

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 30312 B1

(51) Cl. internationale :
C07D 213/14; A61K 31/415

(43) Date de publication :
01.04.2009

(21) N° Dépôt :
31195

(22) Date de Dépôt :
26.08.2008

(30) Données de Priorité :
08.02.2006 FR 0601253

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/FR2007/000201 05.02.2007

(71) Demandeur(s) :
SANOFI- AVENTIS, 174, AVENUE DE FRANCE 75013 PARIS (FR)

(72) Inventeur(s) :
MONNIER, Olivier ; COQUEREL, Gérard ; FOURS, Baptiste ; DUPLAA, Hélène ; OCHSENBEIN, Philippe

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)

(54) Titre : **LE MONOHYDRATE DE RIMONABANT, SON PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES EN CONTENANT**

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet le monohydrate de rimonabant, son procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques en contenant.

Abrégé

La présente invention a pour objet le monohydrate de rimonabant, son procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques en contenant.

2

LE MONOHYDRATE DE RIMONABANT, SON PROCÉDE DE PRÉPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES EN CONTENANT.

5 La présente invention a pour objet le monohydrate de rimonabant, son procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques en contenant.

Le rimonabant est la dénomination commune internationale du N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide.

Ce composé, ses sels et ses solvats sont décrits dans le brevet européen 656354.

10 Une forme cristalline polymorphe du rimonabant appelée forme II est décrite dans la demande internationale WO2003 / 040105.

On a maintenant trouvé un solvat particulier : le monohydrate de rimonabant qui présente des propriétés avantageuses.

15 Par monohydrate de rimonabant, on entend le composé chimique constitué d'une molécule de rimonabant et d'une molécule d'eau.

Le monohydrate de rimonabant existe préférentiellement sous forme cristallisée. La présente invention est relative au monohydrate de rimonabant, et plus particulièrement à une forme cristalline du monohydrate de rimonabant.

20 Le fait d'obtenir un solvat du rimonabant avec une molécule d'eau est particulièrement avantageux car le monohydrate de rimonabant constitue un principe actif administrable à l'homme.

La forme cristalline du monohydrate de rimonabant constitue une poudre dont les caractéristiques sont améliorées par rapport aux poudres constituées soit par la forme cristalline I du rimonabant, soit par la forme cristalline II du rimonabant.

25 Ainsi, lors de l'isolement des cristaux de monohydrate de rimonabant par filtration à partir de la solution dans laquelle ils se sont formés, on observe de façon surprenante, une meilleure filtrabilité que lorsqu'il s'agit de filtrer des cristaux de forme I ou des cristaux de forme II du rimonabant. L'amélioration de la filtrabilité permet de raccourcir l'étape de filtration et entraîne une amélioration significative de la texture du gâteau de filtration qui se caractérise par une humidité faible de la poudre avant séchage et un faible taux de solvant résiduel avant séchage. La poudre résultante après séchage présente des propriétés physiques améliorées notamment en terme de coulabilité et donc de manipulabilité.

30 L'amélioration de la filtrabilité est mesurée par l'étude des caractéristiques du gâteau de filtration : pour le monohydrate de rimonabant sous forme cristalline, on

35

observe que celui-ci présente une résistance spécifique inférieure à celle mesurée pour la forme cristalline I et pour la forme cristalline II du rimonabant.

5 La coulabilité de la forme cristalline du monohydrate de rimonabant a été mesurée et comparée à celle de la forme cristalline II du rimonabant. La coulabilité des formes cristallines est mesurée par l'indice de coulabilité ou indice de compressibilité ou indice de Carr tel que décrit dans R.L. Carr : Evaluation of flow
properties of solids, Chem. Eng., 1965, 163-168 ainsi que, dans la pharmacopée européenne.

10 L'indice de coulabilité est calculé selon le rapport suivant : $IC = 100 \times (pt - pb)/pt$ où pt est la densité tapée, et, pb la densité brute. On considère que cet indice est bon s'il est inférieur à 20.

15 Les densités sont déterminées expérimentalement en tassant le produit dans une éprouvette graduée selon le mode opératoire décrit dans la pharmacopée européenne. Les densités sont déterminées après 10, 500, 1250 et 2500 coups. L'indice de Carr est déterminé à partir des données mesurées à 10 et 1250 coups.

Un indice de Carr inférieur ou égal à 20 % est considéré comme correspondant à un bon écoulement des poudres, tandis qu'un indice de Carr supérieur à 21 % est considéré comme correspondant à un écoulement des poudres passable, voire difficile ou très difficile.

20 Pour la forme cristalline du monohydrate de rimonabant, on mesure un indice de Carr égal à 20 %, c'est-à-dire bon, tandis que pour la forme cristalline II du rimonabant, on mesure un indice de Carr de l'ordre de 38 %, c'est-à-dire très difficile.

L'indice de Carr mesuré pour la forme cristalline I du rimonabant correspond également à une coulabilité très difficile.

25 Le bon indice de coulabilité de la forme cristalline de monohydrate de rimonabant indique que cette forme pourra aisément être mélangée à des excipients lors de la préparation de compositions pharmaceutiques pour l'administration du monohydrate de rimonabant. En particulier, lors de la préparation de comprimés, l'écoulement de la poudre est amélioré et la teneur en principe actif est mieux contrôlée. Grâce à la
30 meilleure coulabilité, le procédé de fabrication de comprimés peut être simplifié en supprimant certaines étapes telles que la granulation humide, le séchage et le calibrage, ce qui permet d'augmenter les cadences et de diminuer le coût de production.

35 La présente invention est également relative au procédé d'obtention du monohydrate de rimonabant. Ce procédé est caractérisé en ce que l'on dissout le

rimonabant dans un solvant organique et on ajoute de l'eau. Plus particulièrement ce procédé est caractérisé en ce que :

a) on prépare un mélange de rimonabant dans un solvant choisi parmi :

5

- le méthylcyclohexane,
- l'acétonitrile,
- le 4-méthyl-2-pentanone,
- l'acétone,
- le toluène,
- le diméthylsulfoxyde,

10

- ou un mélange de ces solvants ;

b) on ajoute de l'eau goutte à goutte.

Tout particulièrement, à l'étape a) on utilise un solvant choisi parmi :

15

- le méthylcyclohexane,
- l'acétonitrile,
- le 4-méthyl-2-pentanone,
- l'acétone,

- ou un mélange de ces solvants ;

Préférentiellement, selon le procédé de l'invention, l'étape a) est réalisée à température ambiante.

20

De manière particulière, le procédé de préparation du monohydrate de rimonabant selon l'invention est caractérisé en ce que :

a) on prépare une solution saturée de rimonabant dans un solvant choisi parmi :

25

- le méthylcyclohexane,
- l'acétonitrile,
- le 4-méthyl-2-pentanone,
- l'acétone,
- le toluène,
- le diméthylsulfoxyde,
- ou un mélange de ces solvants ;

30

b) on ajoute de l'eau goutte à goutte ;

c) on isole le monohydrate de rimonabant formé.

