la forme cristalline non dissoute est caractérisée par

spectrographie infrarouge en particulier par ses bandes principales. Les 2 essais effectués avec chacune des formes cristallines sont rapportés dans le tableau ci-après :

TABLEAU 6 : Solubilité

Température °C	Concentration en g/l	
	Forme I	Forme II
10,00	4,86	4,50
20,00	6,92	6,60
30,00	9,30	9,20
40,00	13,70	12,60
50,00	20,40	19,00
60,00	31,20	29,20
70,00	52,40	42,00

On constate que le rimonabant forme II est moins soluble à toutes les températures comprises entre 10°C et 70°C, ceci montre que le rimonabant forme II est thermodynamiquement plus stable que le rimonabant forme I.

Selon la présente invention, le procédé pour l'obtention de la forme cristalline II du rimonabant est caractérisé en ce que :

a) on dissout à chaud le rimonabant dans un solvant choisi parmi :

- le méthylcyclohexane pur ou contenant 1 à 10 % d'eau en volume,
- l'acétonitrile
- la 4-méthyl-2-pentanone,
- l'acétone,

ou un mélange de ces solvants ;

b) le cas échéant, on refroidit le milieu jusqu'à une température comprise entre 5°C et 25°C,

c) on filtre les cristaux formés à une température comprise entre 5°C et 25°C.

Selon un mode opératoire particulier, objet de la présente invention, à la fin de l'étape a), onensemence le milieu avec du rimonabant ayant la forme cristalline II.

Le rimonabant que l'on dissout à l'étape a) est le rimonabant sous forme cristalline I tel qu'obtenu selon le brevet EP 0 656 354 ou le rimonabant forme II ou un mélange des deux formes. On peut également préparer le rimonabant sous forme cristalline I directement à partir de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique, selon le procédé décrit dans EP 0 656 354 : l'acide est transformé en son chlorure d'acide par action du chlorure de thionyle, puis on fait agir la 1-aminopipéridine en présence de triéthylamine.

La présente invention présente plusieurs modes de réalisation particuliers.

Un procédé particulier est caractérisé en ce que :

5 a) on dissout le rimonabant à la concentration de 150 à 220 g/l, en chauffant à la température de reflux d'un solvant constitué de méthylcyclohexane contenant 1 à 10 % d'eau, puis, soit on effectue les étapes b), c) et d) ci-après, soit on effectue directement les étapes c) et d) ;

b) on refroidit le milieu à une température comprise entre 40°C et 50°C, puis on réchauffe le milieu à une température comprise entre 60°C et 75°C et on maintient pendant 2 heures ;

10 c) on abaisse la température avec une rampe de refroidissement de -15°C à -20°C par heure jusqu'à une température comprise entre 5°C et 20°C ;

d) on filtre les cristaux formés à une température comprise entre 5°C et 20°C.

Préférentiellement, ce procédé est caractérisé en ce que :

15 - à l'étape a) on dissout le composé à la concentration de 200 g/l dans un solvant constitué de méthylcyclohexane contenant 1 à 5 % d'eau, en chauffant à la température de reflux du solvant ;

- à l'étape b) on refroidit le milieu à 45°C en 30 minutes ; puis on réchauffe le milieu à 70°C  $\pm$  2°C et on maintient la température pendant 2 heures ;

20 - à l'étape c) on abaisse la température avec une rampe de -15°C à -20°C par heure jusqu'à une température comprise entre 15°C et 20°C.

Selon une variante du procédé selon l'invention :

a) on dissout le rimonabant à la concentration de 50 à 250 g/l dans un solvant constitué de méthylcyclohexane pur ou contenant 1 à 10 % d'eau ;

25 b) on refroidit le milieu à une température comprise entre 65°C et 75°C et on laisse 2 heures à cette température ;

c) onensemence le milieu par ajout de 1 % à 5 % en poids de rimonabant, forme cristalline II ;

d) on abaisse la température avec une rampe de refroidissement de -15°C à -20°C par heure jusqu'à une température comprise entre 10°C et 20°C ;

30 e) on filtre les cristaux formés à une température comprise entre 10°C et 20°C.

De façon préférentielle, ce procédé est caractérisé en ce que :

- à l'étape a) le rimonabant est à la concentration de 120 à 150 g/l ;

- à l'étape b), on refroidit à 70°C ;

35 - à l'étape c), on amorce la cristallisation avec 2 % en poids du rimonabant sous forme cristalline II.

Selon un autre mode de préparation :

a) on dissout le rimonabant à la concentration de 200 à 250 g/l en chauffant à la température du solvant constitué soit de méthylcyclohexane, soit de méthylisobutylcétone, soit d'acétone, soit du mélange de ces solvants ;

5 b) on abaisse la température avec une rampe de refroidissement de  $-10^{\circ}\text{C}$  à  $-20^{\circ}\text{C}$  par heure jusqu'au commencement de la nucléation, éventuellement on maintient à la température de nucléation pendant 1 heure ;

c) on abaisse à nouveau la température avec une rampe de refroidissement de  $-10^{\circ}\text{C}$  à  $-20^{\circ}\text{C}$  par heure jusqu'à une température comprise entre  $10^{\circ}\text{C}$  et  $20^{\circ}\text{C}$  ;

d) on filtre les cristaux à une température comprise entre  $10^{\circ}\text{C}$  et  $20^{\circ}\text{C}$ .

