



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2014 00959**

(22) Data de depozit: **08/12/2014**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28/06/2019** BOPI nr. **6/2019**

(41) Data publicării cererii:
30/06/2016 BOPI nr. **6/2016**

(73) Titular:
• **SARA PHARM SOLUTIONS S.R.L.**,
CALEA RAHOVEI NR.266-268, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:
• **MANTA CORINA-MIHAELA**,
STR. PRINCIPALĂ NR. 111, SAT ALBEȘTI,
COMUNA ALBEȘTII DE MUȘCEL, AG, RO;
• **MITRAN RAUL-AUGUSTIN, BD. DECEBAL**
NR. 80, BL. 16, AP. 8, ET. 2, SC.1,
CRAIOVA, DJ, RO;

• **COVACI OVIDIU-ILIE**,
STR. ROȘIA MONTANĂ NR. 3, BL. M20,
SC. 2, ET. 7, AP. 67, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO;
• **BUHALȚEANU LUCIAN, STR. ISACCEA**
NR. 81, BL. U2, SC. B, ET. 3, AP. 10,
TULCEA, TL, RO

(56) Documente din stadiul tehnicii:
PNIEWSKA B., JANUCHOWSKI M.,
"STRUCTURAL INVESTIGATIONS OF
NIFUROXAZIDE, P-HYDROXY-N'-
(5-NITROFURFURYLIDENE)BENZHYDRAZI
DE", POLISH JOURNAL OF CHEMISTRY,
VOL. 72, PP. 2629-2634, 1998;
US 3290213 A

(54) **NOI FORME CRISTALINE ALE**
4-HIDROXI-N'[(5-NITROFURAN-2-IL)METILEN]
BENZO HIDRAZIDĂ ȘI PROCEDEE DE PREPARARE



RO 131219 B1

1 Prezenta invenție se referă la noi forme cristaline ale 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)
metilen]benzohidrazidei, având denumirea comună internațională de nifuroxazidă, care sunt
3 folosite ca produs farmaceutic, la procedee de preparare și izolare ale acestora.

Stadiul tehnicii

5 Brevetul **US 3290213** descrie nifuroxazida și procedeele de preparare a nifuroxazidei.
Până în prezent, este cunoscută din literatura de specialitate o singură formă cris-
7 talină a nifuroxazidei, a cărei structură cristalină a fost determinată și descrisă de Pniewska
și Januchowski (Pol. J. Chem (1998), 72, 2629). Aceasta este denumită în continuare
9 „Forma I”. Această formă cristalină anhidră este caracterizată prin analiză termogravimetrică,
așa cum este prezentată în fig. 2, din care se observă că nu există pierderi semnificative de
11 masă, sau topire până la descompunerea substanței în intervalul de temperatură
280...300°C. Forma I este caracterizată de un spectru FT-IR prezentat în fig. 11, și de difrac-
13 tograma de raze X prezentată în fig. 20.

Prezentarea problemei tehnice

15 Pentru substanțele active farmacologic în stare cristalină prezintă interes anumite
proprietăți fizico-chimice prin care aceste forme cristaline se pot diferenția, ce includ, fără a
17 se limita la: stabilitate termodinamică, solubilitate, biodisponibilitate, procesabilitate, viteză
de dizolvare, higroscopicitate, stabilitate termică etc. Nifuroxazida în Forma cristalină I
19 cunoscută este practic insolubilă în apă și mediu apos la pH biologic relevant (2...8), ceea
ce face să fie necesară o concentrație mai mare de substanță activă pentru obținerea efec-
21 tului terapeutic dorit, sau un timp mai lung de acțiune. Medicamentele cu solubilitate scăzută,
precum nifuroxazida în Forma cristalină I, au o biodisponibilitate scăzută, limitată în special
23 de solubilitate și viteză de dizolvare.

Dezavantajele Formei I de nifuroxazidă constau într-o solubilitate foarte scăzută la
25 pH biologic în mediu apos, ceea ce implică o disponibilitate extrem de redusă a compusului
farmaceutic ce conține nifuroxazidă, forma cristalină I, ca și principiu activ.

Descrierea invenției

27 Spre deosebire de stadiul tehnicii, prezenta invenție descrie noi forme cristaline de
29 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă ca două noi forme anhidre cu solubili-
tate crescută în mediu apos la pH=7, și șase noi forme solvate, intermediari în procedeele
31 de obținere a noilor forme anhidre. Aceste noi forme cristaline anhidre prezintă avantajul unei
solubilități crescute în mediu apos la pH biologic relevant, datorită modificării structurii
33 cristaline. Prin procedeul conform invenției se obțin în mod surprinzător aceste noi forme
cristaline anhidre de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă, prin etape simple
35 și ușor de controlat.

Un prim obiect al invenției se referă la noi forme cristaline anhidre de 4-hidroxi-N'-[(5-
37 nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă, și la noi forme cristaline solvate de 4-hidroxi-N'-[(5-
nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă. Aceste forme sunt notate în continuare cu II, III, IV,
39 V, VI, VII, VIII, IX. Aceste noi forme cristaline se caracterizează prin peak-urile de difracție
așa cum sunt prezentate în tabelul 2.

41 Un alt obiect al invenției se referă la un procedeu de preparare de noi forme cristaline
de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă conform invenției. Așa cum este
43 folosit în invenție, prin termenul „Formă” se înțelege „modificare a stării cristaline”, respectiv,
„polimorf”, „solvat”, „hidrat” sau „co-cristal”.

45 Scurtă descriere a figurilor:

- fig. 1, solubilitatea formelor cristaline I, II și III, date obținute experimental;

47 - fig. 2, Termograma Formei I;

- fig. 3, Termograma Formei II;

RO 131219 B1

| | |
|--|----|
| - fig. 4, Termograma Formei III; | 1 |
| - fig. 5, Termograma Formei IV; | |
| - fig. 6, Termograma Formei V; | 3 |
| - fig. 7, Termograma Formei VI; | |
| - fig. 8, Termograma Formei VII; | 5 |
| - fig. 9, Termograma Formei VIII; | |
| - fig. 10, Termograma Formei IX; | 7 |
| - fig. 11, Spectrul FT-IR al Formei I; | |
| - fig. 12, Spectrul FT-IR al Formei II; | 9 |
| - fig. 13, Spectrul FT-IR al Formei III; | |
| - fig. 14, Spectrul FT-IR al Formei IV; | 11 |
| - fig. 15, Spectrul FT-IR al Formei V; | |
| - fig. 16, Spectrul FT-IR al Formei VI; | 13 |
| - fig. 17, Spectrul FT-IR al Formei VII; | |
| - fig. 18, Spectrul FT-IR al Formei VIII; | 15 |
| - fig. 19, Spectrul FT-IR al Formei IX; | |
| - fig. 20, Difractograma Formei I; | 17 |
| - fig. 21, Difractograma Formei II; | |
| - fig. 22, Difractograma Formei III; | 19 |
| - fig. 23, Difractograma Formei IV; | |
| - fig. 24, Difractograma Formei V; | 21 |
| - fig. 25, Difractograma Formei VI; | |
| - fig. 26, Difractograma Formei VII; | 23 |
| - fig. 27, Difractograma Formei VIII; | |
| - fig. 28, Difractograma Formei IX. | 25 |
| <i>Echipament</i> | |
| Difracția de raze X pe pudră a fost înregistrată folosind un difractometru Bruker D8 Discover, folosind radiație Cu Ka1 în transmisie pe intervalul 1.5 - 45° 2θ. | 27 |
| Analiza termogravimetrică a fost înregistrată folosind un termogravimetru echipat și cu senzor de scanare diferențială de calorimetrie Setarăm Labsys Evo, în intervalul 30...400°C, folosind creuzete de aluminiu deschise. Se înțelege că toate probele înregistrate pot conține solvenți de umectare, adică apă sau solvenți ce nu fac parte din rețeaua cristalină a solidelor investigate. | 29 |
| Analiza FT-IR a fost înregistrată folosind un spectrometru Bruker Tensor 27, în intervalul 4000...400 cm ⁻¹ , folosind pastile de KBr, cu rezoluție spectrală de 4 cm ⁻¹ și corecție ulterioară a liniei de bază, și pentru eliminarea benzilor aferente apei și dioxidului de carbon atmosferic. | 31 |
| Analiza HPLC-DAD a fost realizată cu ajutorul unui cromatograf Agilent Infinity 1260, folosind detecție în UV la 370, 250 și 210 nm, și o coloană Eclipse Plus C18, 3,5 μm, 4,6 x 100 mm. O curbă de calibrare a ariei peak-ului de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il) metilen] benzohidrazidă înregistrat la 370 nm față de concentrația analitică a fost construită prin regresie liniară, în intervalul 1...50 μg/ml, și folosită pentru determinarea concentrației 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei în probe cu concentrație necunoscută. | 33 |
| Conform invenției, formele noi anhidre ale 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen] benzohidrazidei, respectiv, Forma II și Forma III, constau în modificări ale structurii cristaline ce conduc la proprietăți fizico-chimice îmbunătățite față de Forma I, și anume, stabilitate termodinamică, solubilitate, biodisponibilitate, procesabilitate, viteză de dizolvare, higroscopicitate, și se pot utiliza pentru tratarea și prevenirea bolilor intestinale de origine infecțioasă, la un | 35 |

RO 131219 B1

1 subiect uman sau animal. Astfel, noile Forme II și III prezintă solubilitate mai mare față de
 2 Forma cristalină I cunoscută. Solubilitatea noilor Forme II și III, precum și a Formei I
 3 cunoscută au fost măsurate prin tehnica Cromatografiei Lichide de Înaltă Performanță -
 4 Diode de Detecție (HPLC-DAD). Experimentele au fost realizate în apă ultrapură la 37°C (pH
 5 = 7), la diverși timpi de dizolvare. Datele de solubilitate sunt prezentate în tabelul 1 și fig. 1.
 6 În mod neașteptat, atât Forma II, cât și Forma III prezintă solubilitate și viteză de dizolvare
 7 crescute față de Forma I.

9 *Tabelul 1*

10 *Solubilitățile Formelor I, II și III măsurate la 10 min, 1, 3 și 24 h.*
 11 *Valorile prezentate în paranteză reprezintă creșterea procentuală*
 12 *față de solubilitatea Formei I la același timp*

| 13 15 17 | Solubilitate N. (μg/ml) | 10 min | 1 h | 3 h | 24 h |
|----------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 18 | Forma I | 3,8 ± 0,005 | 4,1 ± 0,005 | 4,2 ± 0,004 | 4,0 ± 0,001 |
| 19 | Forma II | 5,4 ± 0,007 (142,3%) | 5,8 ± 0,003 (140,1%) | 5,7 ± 0,007 (135,6%) | 4,8 ± 0,003 (121,3%) |
| 20 | Forma III | 4,9 ± 0,004 (127,1%) | 4,5 ± 0,007 (109,1%) | 4,6 ± 0,005 (109,4%) | 4,6 ± 0,007 (115,4%) |

23 Invenția prezintă, de asemenea, forme de tip solvat ale 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-
 24 il)metilen]benzohidrazidei ce prezintă modificări ale cristalinității și ale altor proprietăți fizico-
 25 chimice, respectiv, solubilitate, biodisponibilitate, procesabilitate, viteză de dizolvare, higro-
 26 scopicitate, îmbunătățite față de Forma I, și care se pot utiliza pentru tratarea și prevenirea
 27 bolilor intestinale de origine infecțioasă, la un subiect uman sau animal, cât și ca produși
 28 intermediari în obținerea Formelor II și III de faze cristaline anhidre ale 4-hidroxi-N'-[(5-
 29 nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei. Existența formelor solvat IV-IX este demonstrată de
 30 termogramele prezentate în fig. 5...10.

31 Noile forme cristaline II-IX ale 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei
 32 sunt caracterizate de peak-urile de difracție de raze X, așa cum sunt prezentate în tabelul 2.