Tout particulièrement, à l'étape a) on utilise un solvant choisi parmi :

35

- le méthylcyclohexane,
- l'acétonitrile,
- le 4-méthyl-2-pentanone,
- l'acétone,

- ou un mélange de ces solvants ;

Préférentiellement, après l'étape a) on filtre pour obtenir une solution saturée limpide.

5 Le monohydrate de rimonabant formé par le procédé selon l'invention est isolé par filtration.

De façon particulière, à l'étape a), on prépare une solution de rimonabant dans l'acétone. Plus particulièrement, on prépare une solution contenant entre 150 et 200 g/l de rimonabant dans l'acétone, et préférentiellement une solution contenant 200g/l de rimonabant dans l'acétone.

10 De façon particulière, à l'étape b) on ajoute de l'eau goutte à goutte de manière à obtenir un mélange acétone/eau contenant entre 10 et 30% d'eau en volume ; préférentiellement, le mélange contient 20% d'eau.

Un procédé d'obtention du monohydrate de rimonabant sous forme cristalline est caractérisé en ce que :

15 a) on prépare un mélange de rimonabant dans un solvant choisi parmi :

- le méthylcyclohexane,
- l'acétonitrile,
- le 4-méthyl-2-pentanone,
- l'acétone,
- 20 - le toluène,
- le diméthylsulfoxyde,
- ou un mélange de ces solvants ;

b) on ajoute de l'eau goutte à goutte ;

c) on refroidit entre 0°C et 15°C ;

25 d) on filtre les cristaux formés.

Tout particulièrement, à l'étape a) on utilise un solvant choisi parmi :

- le méthylcyclohexane,
- l'acétonitrile,
- le 4-méthyl-2-pentanone,
- 30 - l'acétone,
- ou un mélange de ces solvants ;

De manière particulière, le procédé de préparation du monohydrate de rimonabant sous forme cristalline est caractérisé en ce que :

35 a) on prépare à température ambiante une solution saturée de rimonabant dans un solvant choisi parmi :

- le méthylcyclohexane,

A

- l'acétonitrile,
- le 4-méthyl-2-pentanone,
- l'acétone,
- le toluène,
- 5 - le diméthylsulfoxyde,
- ou un mélange de ces solvants ;

b) on ajoute de l'eau goutte à goutte ;

c) on refroidit entre 0°C et 15°C ;

d) on filtre les cristaux formés.

10 Tout particulièrement, à l'étape a) on utilise un solvant choisi parmi :

- le méthylcyclohexane,
- l'acétonitrile,
- le 4-méthyl-2-pentanone,
- l'acétone,

15 - ou un mélange de ces solvants ;

Préférentiellement, après l'étape a) on filtre pour obtenir une solution saturée limpide.

Plus particulièrement, on peut préparer le monohydrate de rimonabant sous forme cristalline selon un procédé caractérisé en ce que :

20 a) on prépare à température ambiante un mélange contenant entre 150 et 200 g/l de rimonabant dans l'acétone, préférentiellement 200g/l ;

b) on ajoute goutte à goutte entre 10% et 30% d'eau en volume, préférentiellement 20% d'eau en volume ;

c) on refroidit à une température comprise entre 0°C et 15°C, préférentiellement 5°C ;

25 d) on filtre les cristaux formés.

Après l'étape a), on peut filtrer le mélange formé afin d'obtenir une solution saturée limpide.

Après la filtration de la dernière étape, le produit obtenu est séché à une température comprise entre la température ambiante et 40°C, préférentiellement à

30 température ambiante.

De manière préférentielle, le solvant utilisé à l'étape a) du procédé selon l'invention est l'acétone, ce qui conduit à isoler le monohydrate de rimonabant à partir d'un mélange acétone/eau, ce mélange a des propriétés conductrices et son utilisation permet d'éviter l'accumulation de charges électrostatiques dangereuses sur le plan

35 industriel.

Le monohydrate de rimonabant est caractérisé par différents éléments de son analyse physico-chimique.

Teneur en eau :

Le monohydrate de rimonabant est caractérisé par l'analyse élémentaire et par l'analyse de la teneur en eau mesurée sur un appareil *Karl Fisher*.

Analyse élémentaire : $C_{22}H_{23}O_2N_4Cl_3$.

	C	H	N
Théorique	54,84	4,81	11,63
Mesurée	55,07	4,83	11,50

Les valeurs théorique et mesurée tiennent compte de la présence d'une molécule d'eau.

Teneur en eau mesurée : $3,7\% \pm 0,5\%$; calculée : 3,74%.

La teneur en eau indique la présence de l'équivalent d'une molécule d'eau par molécule de produit.

Thermogravimétrie :

L'analyse thermogravimétrique a été réalisée pour le monohydrate de rimonabant par un appareil d'analyse thermogravimétrique TGA 2950, commercialisé par TA Instruments SARL (PARIS, France) ; on opère sous atmosphère d'azote, la température initiale est de 30°C , elle augmente à une vitesse de $10^\circ\text{C}/\text{minute}$ jusqu'à la décomposition du produit.

La perte de masse théorique correspondant à une mole d'eau est de 3.74%. Expérimentalement par analyse thermogravimétrique, elle est égale à 3.55%. Ce résultat est en accord avec la théorie et confirme que le produit testé contient une molécule d'eau qui part dans la même zone en température que par analyse enthalpique différentielle, à savoir entre 40°C et 100°C (*figure 1*).

La courbe de perte de masse par thermogravimétrie indique que la molécule d'eau présente est une molécule d'hydratation.

La forme cristalline du monohydrate de rimonabant a également été analysée et caractérisée.

Analyse enthalpique différentielle (en anglais : Differential Scanning Calorimetry) :

L'analyse enthalpique différentielle de la forme cristalline du monohydrate de rimonabant est réalisée dans les mêmes conditions sur un appareil d'analyse enthalpique différentielle MDSC 2920, commercialisé par TA Instruments SARL (PARIS, France) ; on opère sous atmosphère d'azote, la température initiale est de

30°C, elle augmente à une vitesse de 10°C/minute. On compare avec les résultats obtenus dans les mêmes conditions pour la forme cristalline II du rimonabant.

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

5 Selon la *figure 2*, la forme cristalline II présente un pic de fusion à $157 \pm 2^\circ\text{C}$ avec $\Delta H = 66 \pm 2 \text{ J/g}$.

Selon la *figure 3*, la forme cristalline du monohydrate de rimonabant perd sa molécule d'eau de cristallisation entre 40°C et 100°C . Elle présente simultanément un pic de fusion situé entre $95^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ et $115^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$.