10 Un autre mode de réalisation du procédé selon l'invention est caractérisé en ce que :

a) on dissout le rimonabant à la concentration 120 à 250 g/l en chauffant à la température de reflux du solvant qui est le méthylcyclohexane ;

b) on refroidit à une température comprise entre  $80^{\circ}\text{C}$  et  $90^{\circ}\text{C}$  ;

15 c) onensemence le milieu par ajout de 1 % à 5 % en poids de rimonabant sous forme cristalline II en suspension dans du méthylcyclohexane et on maintient la température pendant une heure entre  $80^{\circ}\text{C}$  et  $90^{\circ}\text{C}$  ;

d) on abaisse la température avec une rampe de refroidissement de  $-15^{\circ}\text{C}$  à  $-20^{\circ}\text{C}$  par heure jusqu'à une température comprise entre  $10^{\circ}\text{C}$  et  $20^{\circ}\text{C}$  ;

20 e) on filtre les cristaux formés à une température comprise entre  $10^{\circ}\text{C}$  et  $20^{\circ}\text{C}$ .

De façon préférentielle, ce procédé est caractérisé en ce que :

- à l'étape a), on dissout le rimonabant à la concentration 200 g/l dans le solvant ;

- à l'étape b), on refroidit à  $85^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  ;

25 - à l'étape c) onensemence par 2 % en poids de rimonabant forme II, puis on maintient la température du milieu pendant une heure à  $85^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ .

Un autre procédé d'obtention particulier selon l'invention est caractérisé en ce que :

a) on dissout le rimonabant à température ambiante dans l'acétonitrile, jusqu'à saturation ;

b) on laisse évaporer à température ambiante ;

30 c) on recueille les cristaux formés.

Selon un autre mode de réalisation, on peut utiliser un solvant peu polaire tel que le méthylcyclohexane pur et obtenir le rimonabant sous forme II en utilisant une amorce de rimonabant forme II pour la cristallisation.

Ce procédé de préparation du composé selon l'invention est caractérisé en ce que :

35 a) on chauffe le rimonabant à la concentration de 150 g/l à 300 g/l dans le méthylcyclohexane, à une température comprise entre  $85^{\circ}\text{C}$  et  $95^{\circ}\text{C}$  ;

b) onensemence le milieu avec 1 % à 5 % en poids de rimonabant sous forme cristalline II et on maintient la température entre 85°C et 95°C pendant plusieurs heures jusqu'à disparition de la forme I ;

5 c) on abaisse la température avec une rampe de refroidissement de -10°C à -20°C par heure jusqu'à une température de 10°C à 20°C ;

d) on filtre les cristaux formés à une température comprise entre 10°C et 20°C.

10 Selon un mode de réalisation particulier, à l'étape a) on prépare le rimonabant à la concentration de 150g/l à 300g/l dans le méthylcyclohexane par traitement du chlorure de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique, par la 1-aminopipéridine dans un mélange de méthylcyclohexane et de tétrahydrofurane en présence de triéthylamine.

15 La forme cristalline II du rimonabant présente une stabilité supérieure à celle de la forme I précédemment décrite. De plus, la forme cristalline II du rimonabant peut être obtenue de manière univoque grâce au procédé de l'invention, ceci constitue un avantage pour la fabrication industrielle de la forme cristalline II du rimonabant.

Ainsi la forme cristalline II du rimonabant est particulièrement adaptée à la fabrication de compositions pharmaceutiques utiles pour le traitement de toutes les maladies dans lesquelles un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub> est indiqué.

20 Selon un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif le rimonabant sous forme cristalline II.

25 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique ou locale, le principe actif, seul ou en association avec un autre principe actif, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprenant les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les pilules, les poudres, les granules et les solutions ou

30 suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les implants, les formes d'administration locale, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire.

35 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, le principe actif ou les principes actifs sont généralement formulés en unités de dosage. L'unité de dosage contient 0,5 à 300 mg, avantageusement de 5 à 60 mg, de préférence de 5 à

40 mg par unité de dosage, pour les administrations quotidiennes, une ou plusieurs fois par jour.

5 Bien que ces dosages soient des exemples de situations moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

10 Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés ou de gélules, on ajoute aux principes actifs, micronisés ou non, un mélange d'excipients pharmaceutiques qui peut être composé de diluants comme par exemple le lactose, le mannitol, la cellulose microcristalline, l'amidon, le phosphate dicalcique, de liants comme par exemple la polyvinylpyrrolidone, l'hydroxypropylméthylcellulose, des agents délitants comme la polyvinylpyrrolidone réticulée, la carboxyméthylcellulose réticulée, la croscarmellose de sodium, des agents d'écoulement comme la silice, le talc, des lubrifiants comme le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le tribéhénate de glycérol, le stéarylfumarate de sodium.

15 Des agents mouillants ou tensioactifs tels que le laurylsulfate de sodium, le polysorbate 80, le poloxamer 188 peuvent être ajoutés à la formulation.