33 *Tabelul 2*

34 *Peak-urile caracteristice de difracție de raze X în pudră pentru noile*
 35 *Forme cristaline II-IX comparativ cu Forma cristalină I cunoscută*

| 36 | Forma I | Forma II | Forma III | Forma IV | Forma V | Forma VI | Forma VII | Forma VIII | Forma IX |
|----|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 37 | 7,8 ± 0,2 | 8,1 ± 0,2 | 13,4 ± 0,2 | 6,6 ± 0,2 | 7,8 ± 0,2 | 7,9 ± 0,2 | 9,6 ± 0,2 | 4,7 ± 0,2 | 9,6 ± 0,2 |
| 38 | 7,8 ± 0,2 | 13,5 ± 0,2 | 14,3 ± 0,2 | 15,1 ± 0,2 | 10,6 ± 0,2 | 8 ± 0,2 | 12,3 ± 0,2 | 14,4 ± 0,2 | 11,3 ± 0,2 |
| 39 | 14,9 ± 0,2 | 16,3 ± 0,2 | 14,8 ± 0,2 | 15,3 ± 0,2 | 13,1 ± 0,2 | 11,3 ± 0,2 | 13,6 ± 0,2 | 15,2 ± 0,2 | 13,8 ± 0,2 |
| 40 | 15,1 ± 0,2 | 17,5 ± 0,2 | 15,9 ± 0,2 | 16 ± 0,2 | 13,8 ± 0,2 | 12,9 ± 0,2 | 16,3 ± 0,2 | 18,7 ± 0,2 | 16,6 ± 0,2 |
| 41 | 15,9 ± 0,2 | 17,8 ± 0,2 | 16 ± 0,2 | 16,2 ± 0,2 | 15,4 ± 0,2 | 15,1 ± 0,2 | 17,7 ± 0,2 | 18,7 ± 0,2 | 18,8 ± 0,2 |
| 42 | 18,4 ± 0,2 | 19,2 ± 0,2 | 17,3 ± 0,2 | 16,9 ± 0,2 | 15,8 ± 0,2 | 15,8 ± 0,2 | 18,6 ± 0,2 | 19,2 ± 0,2 | 19,4 ± 0,2 |

Tabelul 2 (continuare)

| Forma I | Forma II | Forma III | Forma IV | Forma V | Forma VI | Forma VII | Forma VIII | Forma IX | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|----|
| 19,7 ± 0,2 | 19,6 ± 0,2 | 17,6 ± 0,2 | 17 ± 0,2 | 16,4 ± 0,2 | 16,2 ± 0,2 | 19 ± 0,2 | 20,5 ± 0,2 | 20,3 ± 0,2 | |
| 21 ± 0,2 | 23 ± 0,2 | 20,6 ± 0,2 | 17,3 ± 0,2 | 17,9 ± 0,2 | 16,4 ± 0,2 | 19,5 ± 0,2 | 21 ± 0,2 | 21,1 ± 0,2 | 5 |
| 22,2 ± 0,2 | 23,2 ± 0,2 | 21,2 ± 0,2 | 17,8 ± 0,2 | 18,2 ± 0,2 | 18,2 ± 0,2 | 19,8 ± 0,2 | 21,5 ± 0,2 | 22 ± 0,2 | |
| 22,5 ± 0,2 | 23,5 ± 0,2 | 21,8 ± 0,2 | 19,3 ± 0,2 | 18,6 ± 0,2 | 19,4 ± 0,2 | 20,6 ± 0,2 | 22,2 ± 0,2 | 23,4 ± 0,2 | 7 |
| 23,4 ± 0,2 | 25,6 ± 0,2 | 22,9 ± 0,2 | 21 ± 0,2 | 20,1 ± 0,2 | 19,6 ± 0,2 | 22,2 ± 0,2 | 22,7 ± 0,2 | 24,2 ± 0,2 | |
| 25 ± 0,2 | 25,9 ± 0,2 | 24,6 ± 0,2 | 21,9 ± 0,2 | 20,3 ± 0,2 | 20 ± 0,2 | 22,9 ± 0,2 | 23,6 ± 0,2 | 24,5 ± 0,2 | 9 |
| 25,8 ± 0,2 | 26,2 ± 0,2 | 26,4 ± 0,2 | 22 ± 0,2 | 20,3 ± 0,2 | 20,5 ± 0,2 | 23,7 ± 0,2 | 24,1 ± 0,2 | 25,2 ± 0,2 | |
| 26 ± 0,2 | 26,7 ± 0,2 | 27,2 ± 0,2 | 22,6 ± 0,2 | 22,4 ± 0,2 | 22,8 ± 0,2 | 24,8 ± 0,2 | 24,3 ± 0,2 | 25,5 ± 0,2 | 11 |
| 27,8 ± 0,2 | 27 ± 0,2 | 28,8 ± 0,2 | 24,6 ± 0,2 | 23,7 ± 0,2 | 25,2 ± 0,2 | 25,1 ± 0,2 | 25,3 ± 0,2 | 26,7 ± 0,2 | |
| 29,2 ± 0,2 | 27,7 ± 0,2 | 35,5 ± 0,2 | 25,6 ± 0,2 | 25,9 ± 0,2 | 25,6 ± 0,2 | 25,4 ± 0,2 | 26,1 ± 0,2 | 27,1 ± 0,2 | 13 |
| 30,1 ± 0,2 | 28,2 ± 0,2 | 37,3 ± 0,2 | 27,6 ± 0,2 | 26,2 ± 0,2 | 26,9 ± 0,2 | 27,4 ± 0,2 | 27,1 ± 0,2 | 27,9 ± 0,2 | |
| 32,3 ± 0,2 | 28,9 ± 0,2 | 38,2 ± 0,2 | 29,2 ± 0,2 | 27,5 ± 0,2 | 27,2 ± 0,2 | 28,3 ± 0,2 | 29,1 ± 0,2 | 29,8 ± 0,2 | 15 |
| 37,5 ± 0,2 | 30,1 ± 0,2 | 41,7 ± 0,2 | 32,8 ± 0,2 | 28,8 ± 0,2 | 29,1 ± 0,2 | 28,8 ± 0,2 | 31,2 ± 0,2 | 30 ± 0,2 | |
| 40,4 ± 0,2 | 41,7 ± 0,2 | 44 ± 0,2 | 38,6 ± 0,2 | 30,7 ± 0,2 | 33,2 ± 0,2 | 29,7 ± 0,2 | 33 ± 0,2 | 30,8 ± 0,2 | 17 |

Descriere detaliată a invenției

Inventatorii au descoperit, în mod surprinzător, că 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazida este capabilă să formeze noi forme anhidre și solvați prin modificarea stării cristaline. Exemple de forme anhidre includ modificarea stării cristaline în prezenta solvenților ca dimetilsulfoxid, N,N'-dimetilacetamidă, piridină sau amestec cumen/dimetilsulfoxid (1:1 volumetric). Exemple de forme cristaline de tip solvat includ solvați de la amide cum ar fi N,N'-dimetilacetamida, solvați de la compuși cu structura lactamică cum ar fi N-metil-2-pirolidona, solvați de la sulfoxizi cum ar fi dimetilsulfoxid, solvați de la compuși organici heterociclici cum ar fi piridina, solvați de la compuși carbonilici cum ar fi formamida. Solvații s-au format în prezența solvenților polari, de preferat din clasa amidelor, sulfoxizilor, aldehydelor, compușilor cu structură lactamică și, respectiv, heterocicli.

Formele anhidre de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă includ:

a) Forma anhidră II de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă (așa cum este definită pe parcursul invenției);

b) Forma anhidră III de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă (așa cum este definită pe parcursul invenției).

Solvații de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă includ:

a) Solvatul de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă cu N,N'-dimetilacetamidă, în stoichiometrie 1:1, denumit în continuare Forma IV;

b) Solvatul de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă cu N-metil-2-pirolidonă, în stoichiometrie 1:2, denumit în continuare Forma V;

c) Solvatul de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă cu N-metil-2-pirolidonă, în stoichiometrie 1:1, denumit în continuare Forma VI;

d) Solvatul de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă cu dimetilsulfoxid, în stoichiometrie 1:2, denumit în continuare Forma VII;

RO 131219 B1

1 e) Solvatul de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofurăn-2-il)metilen]benzohidrazidă cu piridină, în
stoichiometrie 1:1, denumit în continuare Forma VIII;

3 f) Solvatul de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofurăn-2-il)metilen]benzohidrazidă cu formamidă, în
stoichiometrie 2,5:1, denumit în continuare Forma IX.

5 În continuare, prin solubilitate la temperatura camerei se înțelege solubilitatea la
echilibru, după 1 zi, a 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofurăn-2-il)metilen]benzohidrazidei în solventul de
7 dizolvare.

Forma II

9 Forma II în conformitate cu invenția se caracterizează prin spectrul FT-IR prezentat
în fig. 12, prin difractograma de raze X prezentată în fig. 21, printr-o analiză termogravime-
11 trică prezentată în fig. 3 și prin peak-urile de difracție așa cum sunt prezentate în tabelul 2.
Spectrul FT-IR al Formei II conține vibrațiile caracteristice la 3286 ± 4 ; 3145 ± 4 ; $1699 \pm$
13 $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$, așa cum este prezentat în fig. 12. Forma II este o formă anhidră a 4-hidroxi-N'-[(5-
nitrofurăn-2-il)metilen]benzohidrazidei, așa cum se poate vedea din fig. 3, care prezintă
15 termograma Formei II. Se poate vedea că Forma II are stabilitate termică ridicată, până la
temperaturi de 280°C . Se înțelege că solide ale Formei II pot conține apă sau solvent de
17 umectare, adică apă sau solvent ce nu fac parte în mod stoichiometric din rețeaua cristalină
a acestei forme.

19 Invenția, de asemenea, prezintă un procedeu de obținere a Formei II, care cuprinde
etapele:

21 a) dizolvarea 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofurăn-2-il)metilen]benzohidrazidei, Forma I, într-un
solvent în care aceasta are solubilitate mai mare sau egală cu 1 gL^{-1} la 25°C , ales din grupul
23 care cuprinde N,N'-dimetilacetamidă, dimetilsulfoxid, N-metil-2-pirolidonă, N,N'-dimetilforma-
midă, piridină sau amestecuri ce conțin acești solvenți, la o concentrație mai mare sau egală
25 cu 1 gL^{-1} , de preferință între 210 și 240 gL^{-1} ;

27 b) precipitarea Formei II la o temperatură cuprinsă în intervalul $0...10^\circ\text{C}$, prin
adăugarea soluției de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofurăn-2-il)metilen]benzohidrazidă peste un volum
de anti-solvent, egal cu de cel puțin 0,5 ori volumul soluției de la punctul a), de preferat între
29 2 și 20 ori volumul soluției de la punctul a), și recuperarea precipitatului prin uscare pe hârtie
de filtru la temperatura camerei. De preferat, adăugarea se realizează într-o singură etapă,
31 iar intervalul de timp în care se realizează adăugarea este de maximum 5 min.

Prin anti-solvent se înțelege pe parcursul acestei descrieri un lichid în care 4-hidroxi-
33 N'-[(5-nitrofurăn-2-il)metilen]benzohidrazida are solubilitate mai mică de 1 gL^{-1} la 25°C , și
este de preferință apă.

35 Alternativ, Forma II se poate obține prin procedeul care cuprinde următoarele etape:

a') la fel ca a) în procedeul de mai sus;

37 b') recristalizarea 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofurăn-2-il)metilen]benzohidrazidei dintr-un
solvent, de exemplu, dimetilsulfoxid, la o temperatură finală, de preferință cuprinsă în inter-
39 valul $20...5^\circ\text{C}$, cu o viteză de răcire de minimum 1°C h^{-1} , urmată de recuperarea precipitatului
prin uscare pe hârtie de filtru la temperatura camerei.

Forma III

41 Forma III în conformitate cu invenția se caracterizează prin spectrul FT-IR prezentat
43 în fig. 13, printr-o difractogramă de raze X prezentată în fig. 22, prin peak-urile de difracție
așa cum sunt prezentate în tabelul 2, și printr-o analiză termogravimetrică prezentată în fig. 4.
45 Spectrul FT-IR al acestei forme conține în plus o vibrație caracteristică la $1010-1015 \text{ cm}^{-1}$ față
de Forma I. Forma III este o formă anhidră a 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofurăn-2-il) metilen] benzo-
47 hidrazidei așa cum se poate vedea din fig. 4, care prezintă termograma Formei III. Mai

RO 131219 B1

mult, se poate vedea că Forma III are stabilitate termică ridicată, până la temperaturi de 280°C. Se înțelege că solidele obținute ale Formei III pot conține apă sau solvent de umectare, adică apă sau solvent ce nu fac parte în mod stoichiometric din rețeaua cristalină a acestui solid.

Invenția prezintă, de asemenea, un procedeu de obținere a Formei III, care cuprinde următoarele etape:

a) dizolvarea 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei Forma I într-un solvent în care aceasta are solubilitate mai mare sau egală cu 1 gL⁻¹ la 25°C, ales din grupul care cuprinde N,N'-dimetilacetamidă, dimetilsulfoxid, N-metil-2-pirolidonă, N,N'-dimetilformamidă, piridină, preferabil N-metil-2-pirolidonă, într-o concentrație cuprinsă preferabil în intervalul 10-60 gL⁻¹, sau într-un amestec cumen/DMSO, preferabil în raport volumetric 1:1, la o concentrație cuprinsă în intervalul 40...120 gL⁻¹;

b) filtrarea acestei soluții pe o membrană, de preferință politetrafluoroetilenă (PTFE) de 0,45 μm, la o temperatură cuprinsă, de preferință, între 20 și 50°C, și

c) evaporarea soluției filtrate la presiune mai mică sau egală cu presiunea de vapori a solventului la temperatura de evaporare, preferabil de 1...5 ori mai mică, până la evaporarea completă a solventului, și obținerea Formei III; parametrii preferați pentru această etapă sunt 120°C, 15...80 mbar, pentru soluția în N-metil-2-pirolidonă.

Forma IV

Forma IV, în conformitate cu invenția, se caracterizează prin spectrul FT-IR prezentat în fig. 14, printr-o difractogramă de raze X prezentată în fig. 23, printr-o analiză termogravimetrică prezentată în fig. 5, și prin peak-urile conform tabelului 2. Analiza termogravimetrică arată o pierdere de masă în intervalul 100...160°C de aproximativ 24% masic, comparativ cu o pierdere de masă teoretică de 24,05% masice pentru un solvat cu dimetilacetamidă în raport molar 1:1, urmată de descompunerea solidului la temperaturi de peste 280°C. Forma IV este un solvat stabil al 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei cu N,N'-dimetilacetamidă, în stoichiometrie 1:1. Prezența N,N'-dimetilacetamidei în solvatul denumit Forma IV este evidențiată de benzile de absorbție FT-IR specifice acestui solvent: 2945 ± 4; 2886 ± 4; 1652 ± 4; 1399 ± 4; 1176 ± 4 cm⁻¹, care sunt regăsite împreună cu benzile de absorbție caracteristice 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei.