10 L'analyse de mesure de sorption/désorption de vapeur d'eau est réalisée sur la forme cristalline du monohydrate de rimonabant sur un appareil d'analyse SGA100 commercialisé par VTI (USA). On opère entre 0% et 100% d'humidité relative à 25°C après dégazage de la forme monohydratée à 80°C pendant 3 heures. Le monohydrate de rimonabant perd sa molécule d'eau d'hydratation au cours du séchage à 80°C . Au cours du cycle de sorption de vapeur d'eau, la transformation du rimonabant en monohydrate de rimonabant se produit à partir de 40% d'humidité relative. L'isotherme de sorption/désorption est représenté à la *figure 4*.

20 Selon la présente invention, la forme cristalline du monohydrate de rimonabant est également caractérisée par son spectre infra-rouge (I.R.). Celui-ci est comparé à celui de la forme cristalline II du rimonabant précédemment décrit.

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

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

TABLEAU 1 :

Spectre I.R., Forme cristalline de monohydrate de rimonabant

$\lambda \text{ (cm}^{-1}\text{)}$	$\lambda \text{ (cm}^{-1}\text{)}$
3637	1264
3385	990
1658	918
1554	780
1496	

2

TABLEAU 2 :

Spectre I.R., Forme cristalline II du rimonabant

λ (cm ⁻¹)	λ (cm ⁻¹)
3311	1484
2787	986
1683	922
1526	781

La bande large observée de 3637 à 3208 cm⁻¹ sur le spectre IR de la forme cristalline du monohydrate de rimonabant (figure 5) correspond à la vibration des liaisons H-O-H de l'hydrate et constitue une des caractéristiques dudit spectre IR.

Pour le reste des spectres IR, en comparant les *figures 5 et 6* où ils sont représentés, on observe de légères différences au niveau des positions et/ou des intensités des raies, mais les 2 spectres présentent la même allure générale.

Ainsi le spectre IR de la forme cristalline du monohydrate de rimonabant caractérisé par les bandes d'absorption suivantes : λ (cm⁻¹) = 3637 ; 3385 ; 1658 ; 1554 ; 1496 ; 990 ; 780 et plus particulièrement par les bandes $\lambda = 3637$ cm⁻¹ ; 3385 cm⁻¹ ; 1658 cm⁻¹ ; 1554 cm⁻¹ et 1496 cm⁻¹.

La forme cristalline du monohydrate de rimonabant est également caractérisée par les raies caractéristiques du diffractogramme de rayons X sur poudre.

Le profil de diffraction des rayons X (RX) de la poudre (angle de diffraction) est établi avec un diffractomètre Siemens D500TT (thêta/thêta), type Bragg-Brentano ; source CuK α_1 , $\lambda = 1,5406\text{\AA}$; domaine de balayage 2° à 40° à 1° par minute en 2 thêta de Bragg.

Les raies caractéristiques du diffractogramme sont reportées dans le tableau 3 suivant :

TABLEAU 3 :

Rayons X sur poudre, forme cristalline du monohydrate de rimonabant

Pic	Angle
Angstrom	2-Theta°
d=9.049	9.311
d=8.35	10.586
d=6.501	13.610
d=4.964	17.854
d=4.167	21.307

Dans les mêmes conditions, les raies caractéristiques du diffractogramme RX sur poudre de la forme cristalline II du rimonabant est enregistré, les raies caractéristiques sont reportées dans le tableau 4 ci-après :

5

TABLEAU 4 :
Rayons X sur poudre, forme cristalline II du rimonabant

10

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

15

Les diffractogrammes correspondants sont reproduits dans les *figures 7 et 8*. La forme cristalline du monohydrate de rimonabant est également caractérisée par sa structure cristalline pour laquelle les paramètres de maille ont été déterminés par diffraction des rayons X sur monocristal.

20

TABLEAU 5 :
Paramètre de maille, Forme cristalline du monohydrate de rimonabant

25

Formule moléculaire	C13 N4 O2 C22 H23
Poids moléculaire	481.79
Structure de la maille	triclinique
Groupe d'espace	P -1
Paramètre de maille a	7.424(2)Å
Paramètre de maille b	13.223(3)Å
Paramètre de maille c	24.718(6)Å
Paramètre de maille α	96.89(1)°
Paramètre de maille β	96.17(1)°

30

35

Paramètre de maille γ	90.66(1)°
Volume de maille	2394(1)Å ³
Nombre de molécules par maille : Z	4
Densité calculée	1.336g/cm ⁻³

5

Les valeurs () dans la colonne de droite correspondent aux écarts types observés pour cette mesure.

A la *figure 9*, les diffractogrammes théorique et expérimental du monohydrate de rimonabant sont comparés par superposition.

10

A partir des paramètres de maille et des coordonnées atomiques x, y, z des atomes de la molécule, des logiciels de calcul permettent de tracer des vues projetées de la maille cristalline de la molécule concernée.

15

Comme on le voit sur la *figure 10* cette représentation de la molécule dans la maille cristalline met en évidence la présence de la molécule d'eau qui participe bien à l'édifice cristallin (eau de cristallisation).

Exemple : préparation de la forme cristalline du monohydrate de rimonabant.

20

80 g de rimonabant forme II sont mis en suspension dans 400 ml d'acétone à température ambiante sous agitation pendant une nuit. La suspension est filtrée de manière à obtenir une solution de rimonabant dans l'acétone saturée et limpide. 100 ml d'eau sont introduits dans cette solution, ce qui provoque l'insolubilisation progressive du monohydrate de rimonabant sous forme cristalline. La suspension obtenue est refroidie à 5°C, puis filtrée. Le produit est séché à température ambiante pendant 48 heures.

25

On obtient 65 g du composé attendu dont la teneur en eau est 3,4%, ce qui est conforme à la teneur en eau théorique (3,7 %).

Le titre en rimonabant du composé obtenu est 96,6 %. Ainsi, il apparaît qu'aucune impureté n'est quantifiable dans le composé obtenu.

Le Diagramme RX sur poudre est représenté à la *figure 11*.