20 Les comprimés peuvent être réalisés par différentes techniques, compression directe, granulation sèche, granulation humide, fusion à chaud (hot-melt).

Les comprimés peuvent être nus ou dragéifiés (par du saccharose par exemple) ou enrobés avec divers polymères ou autres matières appropriés.

25 Les comprimés peuvent avoir une libération flash, retardée ou prolongée en réalisant des matrices polymériques ou en utilisant des polymères spécifiques au niveau du pelliculage.

Les gélules peuvent être molles ou dures, pelliculées ou non de manière à avoir une activité flash, prolongée ou retardée (par exemple par une forme entérique). Elles peuvent contenir non seulement une formulation solide formulée comme précédemment pour les comprimés mais aussi des liquides ou des semi-solides.

30 Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir peut contenir le principe actif ou les principes actifs conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

35 Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif ou les principes actifs en mélange avec des agents de dispersion ou des agents

mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone ou polyvidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, intranasale ou intraoculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents solubilisants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

Ainsi, pour préparer une solution aqueuse injectable par voie intraveineuse on peut utiliser un cosolvant, par exemple un alcool tel que l'éthanol ou un glycol tel que le polyéthylèneglycol ou le propylèneglycol, et un tensioactif hydrophile tel que le polysorbate 80 ou le poloxamer 188. Pour préparer une solution huileuse injectable par voie intramusculaire, on peut solubiliser le principe actif par un triglycéride ou un ester de glycérol.

Pour l'administration locale on peut utiliser des crèmes, des pommades, des gels, des collyres, des sprays.

Pour l'administration transdermique, on peut utiliser des patches sous forme multilaminée ou à réservoir dans lequel le principe actif est en solution alcoolique.

Pour une administration par inhalation on utilise un aérosol contenant par exemple du trioléate de sorbitane ou de l'acide oléique ainsi que du trichlorofluorométhane, du dichlorofluorométhane, du dichlorotétrafluoroéthane, des substituts des fréons ou tout autre gaz propulseur biologiquement compatible ; on peut également utiliser un système contenant le principe actif seul ou associé à un excipient, sous forme de poudre.

Le principe actif ou les principes actifs peuvent être également présentés sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple  $\alpha$ -,  $\beta$ - ou  $\gamma$ -cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine ou méthyl- $\beta$ -cyclodextrine.

Le principe actif ou les principes actifs peuvent être formulés également sous forme de microcapsules ou microsphères, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Parmi les formes à libération prolongée utiles dans le cas de traitements chroniques, on peut utiliser des implants. Ceux-ci peuvent être préparés sous forme de suspension huileuse ou sous forme de suspension de microsphères dans un milieu isotonique.

De façon préférentielle, le rimonabant sous forme cristalline II est administré par voie orale, en une prise unique par jour.

Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne aussi une méthode qui consiste à administrer une quantité thérapeutiquement efficace du rimonabant sous forme cristalline II.

EXEMPLE 1 : obtention de la forme II sans amorce dans le méthylcyclohexane à 1,64% d'eau.

On solubilise à température ambiante 40 g de N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide dans 80 ml de tétrahydrofurane et 240 ml de méthylcyclohexane. On entraîne le tétrahydrofurane par distillation à pression atmosphérique. On interrompt alors le chauffage et lorsque la température est de  $80^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ , on additionne 4 ml d'eau désionisée. Après refroidissement à  $45^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$  et maintien pendant au moins 30 minutes, le produit cristallise. On porte alors de nouveau le milieu hétérogène à  $70^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  pour une durée d'au moins 2 heures. On termine la cristallisation de la forme II en refroidissant à  $20^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ . On filtre les cristaux formés, lave au méthylcyclohexane et sèche sous vide à  $75^{\circ}\text{C}$ .

Dans cet essai, on a obtenu 38 g de forme II du rimonabant.

EXEMPLE 2 : obtention de la forme II dans le méthylcyclohexane à 1,42 % d'eau avec 2 % d'amorce de la forme II.

A 50 g de N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrrazole-3-carboxamide, on ajoute 350 ml de méthylcyclohexane et 5 ml d'eau désionisée. On porte le milieu réactionnel jusqu'au reflux puis on interrompt le chauffage. A  $70^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ , on amorce la cristallisation par addition de 1 gramme de substance de forme II. On agite ainsi 2 heures à  $70^{\circ}\text{C}$  puis refroidit à  $20^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ . On filtre les cristaux formés, lave au méthylcyclohexane et sèche sous vide à  $75^{\circ}\text{C}$ .

Dans cet essai, on a obtenu 47,6 g de forme II du rimonabant.

EXEMPLE 3 : obtention de la forme II dans la 4-méthyl-2-pentanone pure.

A 10 g de N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrrazole-3-carboxamide, on ajoute 50 ml de 4-méthyl-2-pentanone.

On chauffe le milieu réactionnel jusqu'au reflux afin d'obtenir l'homogénéisation puis on refroidit à  $20^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ . Le produit attendu cristallise. On filtre les cristaux formés, lave avec le volume minimum nécessaire de 4-méthyl-2-pentanone et sèche sous vide à  $60^{\circ}\text{C}$ .

Dans cet essai, on a obtenu 4 g de forme II du rimonabant.