Se înțelege, deci, că Forma IV conform invenției poate fi obținută din sisteme bicomponente sau multicomponente, sisteme ce conțin în mod necesar N,N'-dimetilacetamidă și 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă, prin metode ce conduc la obținerea de compus solid printr-o succesiune de operații ca, de exemplu, recristalizare, precipitare, evaporare, filtrare, difuzie sau combinații ale acestora.

Invenția prezintă, de asemenea, un procedeu de obținere a Formei IV, care cuprinde următoarele etape:

a) dizolvarea 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei în N,N'-dimetilacetamidă sau într-un amestec de solvenți dintre care un solvent este N,N'-dimetilacetamida, și în care 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazida are solubilitate mai mare sau egală cu 1 gL⁻¹ la 25°C, la o concentrație mai mare sau egală cu 1 gL⁻¹, preferabil 40...120 gL⁻¹;

b) recristalizarea 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei și uscare pe hârtia de filtru la temperatura camerei.

Alternativ, Forma IV se poate obține prin procedeu care cuprinde următoarele etape:

a') la fel ca a) în procedeu de mai sus;

b') evaporarea unei soluții de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă, preferabil la 60...130°C, sau

RO 131219 B1

1 b") precipitarea 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofură-2-il)metilen]benzohidrazidei dintr-o soluție,
2 prin adăugarea de antisolvent, care se alege preferabil dintre solvenți nemiscibili cu apa, de
3 tipul toluenului sau dietil eterului.

Forma V

5 Forma V, în conformitate cu invenția, se caracterizează prin spectrul FT-IR prezentat
6 în fig. 15, printr-o difractogramă de raze X prezentată în fig. 24, printr-o analiză termo-
7 gravimetrică prezentată în fig. 6, și prin peak-urile de difracție conform tabelului 2. Spectrul
8 FT-IR al formei V conține benzile de absorbție specifice vibrațiilor N-metil-2-pirolidonei, iar
9 analiza termogravimetrică arată o pierdere de masă în intervalul 100...200°C de aproximativ
10 41...42% (procente masice), comparativ cu o pierdere de masă teoretică de 41,87%
11 (procente masice) pentru un solvat 2:1, urmată de descompunerea solidului la temperaturi
12 de peste 280°C. Forma V este un solvat al 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofură-2-il)metilen]benzohi-
13 drazidei cu N-metil-2-pirolidonă, în stoichiometrie 1:2. Prezența N-metil-2-pirolidonei în
14 solvatul denumit Forma V este evidențiată de benzile de absorbție FT-IR specifice acestui
15 solvent: 2951 ± 4 ; 2921 ± 4 ; 1664 ± 4 ; 1652 ± 4 ; $1301 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$, care sunt regăsite împreună
16 cu benzile de absorbție caracteristice 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofură-2-il)metilen]benzohidrazidei.

17 Se înțelege deci că Forma V conform invenției poate fi obținută din sisteme bico-
18 mponente sau multicomponente, ce conțin în mod necesar N-metil-2-pirolidonă și 4-hidroxi-
19 N'-[(5-nitrofură-2-il)metilen]benzohidrazidă, prin metode ce conduc la obținerea de compus
20 solid printr-o succesiune de operații fizice, controlate cinetic, ca, de exemplu, recristalizare,
21 precipitare, filtrare, difuzie sau combinații ale acestora. Nucleerea și cristalizarea au loc
22 rapid, în maximum 1 h, mai preferabil maximum 0,01...0,1 h. Se înțelege, de asemenea, că
23 anumite metode de obținere de compus solid sub control cinetic, de exemplu, evaporarea
24 la temperaturi mai mari de 90...100°C, pot conduce la forme anhidre, datorită stabilității
25 termice mai scăzute a solvatului față de formele anhidre, așa cum se observă din fig. 6.

26 Invenția prezintă, de asemenea, un procedeu de obținere a Formei V, ce cuprinde
27 următoarele etape:

28 a) recristalizarea 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofură-2-il)metilen]benzohidrazidei în N-metil-2-
29 pirolidonă, de preferat la $-25\text{W}...+25^\circ\text{C}$, urmată de recuperarea precipitatului de Forma V;

30 b) precipitarea unei soluții de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofură-2-il)metilen]benzohidrazidă
31 în N-metil-2-pirolidonă, prin adăugarea de anti-solvent, ales preferabil dintre acetat de etil,
32 dietil eter, etanol, apa, și recuperarea precipitatului de Forma V.

Forma VI

33 Forma VI, în conformitate cu invenția, se caracterizează prin spectrul FT-IR prezentat
34 în fig. 16, printr-o difractogramă de raze X prezentată în fig. 25, printr-o analiză termogravi-
35 metrică prezentată în fig. 7, și prin peak-urile de difracție conform tabelului 2. Analiza
36 termogravimetrică arată o pierdere de masă în intervalul 100...200°C de aproximativ
37 25...26% (procente masice), comparativ cu o pierdere de masă teoretică de 26,48% (pro-
38 cente masice) pentru un solvat 1:1, urmată de descompunerea solidului la temperaturi de
39 peste 280°C. Forma VI este un solvat al 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofură-2-il)metilen]benzohidra-
40 zidei cu N-metil-2-pirolidonă, în stoichiometrie 1:1. Prezența N-metil-2-pirolidonei în solvatul
41 denumit FormaVI este evidențiată de benzile de absorbție FT-IR specifice acestui solvent
42 și ale 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofură-2-il)metilen]benzohidrazidei în această formă: 2951 ± 4 ;
43 2920 ± 4 ; 1663 ± 4 ; 1654 ± 4 ; $1301 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$.

44 Se înțelege deci că Forma VI conform invenției poate fi obținută din sisteme
45 bicomponente sau multicomponente ce includ N-metil-2-pirolidonă și 4-hidroxi-N'-[(5-nitro-
46 fură-2-il)metilen]benzohidrazidă, de preferat prin metode uzuale aflate sub control termo-
47 dinamic, ce conduc la obținerea de compus solid. Nucleerea și cristalizarea au loc lent, în

RO 131219 B1

minimum 1 h, mai preferabil 10...50 h. Se înțelege, de asemenea, că anumite metode de obținere de compus solid sub control termodinamic, de exemplu, evaporarea, pot conduce la forme anhidre, datorită stabilității termice mai scăzute a solvatului față de formele anhidre, de exemplu, la temperaturi mai mari de 100...120°C.

Invenția prezintă, de asemenea, un procedeu de obținere a Formei VI, ce cuprinde următoarele etape:

a) recristalizarea lentă, de exemplu, în intervalul 0,1...3 zile, a unei soluții de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă în amestec N-metil-2-pirolidonă cu acetonă sau dioxan, într-un raport volumetric cuprins între 1:4 și 1:20;

b) difuzia unui anti-solvent miscibil cu N-metil pirolidona, de exemplu, acetonă, într-o soluție de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă în N-metil-2-pirolidonă.

Forma VII

Forma VII în conformitate cu invenția se caracterizează prin spectrul FT-IR prezentat în fig. 17, printr-o difractogramă de raze X prezentată în fig. 26, printr-o analiză termogravimetrică prezentată în fig. 8, și prin peak-urile de difracție conform tabelului 2. Spectrul FT-IR al Formei VII conține benzile de absorbție specifice vibrațiilor dimetilsulfoxidului și ale 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei în această formă: 3264 ± 4; 1644 ± 4; 1389 ± 4; 955 ± 4; 942 ± 4, iar analiza termogravimetrică arată o pierdere de masă în intervalul 60...170°C de aproximativ 32...35% (procente masice), comparativ cu o pierdere de masă teoretică de 36,22% (procente masice) pentru un solvat 2:1, urmată de descompunerea solidului la temperaturi de peste 280°C. Forma VII este un solvat al 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei cu dimetilsulfoxid (DMSO), în stoichiometrie 1:2.

Se înțelege deci că Forma VII conform invenției poate fi obținută din sisteme bicomponente sau multicomponente, ce includ dimetilsulfoxid și 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă, prin metode uzuale ce conduc la obținerea de compus solid, de preferat la temperaturi cuprinse între -25 și +20°C. Se înțelege, de asemenea, că anumite metode de obținere de compus solid, de exemplu, evaporarea, pot conduce la forme anhidre, datorită stabilității termice mai scăzute a solvatului față de formele anhidre, de exemplu, la temperaturi mai mari de 50...80°C.

Invenția prezintă, de asemenea, un procedeu de obținere a Formei VII, ce cuprinde următoarele etape:

a) recristalizarea Formei VII dintr-o soluție de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă în DMSO sau amestec de DMSO cu alt solvent, de exemplu, cumen, în raport volumetric 1:1, de preferat, la temperaturi cuprinse între -25 și +20°C;

b) precipitarea unei soluții de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă în DMSO, prin adăugarea unui antisolvent, de exemplu, toluen, și separarea solidului.

Forma VIII

Forma VIII în conformitate cu invenția se caracterizează prin difractograma de raze X prezentată în fig. 27, printr-o analiză termogravimetrică prezentată în fig. 9, prin spectrul FT-IR prezentat în fig. 18, și prin peak-urile de difracție conform tabelului 2. Analiza termogravimetrică arată o pierdere de masă în intervalul 80...140°C de aproximativ 21...22% (procente masice), comparativ cu o pierdere de masă teoretică de 22,33% (procente masice) pentru un solvat 1:1, urmată de descompunerea solidului la temperaturi de peste 280°C. Forma VIII este un solvat al 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei cu piridină, în stoichiometrie 1:1.

Se înțelege deci că Forma VIII, conform invenției, poate fi obținută din sisteme bicomponente sau multicomponente ce includ piridină și 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă, prin metode uzuale ce conduc la obținerea de compus solid. Se înțelege,

RO 131219 B1

1 de asemenea, că anumite metode de obținere de compus solid, de exemplu, prin evaporare,
2 pot conduce la forme anhidre, datorită stabilității termice mai scăzute a solvatului față de
3 formele anhidre, de exemplu, la temperaturi mai mari de 80...100°C.

4 Invenția prezintă, de asemenea, un procedeu de obținere a Formei VIII, ce cuprinde
5 următoarele etape:

6 a) recristalizarea Formei VIII dintr-o soluție de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il) metilen]
7 benzohidrazidă în piridină;

8 b) evaporarea unei soluții de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă
9 în piridină, de preferat la o temperatură cuprinsă între -20°C și +100°C, și o presiune
10 cuprinsă în intervalul 1...1100 mbar, de preferat până la înlăturarea completă a solventului,
11 sau suplimentar un timp cuprins între 0 și 3 h.

Forma IX

12 Forma IX în conformitate cu invenția se caracterizează prin spectrul FT-IR prezentat
13 în fig. 19, printr-o difractogramă de raze X prezentată în fig. 28, printr-o analiză termo-
14 gravimetrică prezentată în fig. 10, și prin peak-urile de difracție conform tabelului 2. Analiza
15 termogravimetrică arată o pierdere de masă în intervalul 80...190°C de aproximativ 28...30%
16 (procente masice), comparativ cu o pierdere de masă teoretică de 29,04% (procente masice)
17 pentru un solvat 2,5:1, urmată de descompunerea solidului la temperaturi de peste 280°C.
18 Forma IX este un solvat al 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei cu forma-
19 midă în stoichiometrie 2,5:1. Prezența formamidei în solvatul denumit Forma IX este
20 evidențiată de benzile de absorbție FT-IR specifice acestui solvent și ale nifuroxazidei în
21 această formă, respectiv, 3454 ± 4; 3503 ± 4; 2941 ± 4; 1644 ± 4; 1300 ± 4; 1197 ± 4 cm⁻¹.

22 Se înțelege deci că Forma IX conform invenției poate fi obținută din sisteme bicom-
23 ponente sau multicomponente ce includ formamidă și 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il) metilen]
24 benzohidrazidă, prin metode uzuale ce conduc la obținerea de compus solid. Se înțelege,
25 de asemenea, că anumite metode de obținere de compus solid, de exemplu, evaporarea,
26 pot conduce la forme anhidre, datorită stabilității termice mai scăzute a solvatului față de
27 formele anhidre, de exemplu, la temperaturi mai mari de 70...90°C.

28 Invenția prezintă, de asemenea, un procedeu de obținere a Formei IX, care cuprinde
29 recristalizarea dintr-o soluție de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă în
30 formamidă.

31 În continuare se dau 9 exemple de realizare a invenției.

32 **Exemplul 1.** Producerea Formei IV a 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen] benzohi-
33 drazidei

34 Procedeu 1: 106 mg de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă s-au
35 dizolvat în 0,5 ml de DMA (N,N'-dimetilacetamidă) la 45°C, pe o plită electrică, sub agitare
36 continuă, timp de 1 h. Soluția rezultată s-a filtrat la cald cu ajutorul unui filtru de politetra-
37 fluoroetilenă (PTFE), și a fost răcită și stocată la temperatura de 5°C pentru câteva zile,
38 pentru a precipita. Recuperarea solidului din soluție s-a realizat prin filtrare și uscare pe hârtie
39 de filtru, la temperatura camerei.

40 Procedeu 2: 106 mg de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă s-au
41 dizolvat în 0,5 ml de DMA (N,N'-dimetilacetamidă) la 45°C, pe o plită electrică, sub agitare
42 continuă, timp de 1 h. Soluția rezultată s-a filtrat la cald cu ajutorul unui filtru PTFE, și a fost
43 păstrată la 45°C. 4,5 ml de toluen au fost stocați sub răcire la 5°C, pe baie de gheață. Soluția
44 de 4-hidroxi-n'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă a fost adăugată volumului de toluen
45 în picătură, sub agitare continuă și pe baie de gheață. În aceste condiții are loc precipitarea
46 solidului la 5°C. Suspensia s-a menținut la această temperatură pentru cel puțin 1 h.
47 Recuperarea precipitatului s-a realizat prin filtrare la vid și uscare pe hârtie de filtru.