30

35

X

REVENDEICATIONS

1. Le monohydrate de rimonabant.
2. La forme cristalline du monohydrate de rimonabant selon la revendication 1
 5 caractérisé par un pic de fusion situé entre $95^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ et $115^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$.
3. La forme cristalline du monohydrate de rimonabant selon la revendication 1,
 caractérisée par les bandes d'absorption du spectre infrarouge décrites ci-après :

λ (cm^{-1})	λ (cm^{-1})
3637	1264
3385	990
1658	918
1554	780
1496	

4. La forme cristalline du monohydrate de rimonabant selon la revendication 1,
 caractérisée par les bandes d'absorption du spectre infrarouge décrites ci-après :
 λ (cm^{-1}) = 3637 ; 3385 ; 1658 ; 1554 ; 1496.
5. La forme cristalline du monohydrate de rimonabant selon la revendication 1,
 caractérisée par les raies du diffractogrammes de rayons X sur poudre décrites ci-
 20 après :

Pic	Angle
Angstrom	2-Theta°
d=9.049	9.311
d=8.35	10.586
d=6.501	13.610
d=4.964	17.854
d=4.167	21.307

6. La forme cristalline du monohydrate de rimonabant selon la revendication 1,
 caractérisée par les paramètres de maille décrits ci-après :

Formule moléculaire	$\text{C}_{13} \text{N}_4 \text{O}_2 \text{C}_{22} \text{H}_{23}$
Poids moléculaire	481.79
Structure de la maille	triclinique

Groupe d'espace	P -1
Paramètre de maille a	7.424(2)Å
Paramètre de maille b	13.223(3)Å
Paramètre de maille c	24.718(6)Å
Paramètre de maille α	96.89(1)°
Paramètre de maille β	96.17(1)°
Paramètre de maille γ	90.66(1)°
Volume de maille	2394(1)Å ³
Nombre de molécules par maille : Z	4
Densité calculée	1.336g/cm ⁻³

5

10

15

20

25

30

35

7. Procédé de préparation du monohydrate de rimonabant selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on dissout le rimonabant dans un solvant organique et on ajoute de l'eau.

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

a) on prépare un mélange de rimonabant dans un solvant choisi parmi :

- le méthylcyclohexane,
- l'acétonitrile,
- le 4-méthyl-2-pentanone,
- l'acétone,
- le toluène,
- le diméthylsulfoxyde,
- ou un mélange de ces solvants ;

b) on ajoute de l'eau goutte à goutte.

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

a) on prépare à température ambiante une solution saturée de rimonabant dans un solvant choisi parmi :

- le méthylcyclohexane,
- l'acétonitrile,
- le 4-méthyl-2-pentanone,
- l'acétone,
- le toluène,
- le diméthylsulfoxyde,
- ou un mélange de ces solvants ;

b) on ajoute de l'eau goutte à goutte ;

- c) on isole le monohydrate de rimonabant formé.
10. Procédé selon la revendication 9 caractérisé en ce que :
- à l'étape a), on prépare une solution de rimonabant dans l'acétone,
à l'étape b), on ajoute de l'eau goutte à goutte de manière à obtenir un mélange
5 acétone/eau contenant entre 10 et 30% d'eau en volume.
11. Procédé selon la revendication 9 caractérisé en ce que :
- à l'étape a), on prépare une solution contenant entre 150 et 200 g/l de rimonabant
dans l'acétone.
12. Procédé selon la revendication 7 de préparation de la forme cristalline du
10 monohydrate de rimonabant caractérisé en ce que :
- a) on prépare un mélange de rimonabant dans un solvant choisi parmi :
- le méthylcyclohexane,
 - l'acétonitrile,
 - le 4-méthyl-2-pentanone,
 - 15 - l'acétone,
 - le toluène,
 - le diméthylsulfoxyde,
 - ou un mélange de ces solvants ;
- b) on ajoute de l'eau goutte à goutte ;
- 20 c) on refroidit à une température comprise entre 0° et 15°C.
13. Procédé selon la revendication 12 caractérisé en ce que :
- a) on prépare à température ambiante une solution saturée de rimonabant dans un
solvant choisi parmi :
- 25 - le méthylcyclohexane,
 - l'acétonitrile,
 - le 4-méthyl-2-pentanone,
 - l'acétone,
 - le toluène,
 - le diméthylsulfoxyde,
 - 30 - ou un mélange de ces solvants ;
- b) on ajoute de l'eau goutte à goutte ;
- c) on refroidit entre 0°C et 15°C ;
- d) on filtre les cristaux formés.
14. Procédé selon la revendication 12 caractérisé en ce que à l'étape a) on prépare à
35 température ambiante une solution saturée de rimonabant dans l'acétone.

15. Procédé selon la revendication 12 caractérisé en ce que à l'étape a) on prépare à température ambiante un mélange contenant entre 150 et 200 g/l de rimonabant dans l'acétone ;
à l'étape b), on ajoute goutte à goutte entre 10 % et 30 % d'eau en volume.

5

10

15

20

25

30

35

8

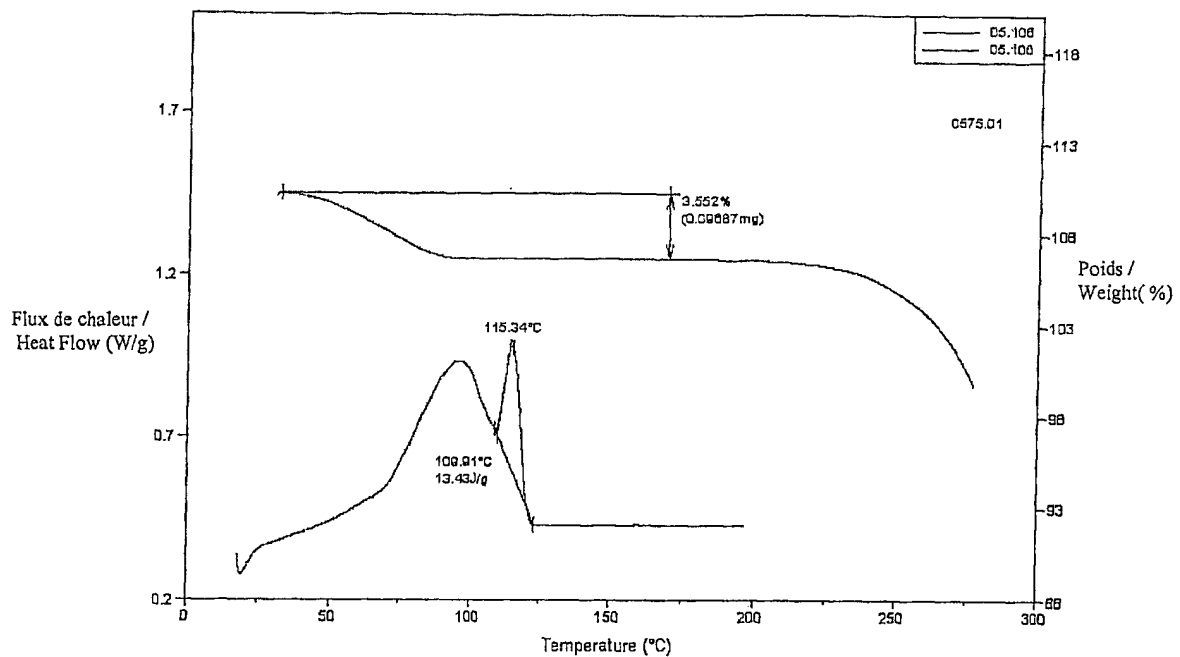


Figure 1: Thermogravimétrie et analyse enthalpique différentielle du monohydrate de rimonabant