EXEMPLE 4 : obtention de la forme II dans un mélange 20 % 4-méthyl-2-pentanone et 80 % méthylcyclohexane

A 10 g de N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, on ajoute 10 ml de 4-méthyl-2-pentanone et 40 ml de méthylcyclohexane.

5 On porte le milieu réactionnel jusqu'au reflux afin d'obtenir l'homogénéisation. On interrompt le chauffage et observe alors vers 40°C la cristallisation du produit attendu puis laisse agiter à 20°C ± 3°C. On filtre les cristaux formés, essore et sèche sous vide à 60°C.

Dans cet essai, on a obtenu 7,9 grammes de forme II du rimonabant.

10 EXEMPLE 5 : obtention de la forme II dans un mélange 60 % 4-méthyl-2-pentanone et 40 % de méthylcyclohexane

A 10 g de N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, on ajoute 30 ml de 4-méthyl-2-pentanone et 20 ml de méthylcyclohexane.

15 On porte le milieu réactionnel jusqu'au reflux, on obtient ainsi l'homogénéisation du milieu. On interrompt alors le chauffage puis refroidit à 20°C ± 3°C. Le produit attendu cristallise. On filtre les cristaux formés, essore puis sèche sous vide à 60°C.

Dans cet essai, on a obtenu 4,8 g de forme II du rimonabant.

20 EXEMPLE 6 : obtention de la forme II dans un mélange 80 % 4-méthyl-2-pentanone et 20 % méthylcyclohexane.

20 A 10 g de N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, on ajoute 40 ml de méthyl-4-pentanone et 10 ml de méthylcyclohexane.

25 On obtient l'homogénéisation du milieu réactionnel au reflux du solvant. On interrompt alors le chauffage et laisse revenir le milieu à 20°C ± 3°C. Le produit attendu cristallise. On filtre les cristaux formés, essore puis sèche sous vide à 60°C.

Dans cet essai, on a obtenu 4 g de forme II du rimonabant.

30 EXEMPLE 7 : obtention de la forme II avec 2 % d'amorce de la forme II à partir de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique, dans le méthylcyclohexane.

30 Sous atmosphère d'azote, à une suspension de 190,80 g d'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique dans 940 ml de méthylcyclohexane, on ajoute après chauffage à 83°C ± 3°C une solution de 72,2 g de chlorure de thionyle dans 60 ml de méthylcyclohexane.

35 On agite 2 heures à 83°C ± 3°C puis on élève la température du milieu réactionnel en 1 heure jusqu'au reflux du méthylcyclohexane tout en éliminant l'excès du chlorure

de thionyle par distillation. On refroidit le milieu réactionnel à température ambiante et additionne une solution de 7 ml de triéthylamine dans 382 ml de tétrahydrofurane.

5 La solution obtenue est ajoutée en 15 minutes à  $12^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$  à un milieu composé de 50,08 g de triéthylamine, 55,10 g de 1-aminopipéridine et de 460 ml de méthylcyclohexane. On laisse remonter la température à  $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  puis on lave successivement la phase organique à  $70^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$  par de l'eau désionisée et de l'acide acétique à 4 % dans l'eau. On termine les lavages de la phase organique à  $70^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$  par une solution de NaOH à 1,5 % puis par de l'eau désionisée et on entraîne le tétrahydrofurane et l'eau par distillation azéotropique à pression atmosphérique. On interrompt alors le chauffage et lorsque la température est de  $85^{\circ}\text{C}$ , on amorce la cristallisation du produit attendu par ajout de 4 g de substance de forme II. On agite ainsi 1 heure à  $85^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$  puis refroidit à  $10^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$  en 5 heures et maintient 2 heures à  $10^{\circ}\text{C}$ . On filtre les cristaux formés, lave au méthylcyclohexane, et sèche sous vide à  $60^{\circ}\text{C}$ .

15 Dans cet essai, on a obtenu 217 g de forme II du rimonabant.

20

25

30

35

## REVENDEICATIONS

1. Polymorphe cristallin de rimonabant (forme II) caractérisé par les bandes d'absorption du spectre infra rouge décrites ci-après :

$\lambda$ (cm-1)	$\lambda$ (cm-1)
3311.30	1484.80
2787.23	986.57
1683.48	922.58
1526.55	781.02

2. Polymorphe cristallin du rimonabant caractérisé par les raies du diffractogramme de rayons X sur poudre décrites ci-après :

Pic	Angle
Angstrom	2-Theta°
d=17,41664	5,070
d=8,70963	10,148
d=8,19062	10,793
d=5,82785	15,191
d=4,63425	19,136
d=3,49212	25,486