RO 131219 B1

| | |
|--|----------------------------|
| Exemplul 2. Producerea Formei II a 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen] benzo- hidrazidei | 1 |
| Procedeul 1: 63 mg de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă s-au dizolvat în 0,3 ml de DMSO (dimetilsulfoxid) la 45°C, pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de 1 h. Soluția rezultată este filtrată la cald cu ajutorul unui filtru PTFE. Soluția filtrată este păstrată la 45°C. 2,5 ml de apă este ținută la 5°C, pe baie de gheață, peste care se toarnă în picătură, sub agitare continuă, 0,25 ml din soluția filtrată la 45°C. În aceste condiții are loc precipitarea solidului la 5°C. Suspensia se menține la această temperatură pentru cel puțin 1 h. Recuperarea precipitatului se realizează prin uscare pe hârtie de filtru la temperatura camerei. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma II a 4-hidroxi-N'-[(5- nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei. | 3 5 7 9 11 |
| Procedeul 2: 63 mg de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă s-au dizolvat în 0,3 ml de DMA (N,N'-dimetilacetamidă) la 45°C, pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de 1 h. Soluția rezultată este filtrată la cald cu ajutorul unui filtru PTFE. Soluția filtrată este păstrată la 45°C. 2,5 ml de apă sunt ținute la 5°C, pe baie de gheață, peste care se toarnă în picătură, sub agitare continuă, 0,25 ml din soluția filtrată la 45°C. În aceste condiții are loc precipitarea solidului la 5°C. Suspensia se menține la această temperatură pentru cel puțin 1 h. Recuperarea precipitatului se realizează prin uscare pe hârtie de filtru la temperatura camerei. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma II a 4-hidroxi-N'-[(5- nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei. | 13 15 17 19 |
| Exemplul 3. Producerea Formei III a 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen] benzo- hidrazidei | 21 |
| Procedeu: 54 mg de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă s-au dizolvat în 0,5 ml amestec cumen:DMSO (1:1, v/v) la 65°C, pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de 1 h. Soluția rezultată este filtrată la cald cu ajutorul unui filtru PTFE. Soluția filtrată este lăsată să se răcească la temperatura camerei timp de o zi, pentru a precipita, întrucât după o zi în soluție nu precipită solid; aceasta este uscată la vid la 120°C și 10 mbar pentru câteva ore. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma III a 4-hidroxi-N'-[(5-nitro- furan-2-il)metilen]benzohidrazidei. | 23 25 27 29 |
| Exemplul 4. Producerea Formei V a 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen] benzo- hidrazidei | 31 |
| Procedeul 1: 43 mg de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă s-au dizolvat în 0,4 ml de NMP (N-metil-2-pirolidonă) la 45°C, pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de 1 h. Soluția rezultată este filtrată la cald cu ajutorul unui filtru PTFE. Soluția filtrată este răcită la temperatura de 5°C pentru câteva zile, pentru a precipita. Recuperarea solidului din soluție se realizează prin uscare pe hârtie de filtru la temperatura camerei; în urma analizelor efectuate a rezultat Forma V a 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen] benzo- hidrazidei. | 33 35 37 |
| Procedeul 2: 54 mg de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă s-au dizolvat în 0,5 ml de NMP (N-metil-2-pirolidonă) la 45°C, pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de 1 h. Soluția rezultată este filtrată la cald cu ajutorul unui filtru PTFE. Soluția filtrată este păstrată la 45°C. 4,5 ml de acetat de etil sunt ținute la 5°C, pe baie de gheață, peste care se toarnă în picătură, sub agitare continuă, 0,45 ml din soluția filtrată la 45°C. În aceste condiții are loc precipitarea solidului la 5°C. Suspensia se menține la aceasta temperatură pentru cel puțin 1 h. Recuperarea precipitatului se realizează prin filtrare la vid. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma V a 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen] benzohidrazidei. | 39 41 43 45 47 |

RO 131219 B1

1 Procedeul 3: 20 mg de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă s-au
2 dizolvat în 0,25 ml de NMP (N-metil-2-pirolidonă) la 40°C, pe o plită electrică, sub agitare
3 continuă, timp de 30 min. Soluția rezultată este filtrată la cald cu ajutorul unui filtru PTFE.
4 Într-un flacon cu dop s-au măsurat 2,5 ml de dietil eter, iar solventul organic s-a ținut la 5°C.
5 Într-un alt flacon mai mic, s-au măsurat 0,1 ml din soluția filtrată la 40°C. Flaconul ce conține
6 soluția filtrată de NMP s-a introdus în flaconul ce conține dietil eterul la 5°C, și s-au menținut
7 în aceste condiții pe o perioadă de două săptămâni, timp în care a avut loc difuzarea dietil
8 eterului în soluția de NMP, și precipitarea solidului. În aceste condiții are loc precipitarea
9 solidului la 5°C. Recuperarea solidului din soluție se realizează prin uscare pe hârtie de filtru
10 la temperatura camerei. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma V a 4-hidroxi-N'-[(5-
11 nitrofuran-2il)metilen]benzohidrazidei.

12 **Exemplul 5. Producerea Formei VI a 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen] benzo-**
13 **hidrazidei**

14 Procedeul 1: 81 mg de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă s-au
15 dizolvat în 1 ml de NMP (N-metil-2-pirolidonă) la 40°C, pe o plită electrică, sub agitare con-
16 tinuă, timp de 30 min. Soluția rezultată este filtrată la cald cu ajutorul unui filtru PTFE. Într-un
17 flacon cu dop s-au măsurat 8 ml de dietil eter, iar solventul organic s-a ținut la temperatura
18 camerei. Într-un alt flacon mai mic s-au măsurat 0,7 ml din soluția filtrată la 40°C. Flaconul
19 ce conține soluția filtrată de NMP s-a introdus în flaconul ce conține dietil eterul la
20 temperatura camerei, și s-au menținut în aceste condiții pe o perioadă de două săptămâni,
21 timp în care are loc difuzarea dietil eterului în soluția de NMP, și precipitarea solidului. În
22 aceste condiții are loc precipitarea solidului la temperatura camerei. Recuperarea solidului
23 din soluție se realizează prin uscare pe hârtie de filtru la temperatura camerei. În urma anali-
24 zelor efectuate a rezultat Forma VI a 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2il)metilen]benzohidrazidei.

25 **Exemplul 6. Producerea Formei VII a 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzo-**
26 **hidrazidei**

27 Procedeul 1: 105 mg de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă s-au
28 dizolvat în 0,5 ml de DMSO (dimetilsulfoxid) la 60...70°C, pe o plită electrică, sub agitare
29 continuă, timp de 1 h. Soluția rezultată este filtrată la cald cu ajutorul unui filtru PTFE. Soluția
30 filtrată este păstrată la 5°C pentru câteva zile. Recuperarea precipitatului se realizează prin
31 filtrare și uscare pe hârtie de filtru. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma VII a 4-
32 hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei.

33 Procedeul 2: 105 mg de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă s-au
34 dizolvat în 0,5 ml de DMSO (dimetilsulfoxid) la 45°C, pe o plită electrică, sub agitare
35 continuă, timp de 1 h. Soluția rezultată este filtrată la cald cu ajutorul unui filtru PTFE. Soluția
36 filtrată este păstrată la 45°C. 4 ml de toluen este ținut la 5°C, pe baie de gheață, peste care
37 se toarnă în picătură, sub agitare continuă, 0,4 ml din soluția filtrată la 45°C. În aceste
38 condiții are loc precipitarea solidului la 5°C. Suspensia se menține la această temperatură
39 pentru cel puțin 1 h. Recuperarea precipitatului se realizează prin filtrare la vid. În urma anali-
40 zelor efectuate a rezultat Forma VII a 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei.

41 **Exemplul 7. Producerea Formei VIII a 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzo-**
42 **hidrazidei**

43 Procedeul 1: 19 mg de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă s-au
44 dizolvat în 0,5 ml de piridină la 45°C, pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de 1 h.
45 Soluția rezultată este filtrată la cald cu ajutorul unui filtru PTFE. Soluția filtrată este răcită la
46 temperatura de 5°C pentru câteva zile (1...2 zile), pentru a precipita. Recuperarea solidului
47 din soluție se realizează prin uscare pe hârtie de filtru la temperatura camerei. În urma anali-
48 zelor efectuate a rezultat Forma VIII a 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei.

RO 131219 B1

Procedeul 2: 76 mg de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofur-2-il)metilen]benzohidrazidă s-au dizolvat în 4,5 ml de piridină la temperatura camerei, pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de 2 h, până când întreaga cantitate de material se dizolvă în piridină. Soluția rezultată este uscată la temperatura camerei și 25 mbar pentru câteva ore (aproximativ 10 h). În urma analizelor efectuate a rezultat Forma VIII a 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofur-2-il)metilen]benzohidrazidei.

Exemplul 8. *Producerea Formei IX a 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofur-2-il)metilen] benzohidrazidei*

Procedeul 1: 54 mg de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofur-2-il)metilen]benzohidrazidă s-au dizolvat în 2,6 ml de FA (formamidă) la 60...70°C, pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de 1 h. Soluția rezultată este filtrată la cald cu ajutorul unui filtru PTFE. Soluția filtrată este lăsată să se răcească la 5°C timp de o zi, pentru a precipita. Recuperarea solidului din soluție se realizează prin filtrare la vid. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma IX a 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofur-2-il)metilen]benzohidrazidei.

Exemplul 9. *Procedeu de obținere a Formei anhidre I prin desolvatarea Formei solvate VII*

50 mg de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofur-2-il)metilen]benzohidrazidă aflată în Forma cristalină VII au fost uscate într-o etuvă de vid, la temperatura de 100°C, timp de 2 h, la o presiune de 10 mbar. În urma analizelor efectuate, solidul obținut constă în Forma I a 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofur-2-il)metilen]benzohidrazidei.

Bibliografie

US 3290213 (06.12.1966).

B. Pniewska, M. Januchowski, Pol. J. Chem. (1998), 72, 2629.

RO 131219 B1

Revendicări

1

3 1. Formă cristalină anhidră II a 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei,
cu următoarele maxime de difracție de raze X: $8,1 \pm 0,2$, $13,5 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $17,5 \pm 0,2$,
5 $17,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $23 \pm 0,2$, $23,2 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$, $25,6 \pm 0,2$, $25,9 \pm 0,2$, $26,2$
 $\pm 0,2$, $26,7 \pm 0,2$, $27 \pm 0,2$, $27,7 \pm 0,2$, $28,2 \pm 0,2$, $28,9 \pm 0,2$, $30,1 \pm 0,2$, $41,7 \pm 0,2$.

7 2. Formă cristalină anhidră III a 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei,
cu următoarele maxime de difracție de raze X: $13,4 \pm 0,2$, $14,3 \pm 0,2$, $14,8 \pm 0,2$, $15,9 \pm 0,2$,
9 $16 \pm 0,2$, $17,3 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $20,6 \pm 0,2$, $21,2 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $24,6 \pm 0,2$, $26,4$
 $\pm 0,2$, $27,2 \pm 0,2$, $28,8 \pm 0,2$, $35,5 \pm 0,2$, $37,3 \pm 0,2$, $38,2 \pm 0,2$, $41,7 \pm 0,2$, $44 \pm 0,2$.

11 3. Formă cristalină solvatată IV a 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzo-
hidrazidei cu mono-N,N'-dimetilacetamidă în stoichiometrie 1:1, cu următoarele maxime de
13 difracție de raze X: $6,6 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$, $16 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $16,9 \pm 0,2$, $17 \pm 0,2$,
 $17,3 \pm 0,2$, $17,8 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$, $21 \pm 0,2$, $21,9 \pm 0,2$, $22 \pm 0,2$, $22,6 \pm 0,2$, $24,6 \pm 0,2$, $25,6$
15 $\pm 0,2$, $27,6 \pm 0,2$, $29,2 \pm 0,2$, $32,8 \pm 0,2$, $38,6 \pm 0,2$.

17 4. Formă cristalină solvatată V a 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen] benzo-
hidrazidei cu N-metil-2-pirolidonă în stoichiometrie 1:2, cu următoarele maxime de difracție
de raze X: $7,8 \pm 0,2$, $10,6 \pm 0,2$, $13,1 \pm 0,2$, $13,8 \pm 0,2$, $15,4 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$, $17,9$
19 $\pm 0,2$, $18,2 \pm 0,2$, $18,6 \pm 0,2$, $20,1 \pm 0,2$, $20,3 \pm 0,2$, $20,3 \pm 0,2$, $22,4 \pm 0,2$, $23,7 \pm 0,2$, $25,9$
 $\pm 0,2$, $26,2 \pm 0,2$, $27,5 \pm 0,2$, $28,8 \pm 0,2$, $30,7 \pm 0,2$.

21 5. Formă cristalină solvatată VI a 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzo-
hidrazidei cu mono-N-metil-2-pirolidonă în stoichiometrie 1:1, cu următoarele maxime de
23 difracție de raze X: $7,9 \pm 0,2$, $8 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $12,9 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$,
 $16,4 \pm 0,2$, $18,2 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $20 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $22,8 \pm 0,2$, $25,2 \pm 0,2$, $25,6 \pm$
25 $0,2$, $26,9 \pm 0,2$, $27,2 \pm 0,2$, $29,1 \pm 0,2$, $33,2 \pm 0,2$.