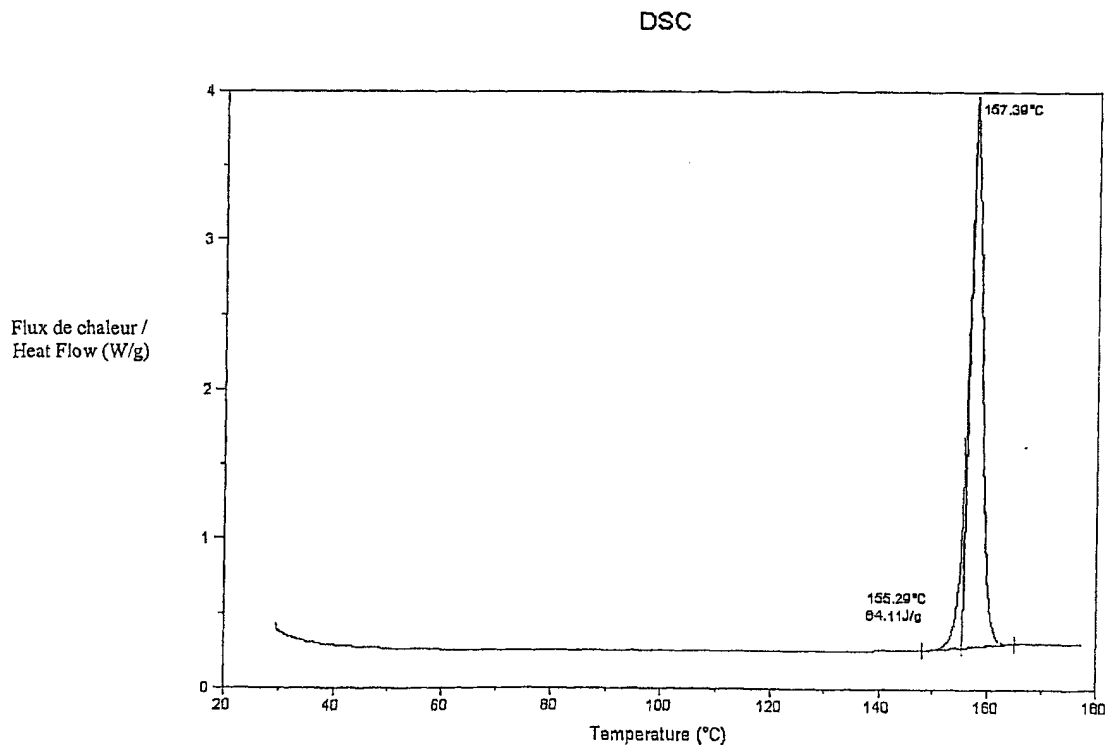


Figure 2: Analyse enthalpique différentielle de la forme cristalline II du rimonabant

2

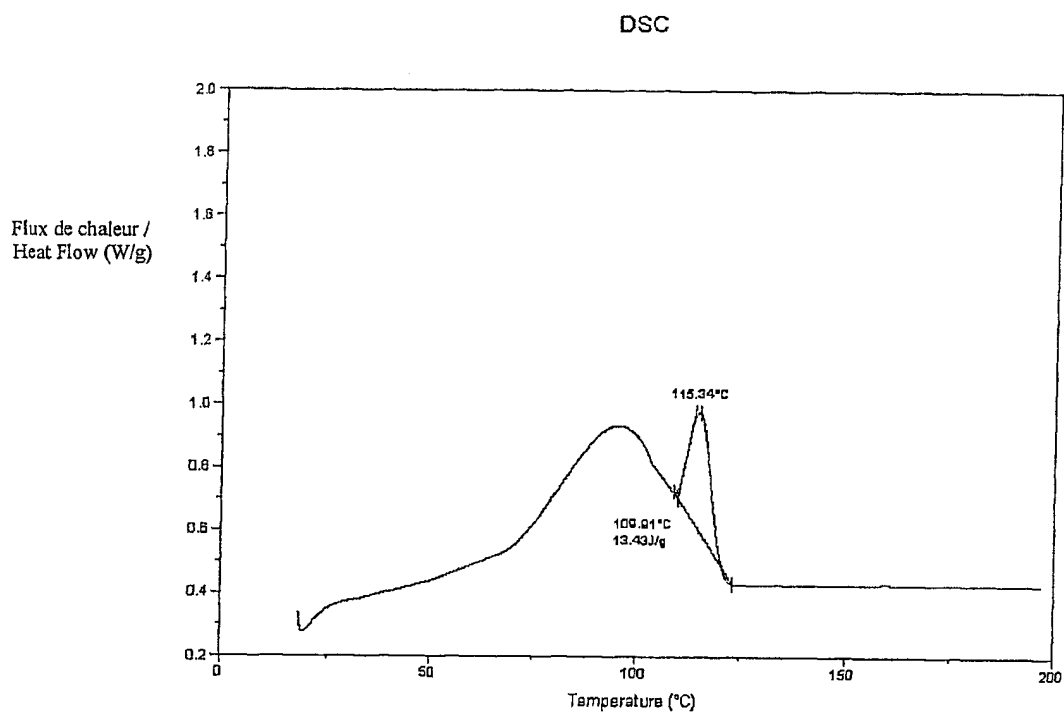


Figure 3 : Analyse enthalpique différentielle de la forme cristalline du monohydrate de rimonabant

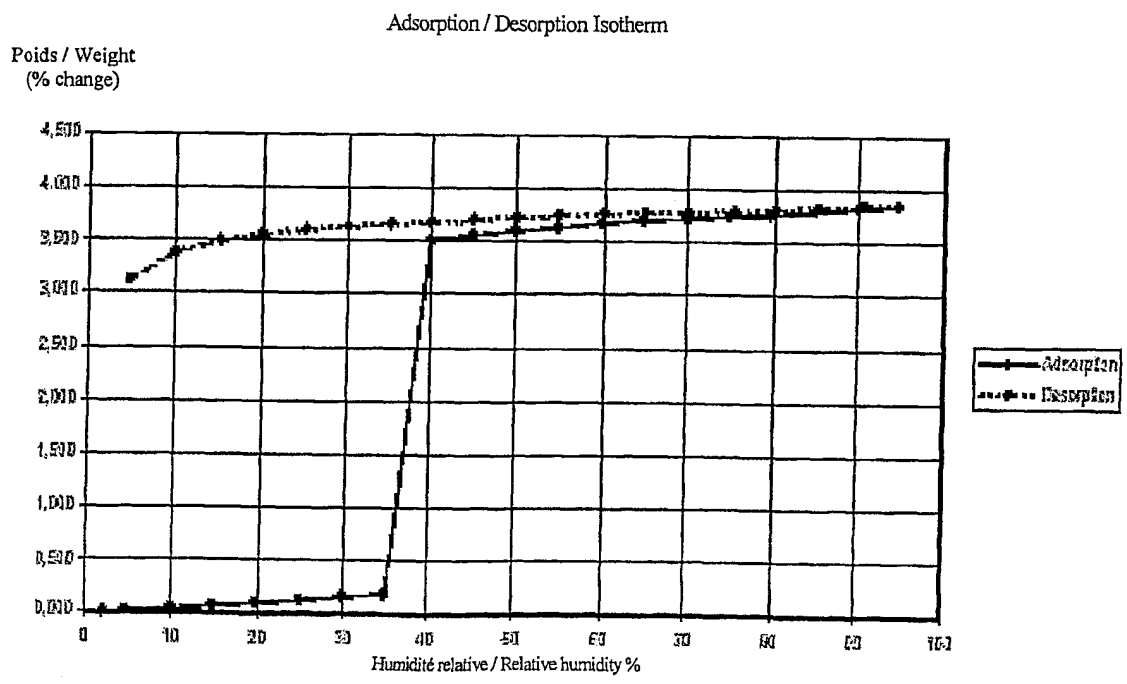


Figure 4 : Isotherme de sorption / désorption à 25°C de la forme cristalline du monohydrate de rimonabant