3. Polymorphe cristallin du rimonabant caractérisé par un pic de fusion à  $157 \pm 2^\circ\text{C}$  avec  $\Delta H = 66 \pm 2 \text{ J/g}$ ,
4. Procédé de préparation du composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que :
- on dissout à chaud le rimonabant dans un solvant choisi parmi :
    - le méthylcyclohexane pur ou contenant 1 à 10 % d'eau en volume,
    - l'acétonitrile
    - la 4-méthyl-2-pentanone,
    - l'acétone,
 ou un mélange de ces solvants ;
  - le cas échéant, on refroidit le milieu jusqu'à une température comprise entre  $5^\circ\text{C}$  et  $25^\circ\text{C}$ ,
  - on filtre les cristaux formés à une température comprise entre  $5^\circ\text{C}$  et  $25^\circ\text{C}$ .
5. Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que, après l'étape a), on ensemence le milieu avec du rimonabant, forme cristalline II.
6. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que :

a) on dissout le rimonabant à la concentration de 150 à 220 g/l, en chauffant à la température de reflux d'un solvant constitué de méthylcyclohexane contenant 1 à 10 % d'eau, puis, soit on effectue les étapes b), c) et d) ci-après, soit on effectue directement les étapes c) et d) ;

5 b) on refroidit le milieu à une température comprise entre 40°C et 50°C, puis on réchauffe le milieu à une température comprise entre 60°C et 75°C et on maintient pendant 2 heures ;

c) on abaisse la température avec une rampe de refroidissement de -15°C à -20°C par heure jusqu'à une température comprise entre 5°C et 20°C ;

10 d) on filtre les cristaux formés à une température comprise entre 5°C et 20°C.

7. Procédé selon la revendication 6 caractérisé en ce que :

- à l'étape a) on dissout le composé à la concentration de 200 g/l dans un solvant constitué de méthylcyclohexane contenant 1 à 5 % d'eau, en chauffant à la température de reflux du solvant ;

15 - à l'étape b) on refroidit le milieu à 45°C en 30 minutes ; puis on réchauffe le milieu à 70°C  $\pm$  2°C et on maintient la température pendant 2 heures ;

- à l'étape c) on abaisse la température avec une rampe de -15°C à -20°C par heure jusqu'à une température comprise entre 15°C et 20°C.

8. Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que :

20 a) on dissout le rimonabant à la concentration de 50 à 250 g/l dans un solvant constitué de méthylcyclohexane pur ou contenant 1 à 10 % d'eau ;

b) on refroidit le milieu à une température comprise entre 65°C et 75°C et on laisse 2 heures à cette température ;

25 c) on ensemence le milieu par ajout de 1 % à 5 % en poids de rimonabant, forme cristalline II ;

d) on abaisse la température avec une rampe de refroidissement de -15°C à -20°C par heure jusqu'à une température comprise entre 10°C et 20°C ;

e) on filtre les cristaux formés à une température comprise entre 10°C et 20°C.

9. Procédé selon la revendication 8 caractérisé en ce que :

30 - à l'étape a) le rimonabant est à la concentration de 120 à 150 g/l ;

- à l'étape b), on refroidit à 70°C ;

- à l'étape c), on amorce la cristallisation avec 2 % en poids du rimonabant sous forme cristalline II.

10. Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que :

- a) on dissout le rimonabant à la concentration de 200 à 250 g/l en chauffant à la température du solvant constitué soit de méthylcyclohexane, soit de méthylisobutylcétone, soit d'acétone, soit du mélange de ces solvants ;
- 5 b) on abaisse la température avec une rampe de refroidissement de  $-10^{\circ}\text{C}$  à  $-20^{\circ}\text{C}$  par heure jusqu'au commencement de la nucléation, éventuellement on maintient à la température de nucléation pendant 1 heure ;
- c) on abaisse à nouveau la température avec une rampe de refroidissement de  $-10^{\circ}\text{C}$  à  $-20^{\circ}\text{C}$  par heure jusqu'à une température comprise entre  $10^{\circ}\text{C}$  et  $20^{\circ}\text{C}$  ;
- d) on filtre les cristaux à une température comprise entre  $10^{\circ}\text{C}$  et  $20^{\circ}\text{C}$ .
- 10 11. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que :
- a) on dissout le rimonabant à la concentration 120 à 250 g/l en chauffant à la température de reflux du solvant qui est le méthylcyclohexane ;
- b) on refroidit à une température comprise entre  $80^{\circ}\text{C}$  et  $90^{\circ}\text{C}$  ;
- 15 c) onensemence le milieu par ajout de 1 % à 5 % en poids de rimonabant sous forme cristalline II en suspension dans du méthylcyclohexane et on maintient la température pendant une heure entre  $80^{\circ}\text{C}$  et  $90^{\circ}\text{C}$  ;
- d) on abaisse la température avec une rampe de refroidissement de  $-15^{\circ}\text{C}$  à  $-20^{\circ}\text{C}$  par heure jusqu'à une température comprise entre  $10^{\circ}\text{C}$  et  $20^{\circ}\text{C}$  ;
- e) on filtre les cristaux formés à une température comprise entre  $10^{\circ}\text{C}$  et  $20^{\circ}\text{C}$ .
- 20 12. Procédé selon la revendication 11 caractérisé en ce que :
- à l'étape a), on dissout le rimonabant à la concentration 200 g/l dans le solvant ;
- à l'étape b), on refroidit à  $85^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  ;
- à l'étape c) onensemence par 2 % en poids de rimonabant forme II, puis on maintient la température du milieu pendant une heure à  $85^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ .
- 25 13. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que :
- a) on dissout le rimonabant à température ambiante dans l'acétonitrile, jusqu'à saturation ;
- b) on laisse évaporer à température ambiante ;
- c) on recueille les cristaux formés.
- 30 14. Procédé de préparation du composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que :
- a) on chauffe le rimonabant à la concentration de 150 g/l à 300 g/l dans le méthylcyclohexane, à une température comprise entre  $85^{\circ}\text{C}$  et  $95^{\circ}\text{C}$  ;
- b) onensemence le milieu avec 1 % à 5 % en poids de rimonabant sous forme cristalline II et on maintient la température entre  $85^{\circ}\text{C}$  et  $95^{\circ}\text{C}$  pendant plusieurs heures jusqu'à disparition de la forme I ;
- 35