27 6. Formă cristalină solvatată VII a 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzo-
hidrazidei cu dimetilsulfoxid în stoichiometrie 1:2, cu următoarele maxime de difracție de raze
X: $9,6 \pm 0,2$, $12,3 \pm 0,2$, $13,6 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $18,6 \pm 0,2$, $19 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$,
29 $19,8 \pm 0,2$, $20,6 \pm 0,2$, $22,2 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $23,7 \pm 0,2$, $24,8 \pm 0,2$, $25,1 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$,
 $27,4 \pm 0,2$, $28,3 \pm 0,2$, $28,8 \pm 0,2$, $29,7 \pm 0,2$.

31 7. Formă cristalină solvatată VIII a 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzo-
hidrazidei cu piridină în stoichiometrie 1:1, cu următoarele maxime de difracție de raze X: $4,7$
33 $\pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $21 \pm 0,2$, $21,5 \pm$
 $0,2$, $22,2 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $23,6 \pm 0,2$, $24,1 \pm 0,2$, $24,3 \pm 0,2$, $25,3 \pm 0,2$, $26,1 \pm 0,2$, $27,1 \pm$
35 $0,2$, $29,1 \pm 0,2$, $31,2 \pm 0,2$, $33 \pm 0,2$.

37 8. Formă cristalină solvatată IX a 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzo-
hidrazidei cu piridină în stoichiometrie 2,5:1, Forma solvat IX, cu următoarele maxime de
difracție de raze X: $9,6 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $13,8 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $20,3$
39 $\pm 0,2$, $21,1 \pm 0,2$, $22 \pm 0,2$, $23,4 \pm 0,2$, $24,2 \pm 0,2$, $24,5 \pm 0,2$, $25,2 \pm 0,2$, $25,5 \pm 0,2$, $26,7 \pm$
 $0,2$, $27,1 \pm 0,2$, $27,9 \pm 0,2$, $29,8 \pm 0,2$, $30 \pm 0,2$, $30,8 \pm 0,2$.

41 9. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 1, care cuprinde etapele:
a) dizolvarea 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei, Forma I, într-un
43 solvent în care aceasta are solubilitate mai mare sau egală cu 1 gL^{-1} la 25°C , ales din grupul
care cuprinde N,N'-dimetilacetamidă, dimetilsulfoxid, N-metil-2-pirolidonă, N,N'-dimetil-
45 formamidă, piridină sau amestecuri ce conțin acești solvenți, la o concentrație mai mare sau
egală cu 1 gL^{-1} , de preferință în intervalul $210...240 \text{ gL}^{-1}$;

47 b) precipitarea din soluția obținută în a) la o temperatură cuprinsă între 0 și 10°C , prin
adăugarea soluției de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă peste un volum
49 de anti-solvent, egal cu de cel puțin $0,5$ ori volumul soluției de la punctul a), de preferat între
 2 și 20 ori volumul soluției de la punctul a), și recuperarea precipitatului prin uscare pe hârtie
51 de filtru la temperatura camerei, sau, alternativ etapei b):

RO 131219 B1

- b') recristalizarea 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei, Forma II, dintr-un solvent, de exemplu, dimetilsulfoxid, la o temperatură finală, de preferință cuprinsă în intervalul 20...5°C, cu o viteză de răcire de minimum 1°C h⁻¹, urmată de recuperarea precipitatului prin uscare pe hârtie de filtru la temperatura camerei. 1
10. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 2, care cuprinde etapele: 5
- a) dizolvarea 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei, Forma I, într-un solvent în care aceasta are solubilitate mai mare sau egală cu 1 gL⁻¹ la 25°C, ales din grupul care cuprinde N,N'-dimetilacetamidă, dimetilsulfoxid, N-metil-2-pirolidonă, N,N'-dimetilformamidă, piridină, preferabil N-metil-2-pirolidonă, într-o concentrație cuprinsă preferabil în intervalul 10...60 gL⁻¹, sau într-un amestec cumen/DMSO, preferabil în raport volumetric 1:1, la o concentrație cuprinsă în intervalul 40...120 gL⁻¹; 7
- b) filtrarea acestei soluții pe o membrană, de preferință, politetrafluoroetilenă de 0,45 μm, la o temperatură cuprinsă, de preferință, între 20 și 50°C, și evaporarea soluției filtrate la o presiune mai mică sau egală cu presiunea de vapori a solventului la temperatura de evaporare, preferabil de 1...5 ori mai mică, până la evaporarea completă a solventului, și obținerea Formei III; parametri preferați pentru această etapă sunt 120°C, 15...80 mbar, pentru soluția în N-metil-2-pirolidonă. 9
11. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 3, care cuprinde următoarele etape: 11
- a) dizolvarea 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei, Forma I, în N,N'-dimetilacetamidă sau într-un amestec de solvenți, dintre care un solvent este N,N'-dimetilacetamidă, și în care 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazida are solubilitate mai mare sau egală cu 1 gL⁻¹ la 25°C, la o concentrație mai mare sau egală cu 1 gL⁻¹, preferabil de 40...120 gL⁻¹; 13
- b) recristalizarea 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei și uscare pe hârtia de filtru la temperatura camerei, sau alternativ cu: 15
- b') evaporarea unei soluții de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen] benzohidrazidă, preferabil la 60...130°C, sau alternativ cu: 17
- b'') precipitarea 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei dintr-o soluție, prin adăugarea de antisolvent, care se alege preferabil dintre solvenții nemiscibili cu apa, de tipul toluenului sau dietil eterului. 19
12. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 4, care cuprinde următoarele etape: 21
- a) recristalizarea 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei, Forma I, în N-metil-2-pirolidonă, de preferat la -25...+25°C, urmată de recuperarea precipitatului de Forma V; 23
- b) precipitarea unei soluții de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen] benzohidrazidă în N-metil-2-pirolidonă, prin adăugarea de anti-solvent, ales preferabil dintre acetat de etil, dietil eter, etanol, apă, și recuperarea precipitatului de Forma V. 25
13. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 5, care cuprinde următoarele etape: 27
- a) recristalizarea lentă, de exemplu, între 0,1 și 3 zile, a unei soluții de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă în amestec N-metil-2-pirolidonă cu acetonă sau dioxan, într-un raport volumetric cuprins între 1:4 și 1:20; 29
- b) difuzia unui anti-solvent miscibil cu N-metil pirolidonă, de exemplu, acetonă, într-o soluție de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă în N-metil-2-pirolidonă. 31

RO 131219 B1

1 14. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 6, care cuprinde urmă-
toarele etape:

3 a) recristalizarea Formei VII dintr-o soluție de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]
benzohidrazidă în DMSO sau amestec de DMSO cu alt solvent, de exemplu, cumen, în
5 raport volumetric 1:1, de preferat la temperaturi cuprinse între -25 și +20°C;

7 b) precipitarea unei soluții de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă
în DMSO, prin adăugarea unui antisolvent, de exemplu, toluen, și separarea solidului.

9 15. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 7, care cuprinde urmă-
toarele etape:

11 a) recristalizarea Formei VIII dintr-o soluție de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]
benzohidrazidă în piridină;

13 b) evaporarea unei soluții de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă
în piridină, de preferat la o temperatură cuprinsă în intervalul -20...+100°C, și o presiune de
15 1...1100 mbar, de preferat până la înlăturarea completă a solventului, sau suplimentar un
timp cuprins între 0 și 3 h.

17 16. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 8, care cuprinde: recristali-
zarea dintr-o soluție de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă în formamidă.