α

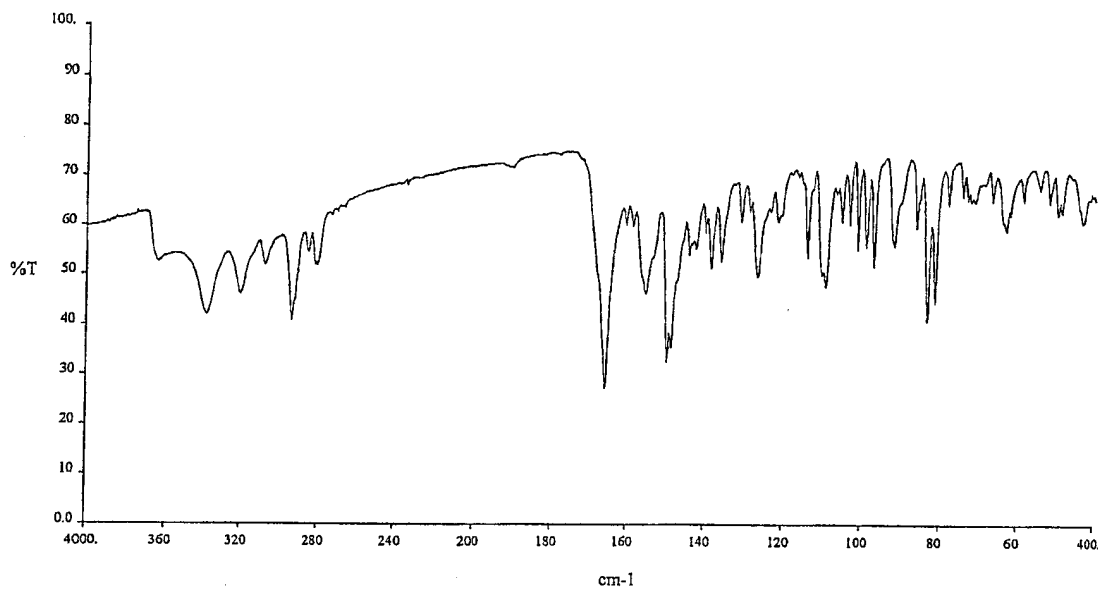


Figure 5 : Spectre infrarouge de la forme cristalline du monohydrate de rimonabant