c) on abaisse la température avec une rampe de refroidissement de  $-15^{\circ}\text{C}$  à  $-20^{\circ}\text{C}$  par heure jusqu'à une température comprise entre  $10^{\circ}\text{C}$  et  $20^{\circ}\text{C}$  ;

d) on filtre les cristaux formés à une température comprise entre  $10^{\circ}\text{C}$  et  $20^{\circ}\text{C}$ .

5 15. Procédé selon la revendication 14 caractérisé en ce qu'à l'étape a) on prépare le rimonabant à la concentration de 150g/l à 300g/l dans le méthylcyclohexane par traitement du chlorure de l'acide 5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxylique dans le méthylcyclohexane par la 1-aminopipéridine dans un mélange de méthylcyclohexane et de tétrahydrofurane en présence de triéthylamine.

10 16. Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif, le polymorphe cristallin de rimonabant (forme II) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 en association avec au moins un excipient pharmaceutique.

15 17. Médicament caractérisé en ce qu'il est constitué d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.

15

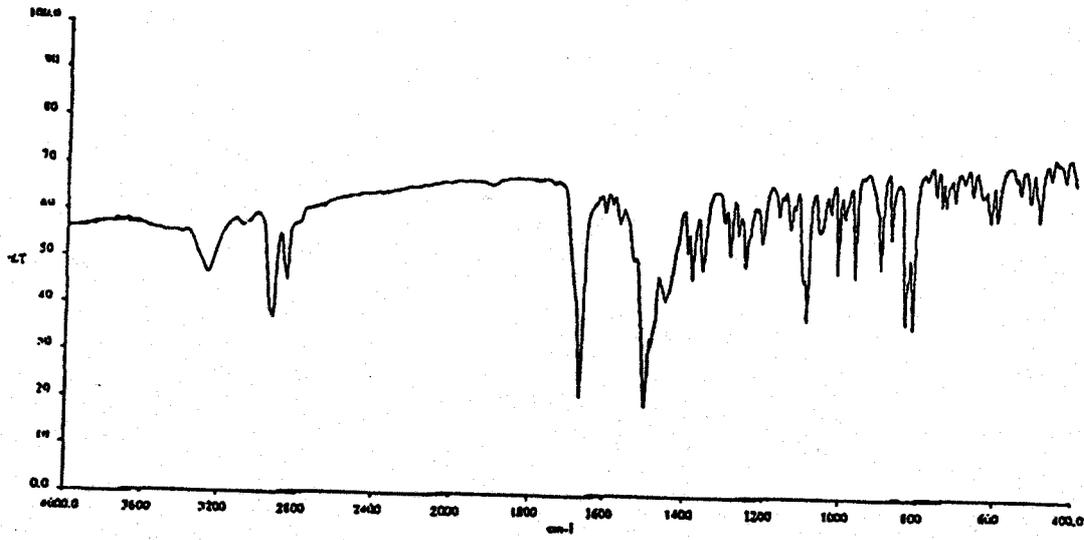
20