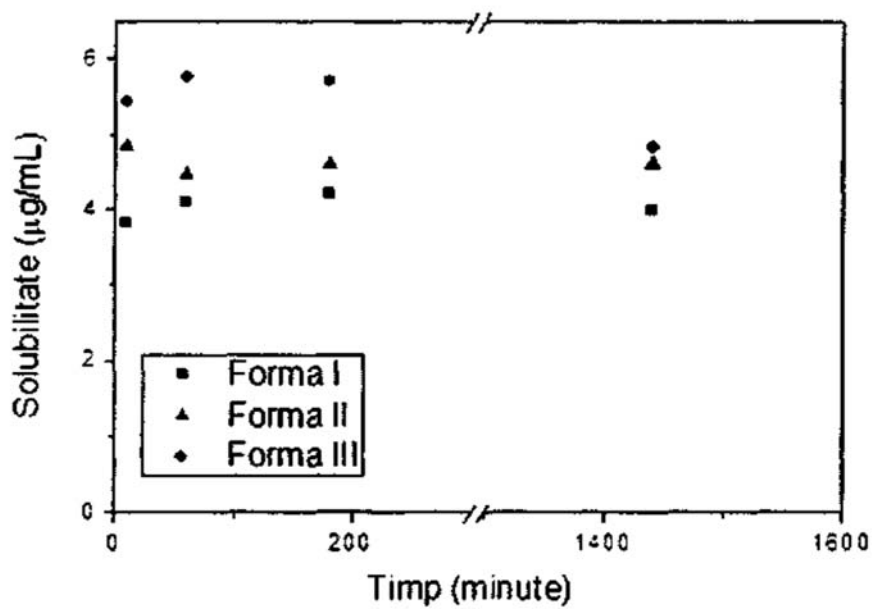


Fig. 1

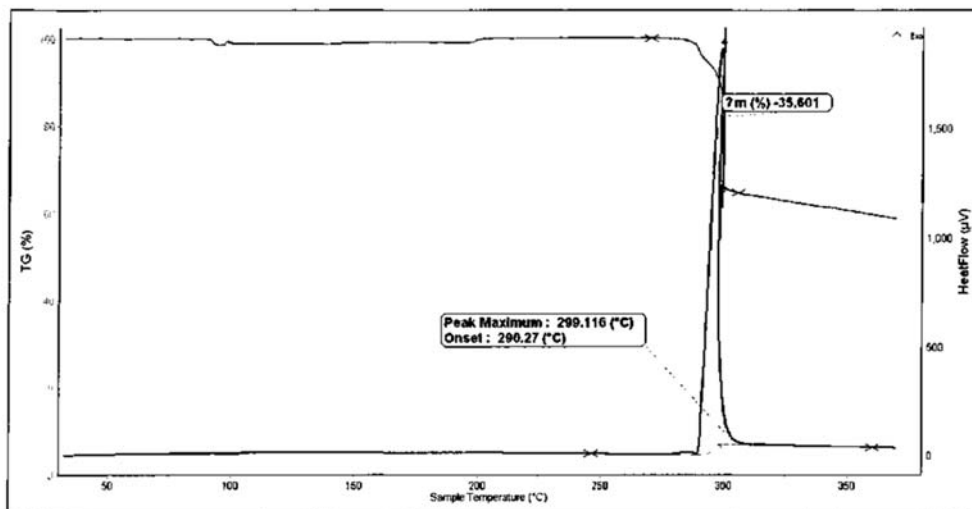


Fig. 2

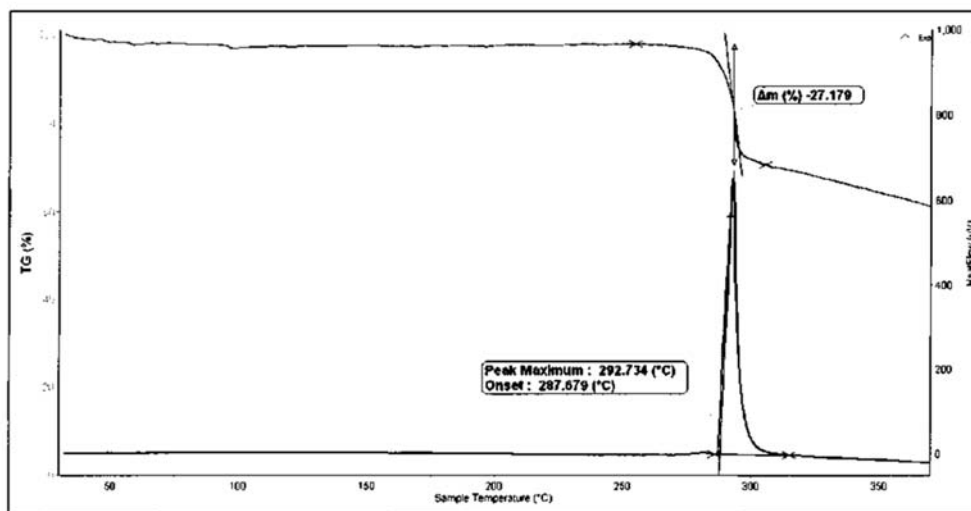


Fig. 3

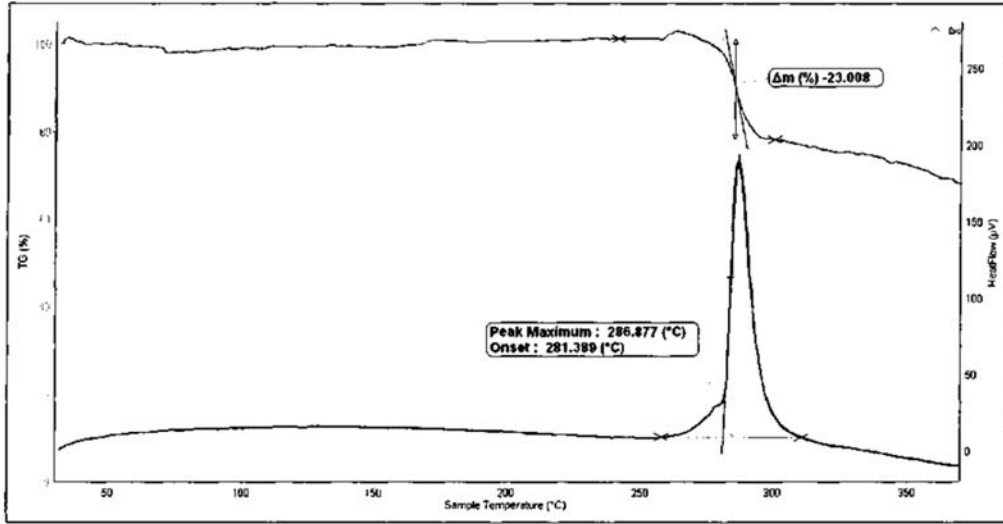


Fig. 4

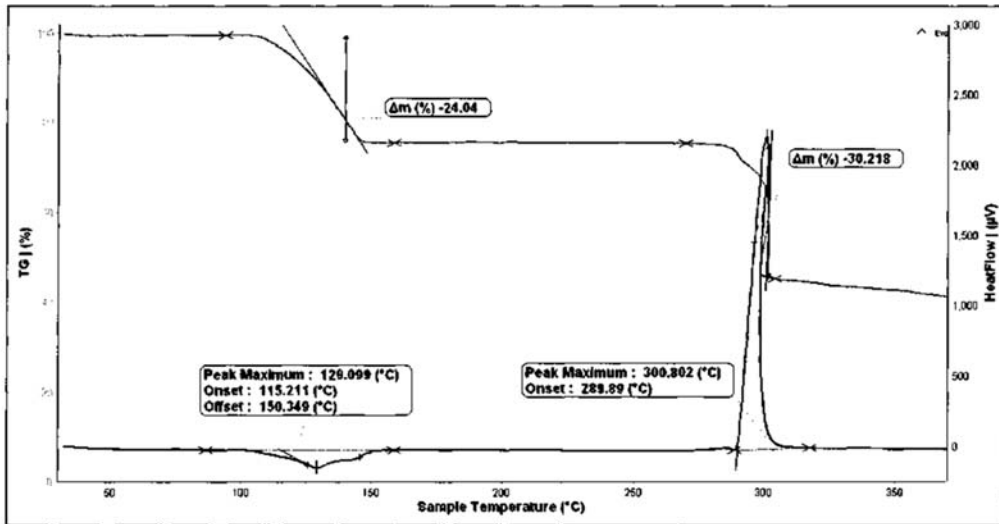


Fig. 5

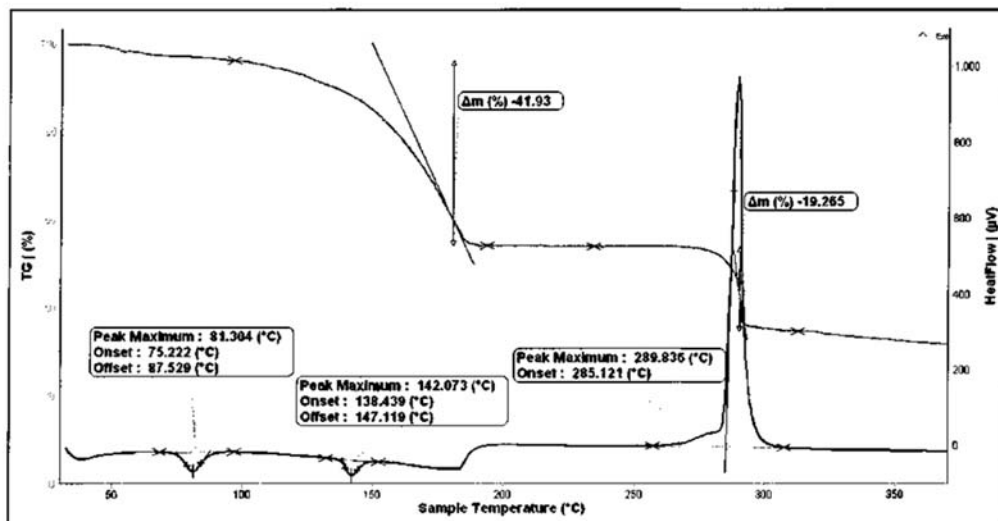


Fig. 6

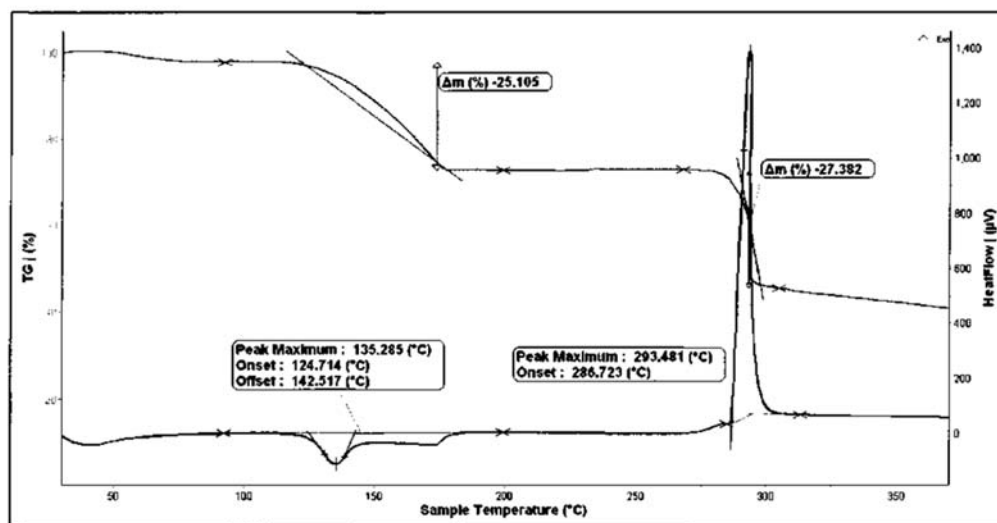


Fig. 7

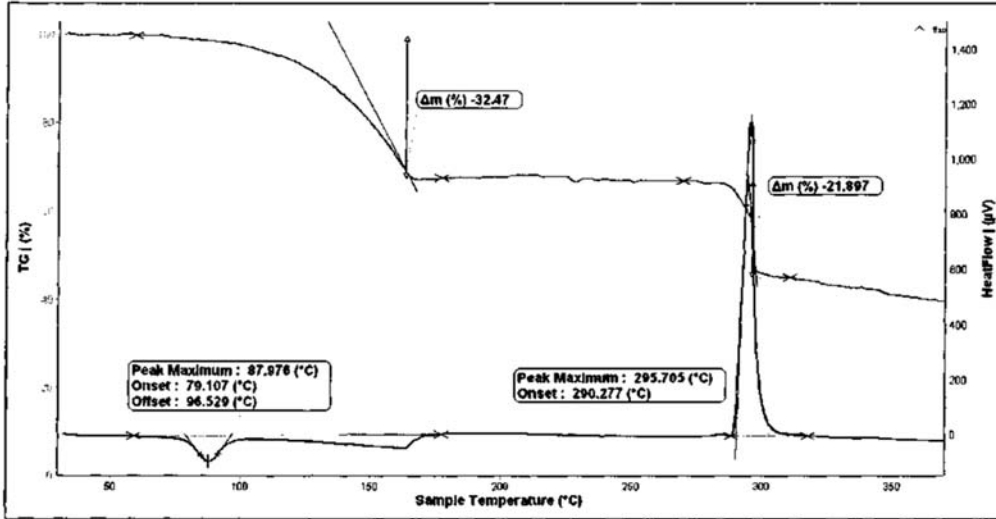


Fig. 8

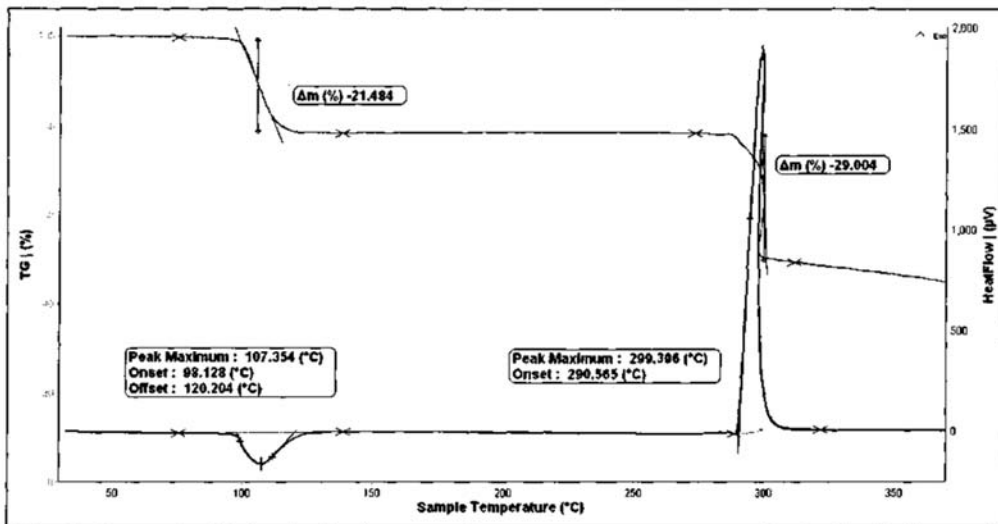


Fig. 9

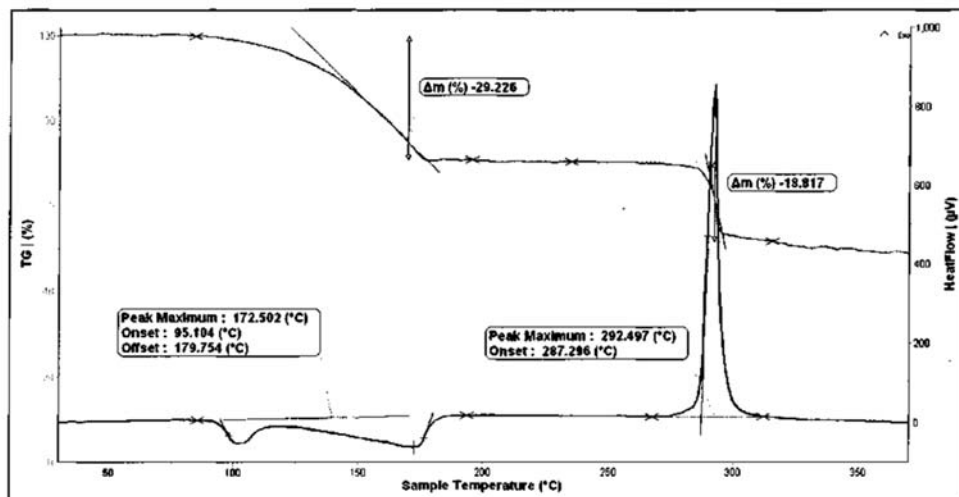