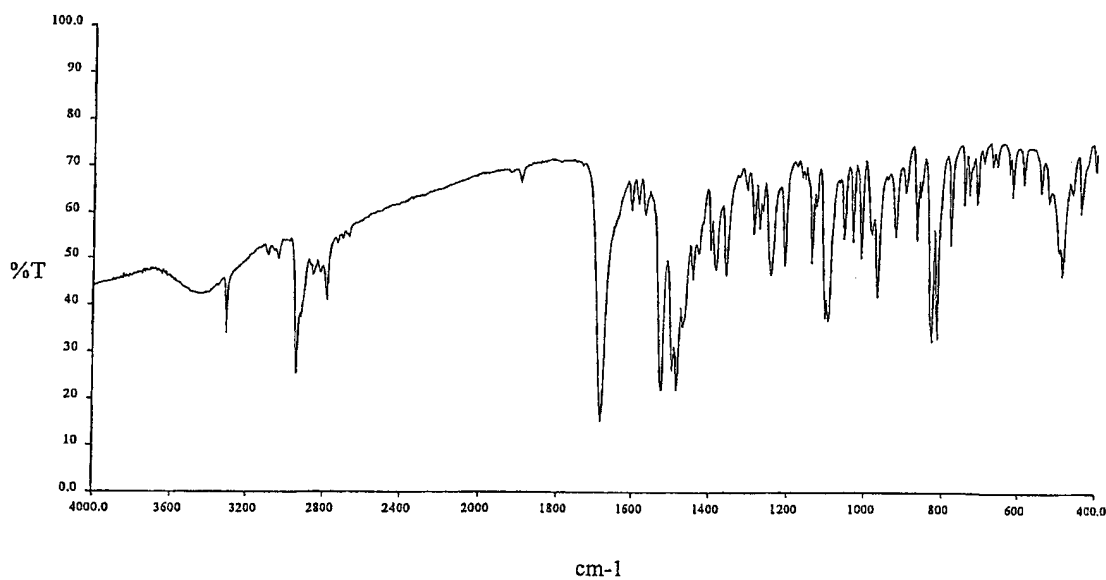


Figure 6 : Spectre infrarouge de la forme cristalline II du rimonabant

8

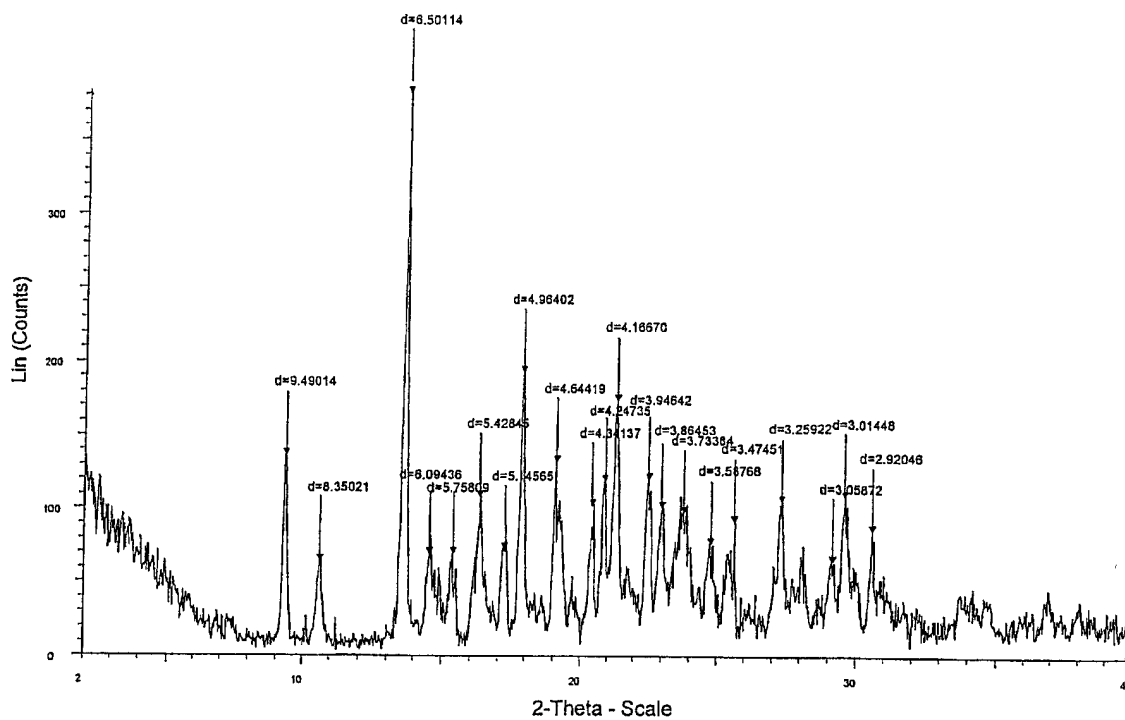


Figure 7 : Diffractogramme des RX sur poudre de la forme cristalline du monohydrate de rimonabant

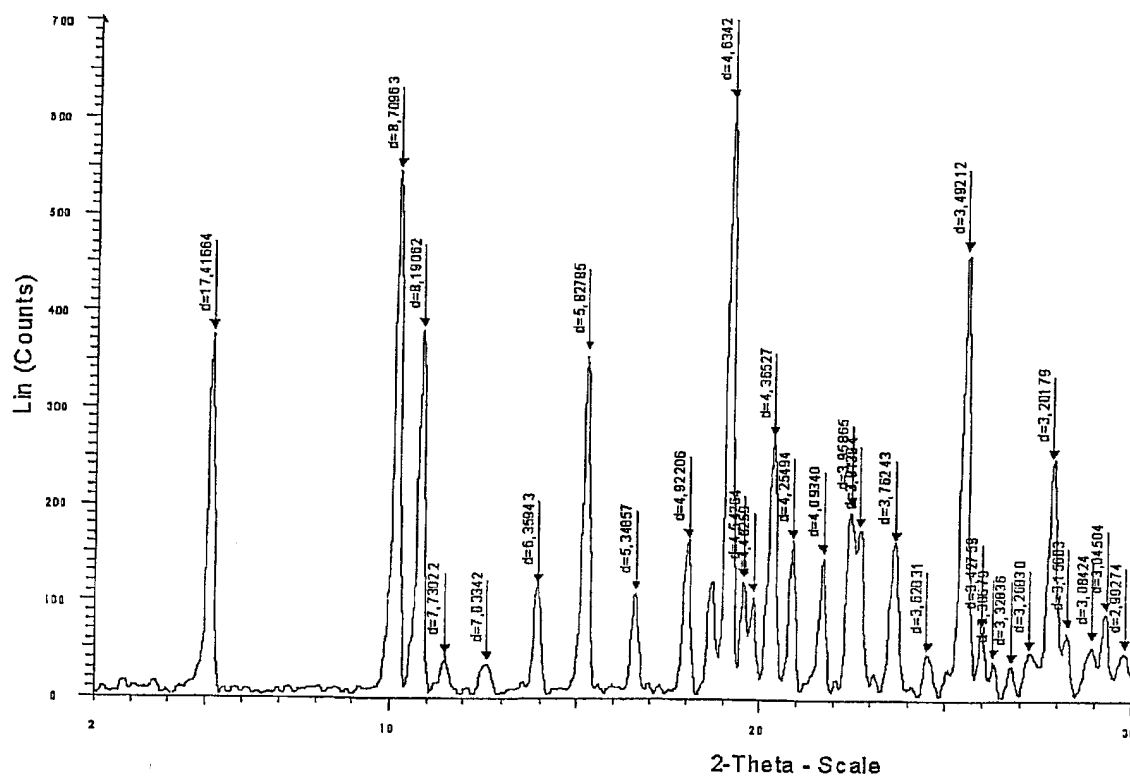


Figure 8 : Diffractogramme des Rayons X sur poudre de la forme cristalline II du rimonabant

8

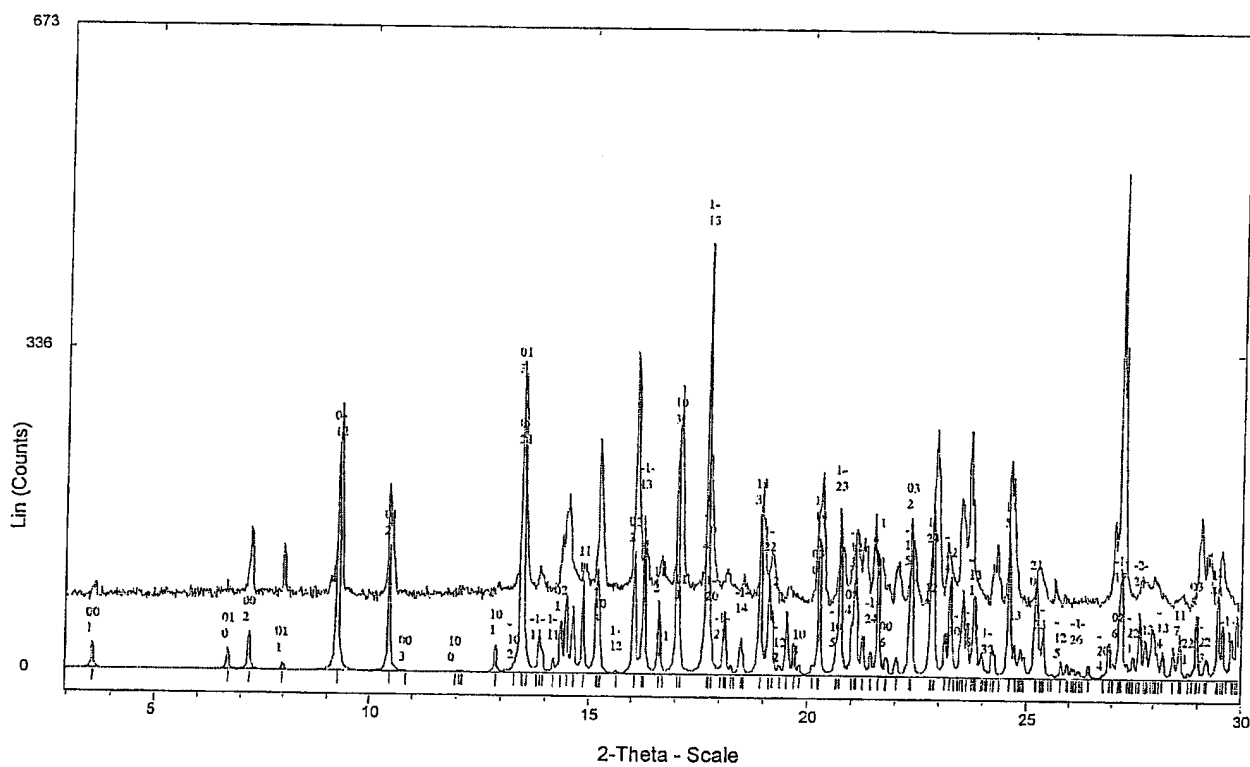


Figure 9 : Superposition du diffractogramme RX théorique (bleu, en bas) et expérimental (vert, en haut) de la forme cristalline du monohydrate de rimobant