25

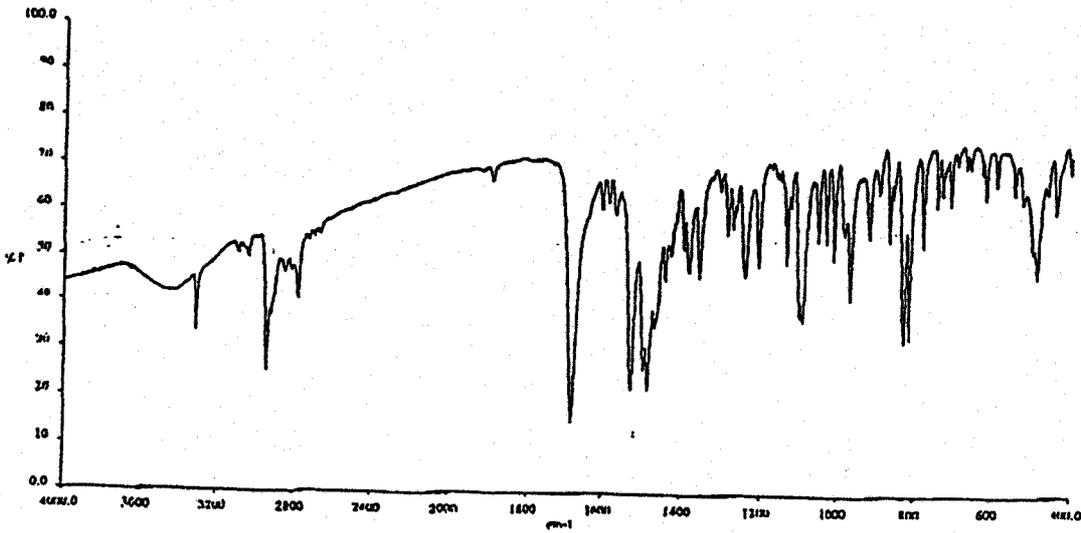
30

35

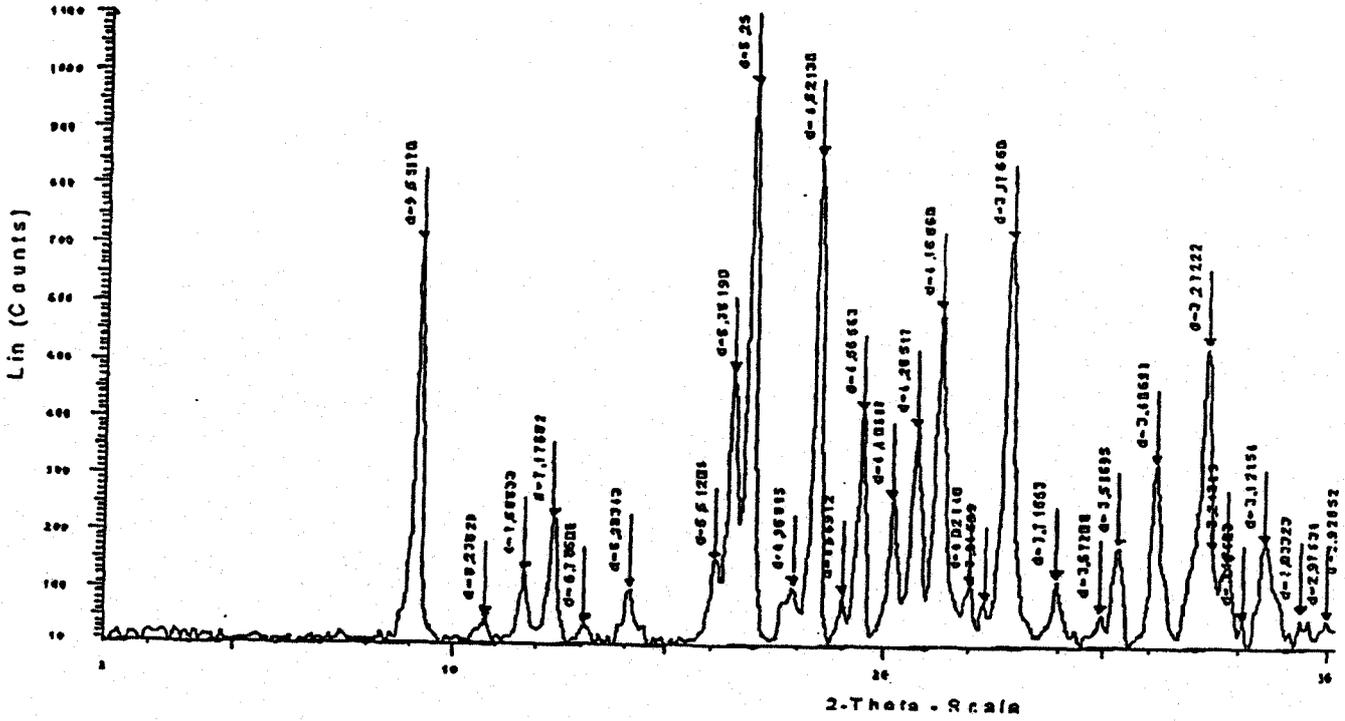
**FIG. 1 : Spectre Infra Rouge**



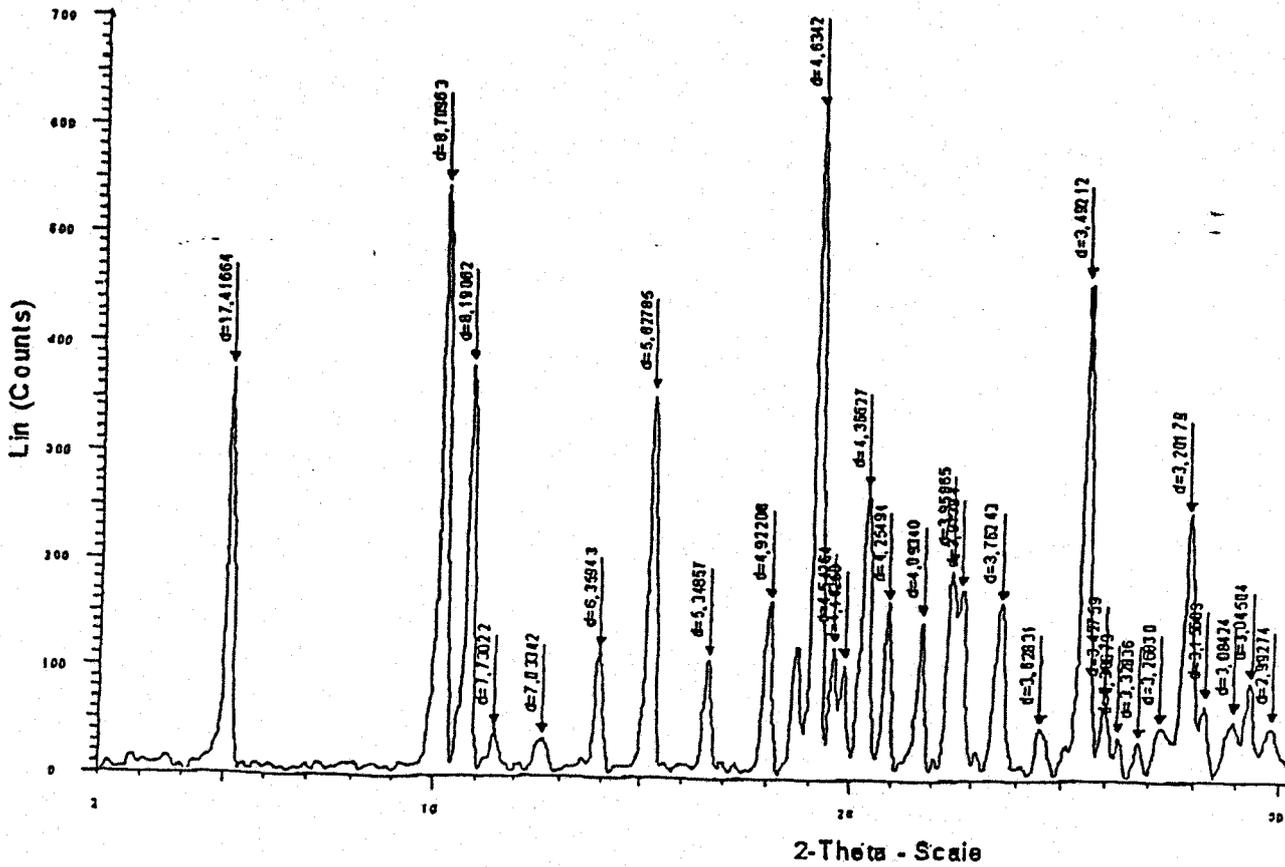
**FIG. 2 : Spectre Infra Rouge**

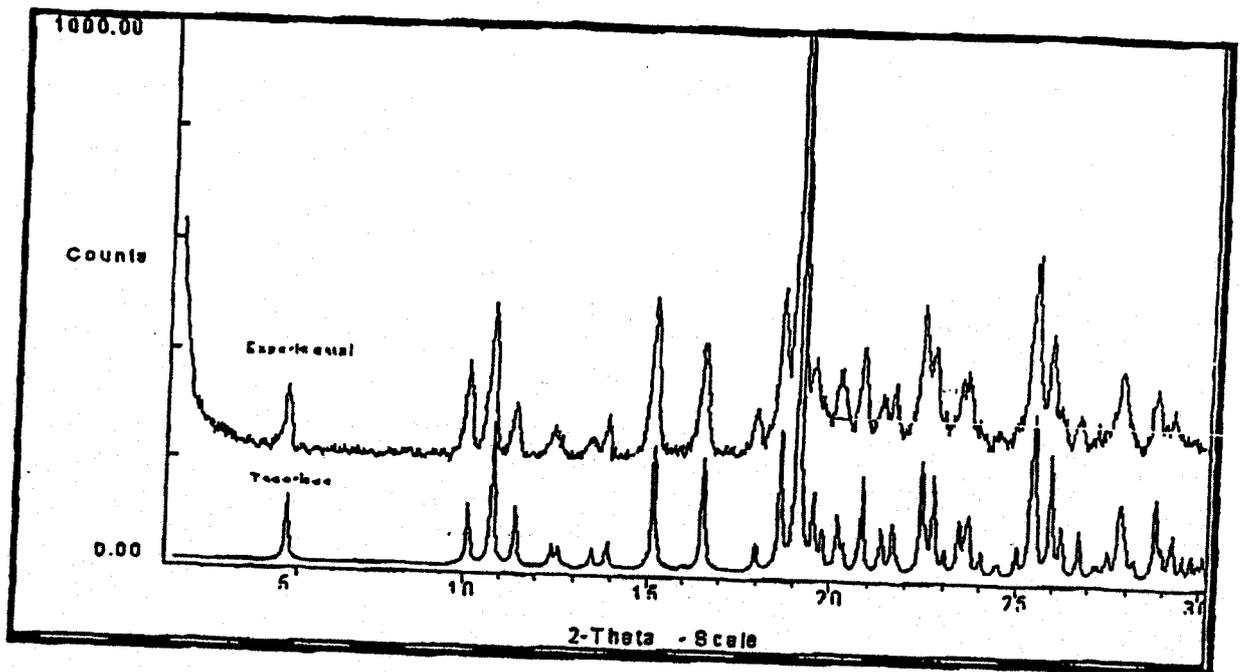


**FIG. 3 : Diffraction de rayons X sur poudre : Forme I**



**FIG. 4 : Diffraction de rayons X sur poudre : Forme II**



**FIG. 5**

Comparaison entre le diffractogramme de rayons X sur poudre théorique  
(simulé à partir du monocristal) et celui obtenu expérimentalement  
(Expérimental en haut / théorique en bas)