Fig. 10

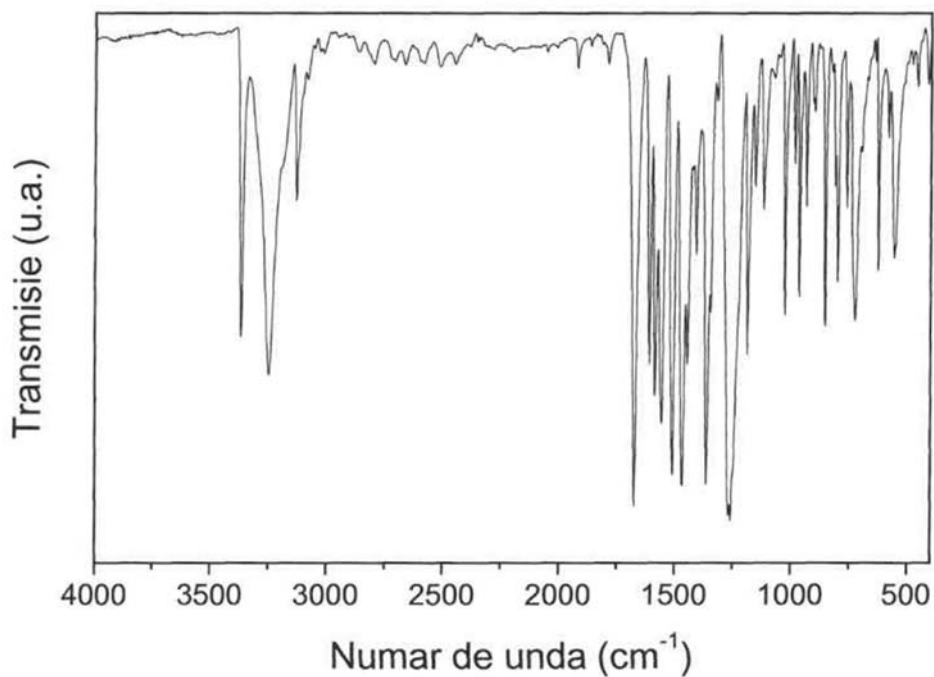


Fig. 11

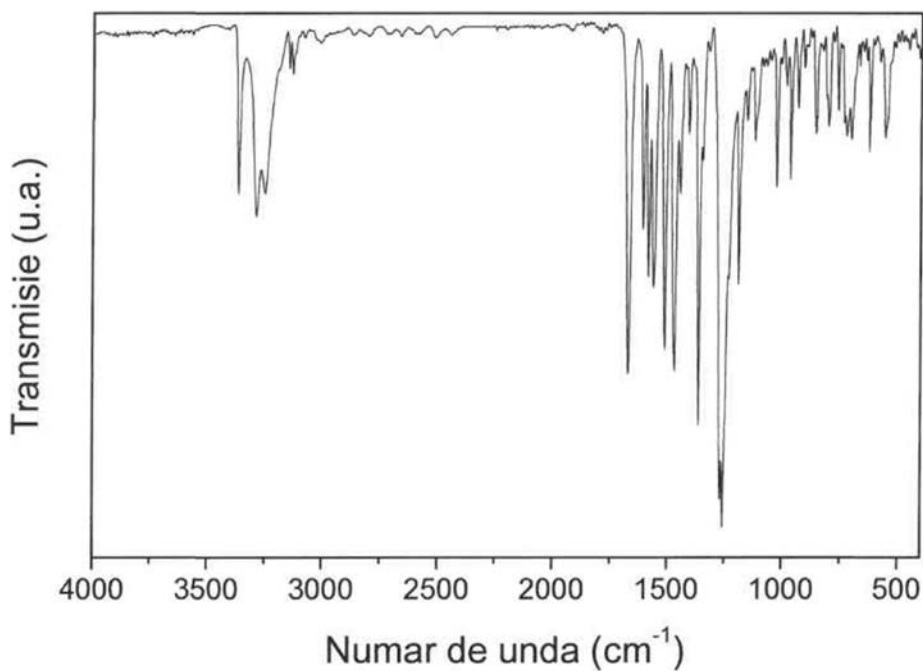


Fig. 12

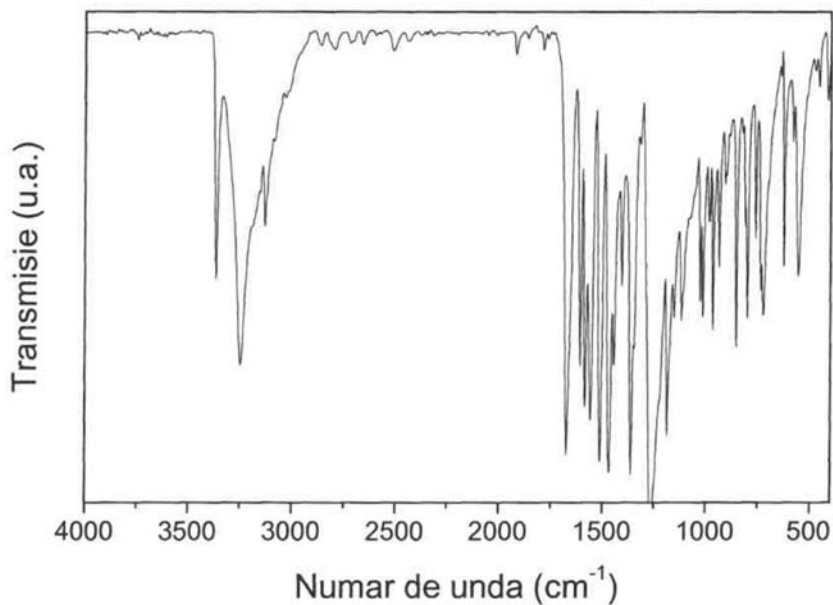


Fig. 13

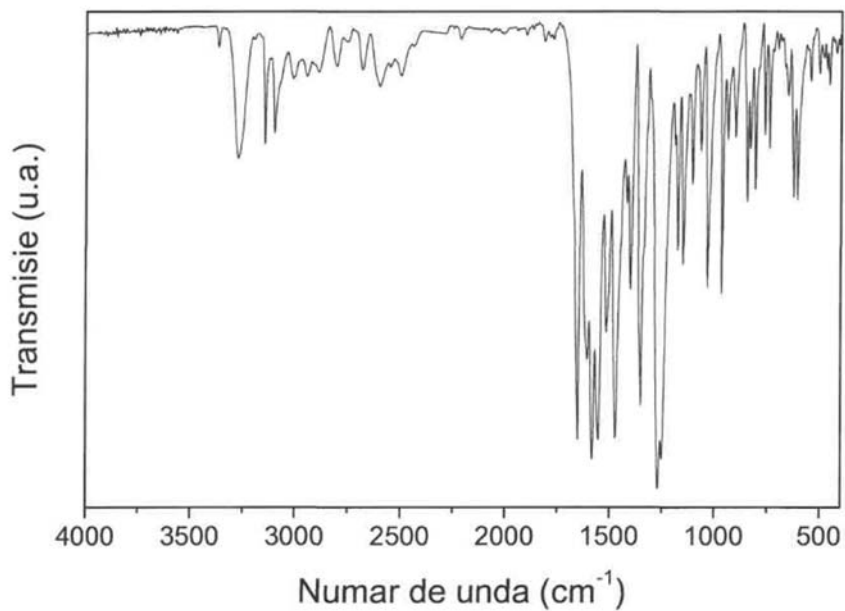


Fig. 14

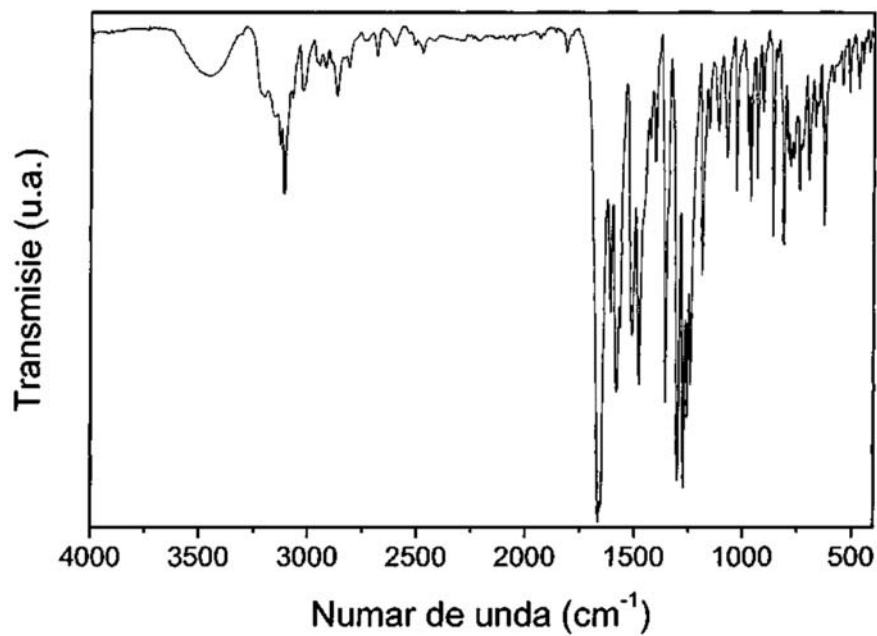


Fig. 15

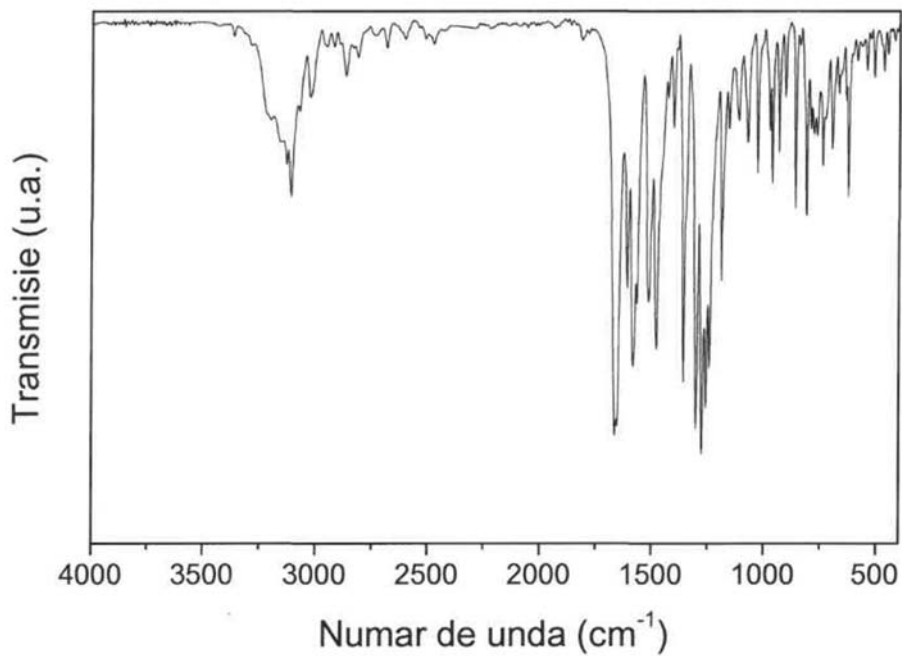


Fig. 16

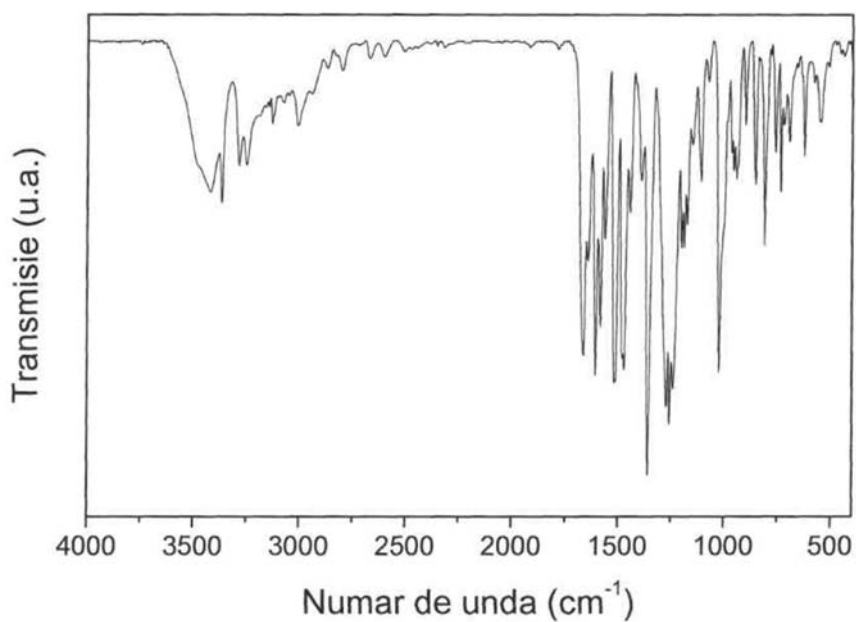


Fig. 17

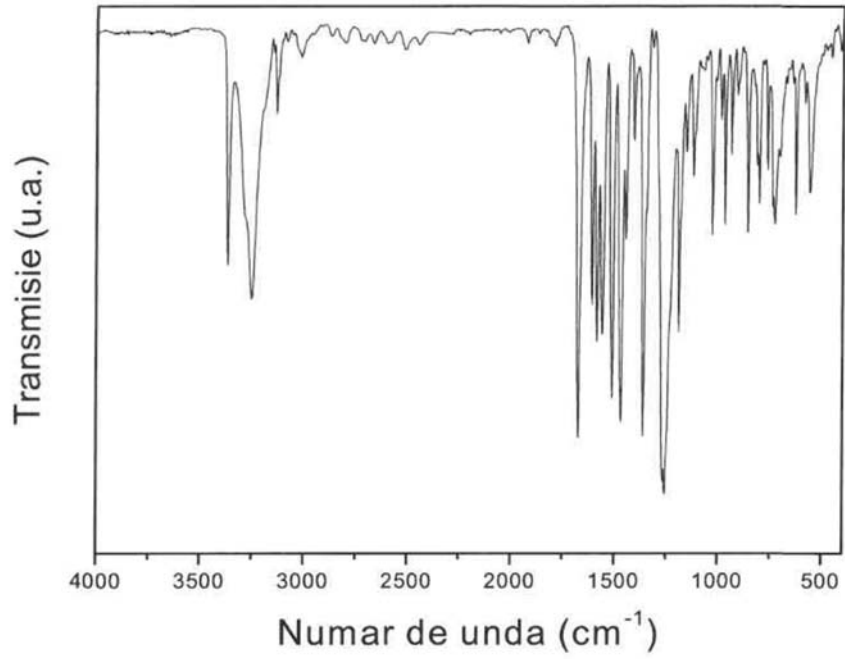


Fig. 18

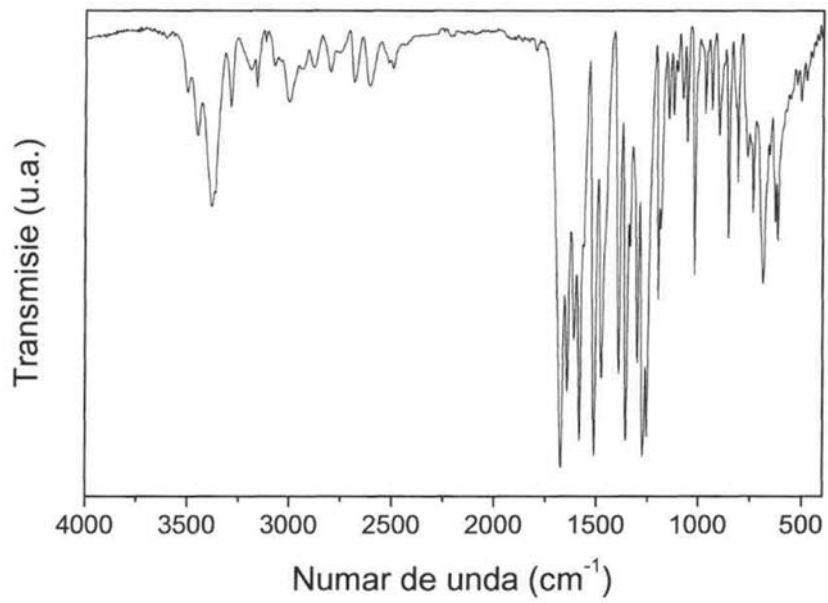