2

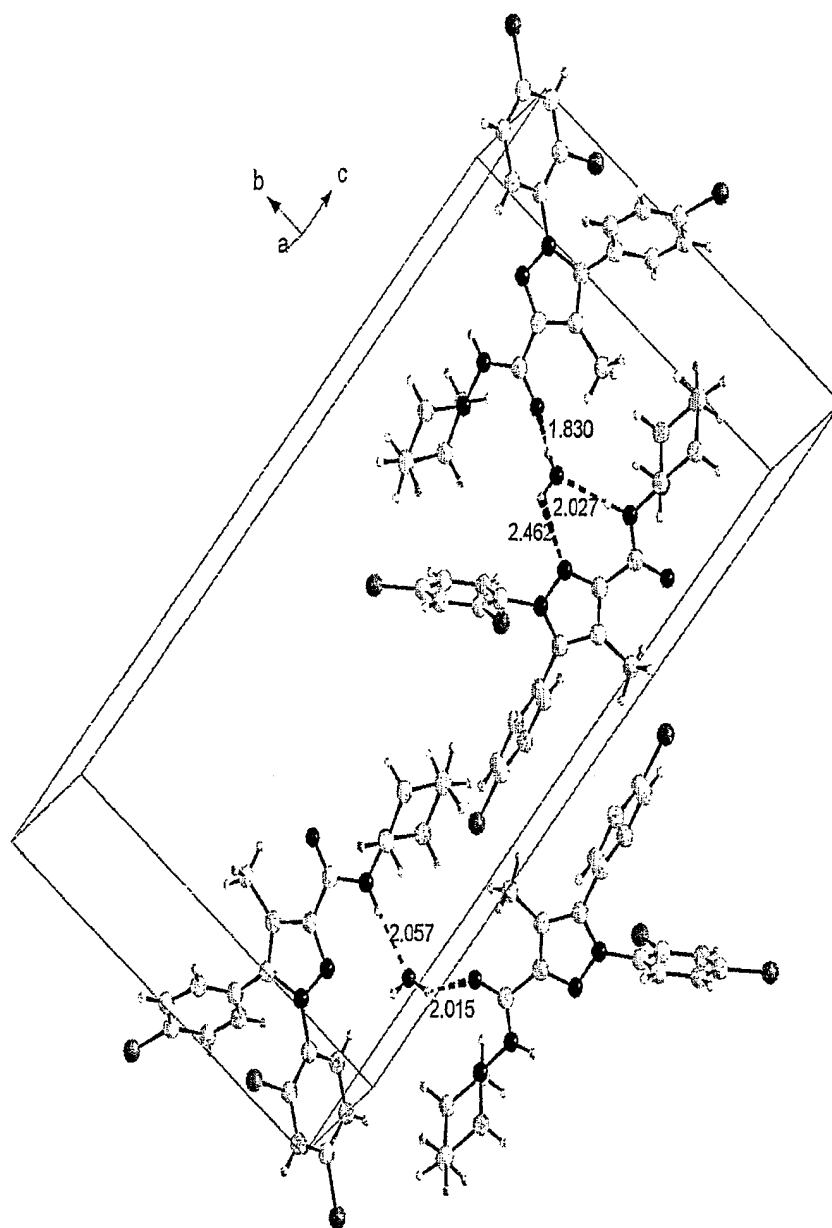


Figure 10 : Maille cristalline du monohydrate de rimonabant montrant les liaisons hydrogène.

X

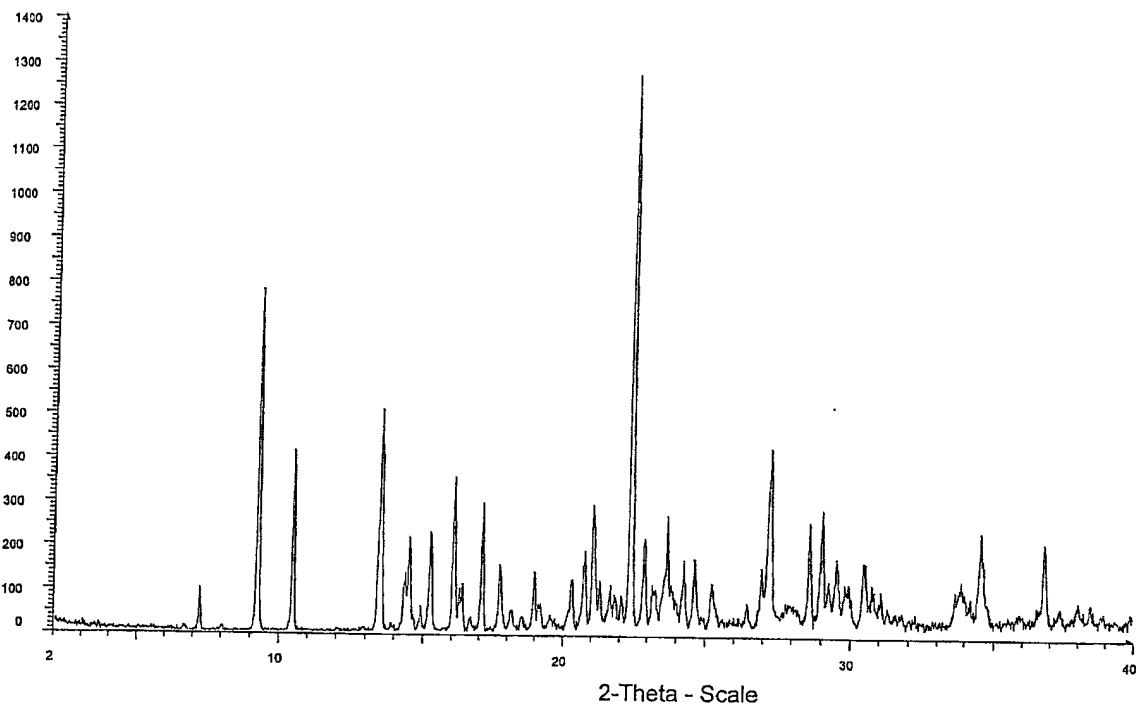


Figure 11 : Diffractogramme de Rayons X sur poudre de la forme cristalline du monohydrate de rimonabant obtenu à l'exemple 1

2