Fig. 19

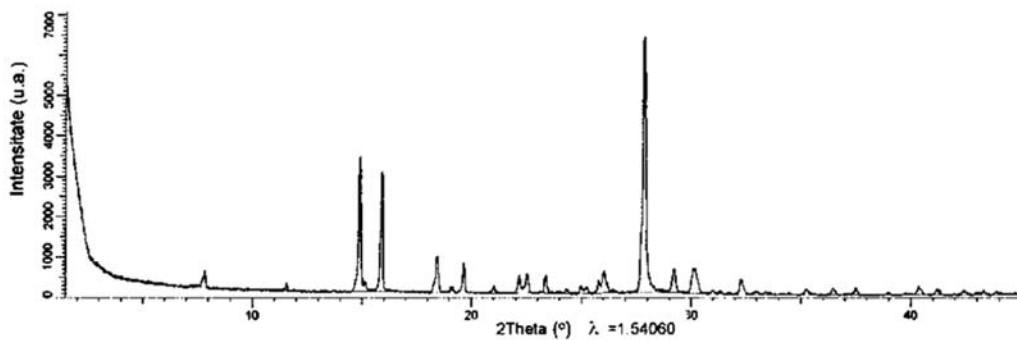


Fig. 20

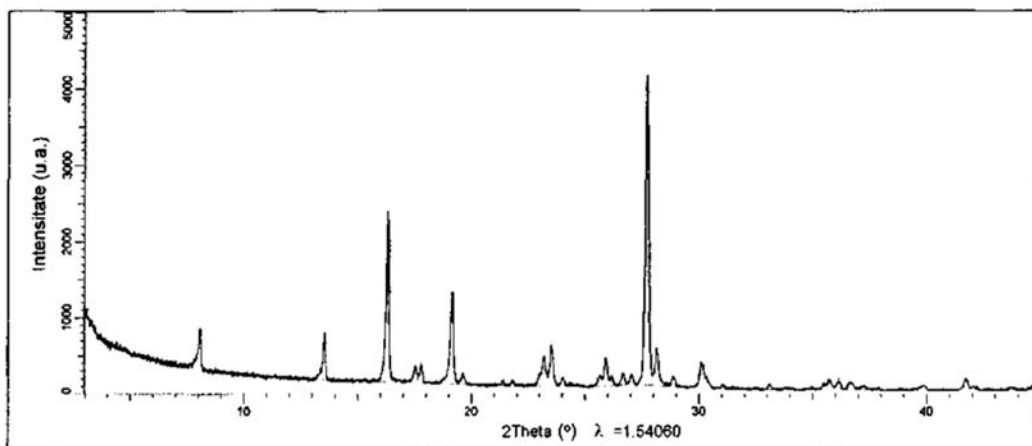


Fig. 21

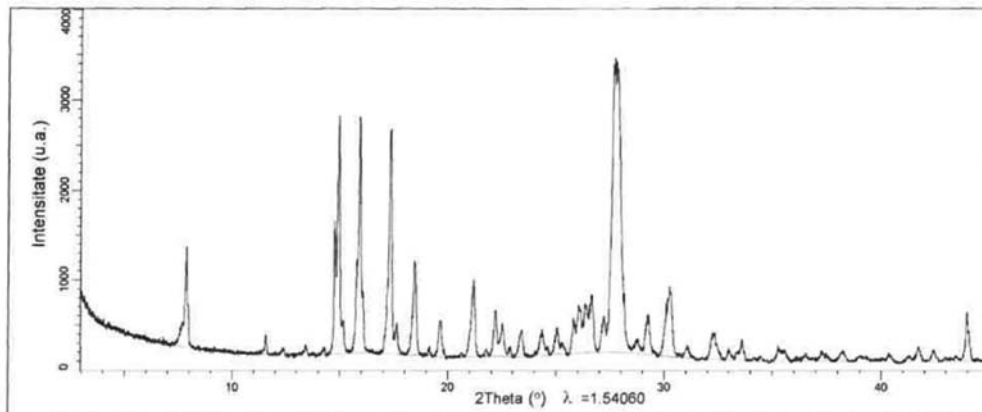


Fig. 22

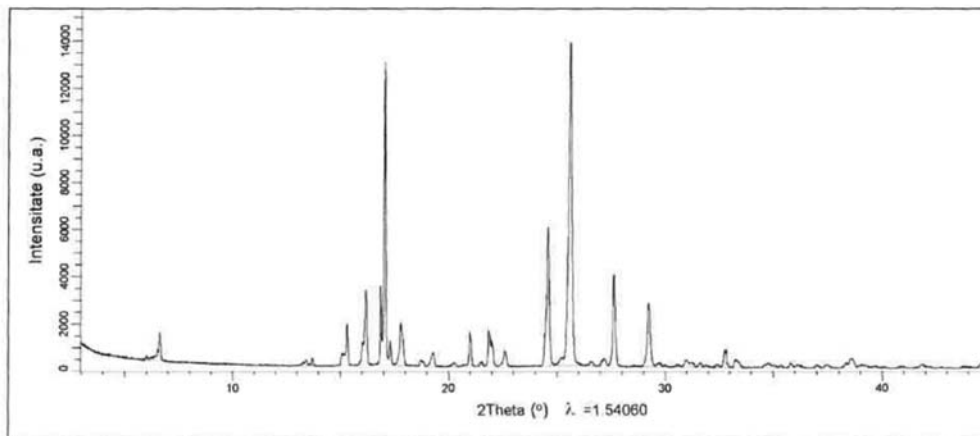


Fig. 23

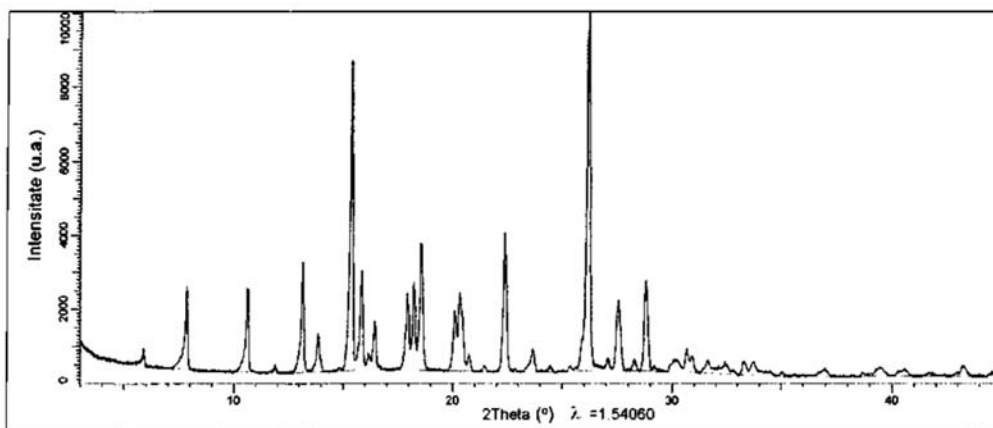


Fig. 24

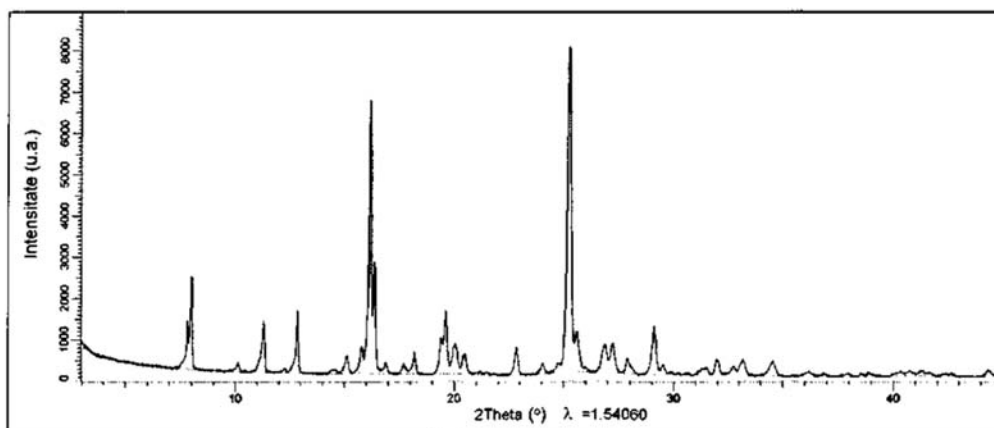


Fig. 25

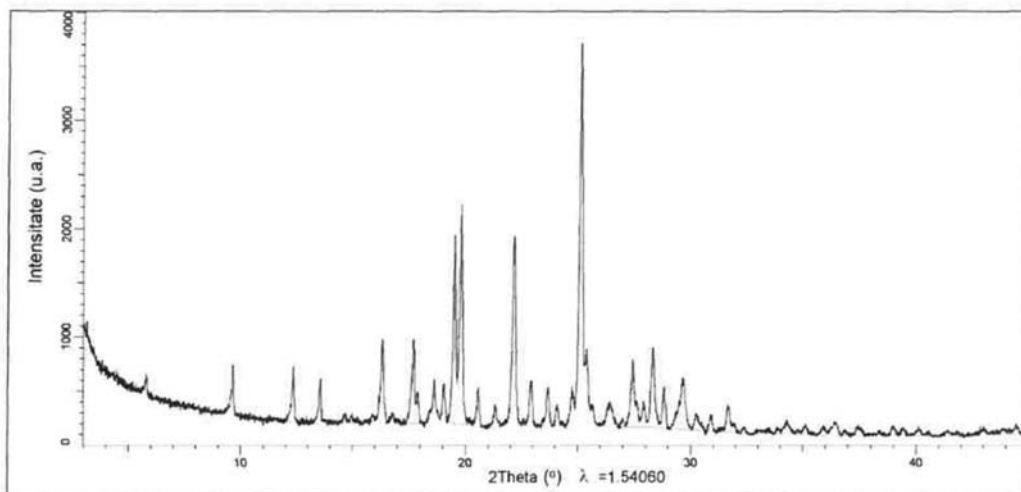


Fig. 26

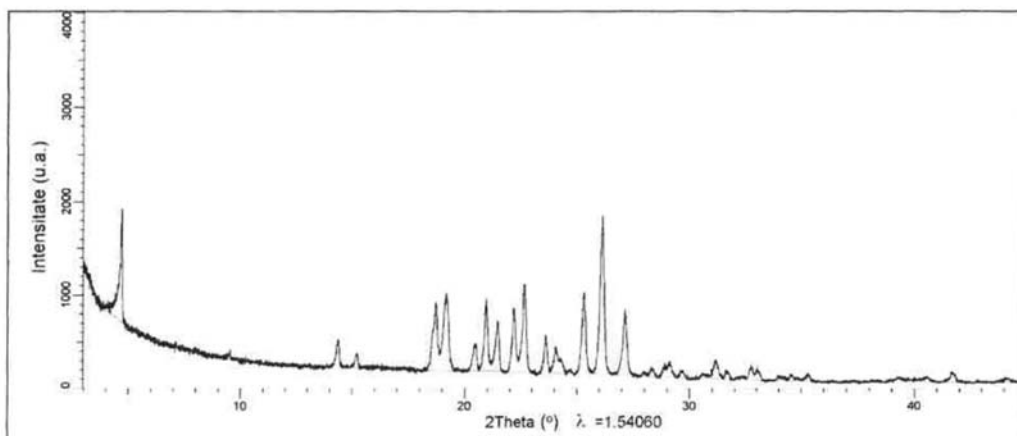


Fig. 27

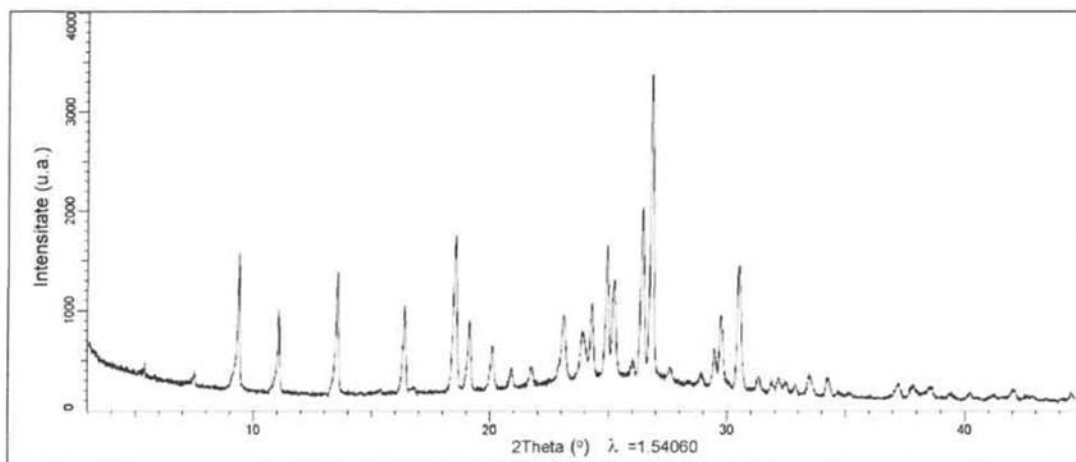


Fig. 28

