



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

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

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

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

(71) Solicitant:
• **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

(54) **NOI FORME CRISTALINE ALE
4-HIDROXI-N'[(5-NITROFURAN- 2-IL) METILEN]
BENZOHIDRAZIDĂ, PROCEDEE DE PREPARARE ȘI
UTILIZĂRI ALE ACESTORA, ȘI COMPOZIȚII
FARMACEUTICE CARE LE CONȚIN**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la noi forme cristaline ale 4-hidroxi-N'[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei utilizată în medicină ca antibiotic, constând în forme cristaline amorfe ale 4-hidroxi-N'[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei și forme cristaline de tip solvat ale 4-hidroxi-N'[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei, la metode de preparare ale acestora, la utilizările lor, ca și la compoziții farmaceutice care le conțin.

Revendicări: 21
Figuri: 28

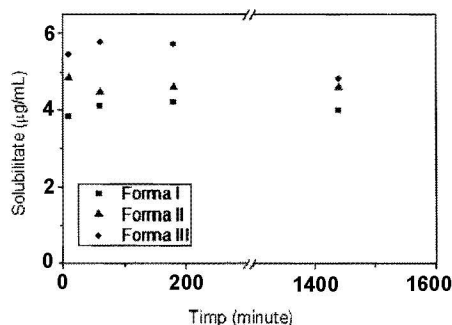
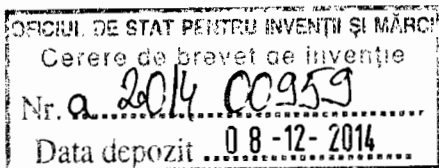


Fig. 1

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



141



Noi forme cristaline ale 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă, procedee de preparare și utilizare ale acestora și compoziții farmaceutice care le conțin

[0001] Prezenta invenție se referă la noi forme cristaline ale 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă, având denumirea comună internațională de nifuroxazidă, care sunt folosite ca produs farmaceutic, la procedee de preparare și izolare ale acestora, și la utilizările acestora în medicină ca antibiotice, în tratarea și prevenirea bolilor intestinale de origine infecțioasă la oameni și animale, la compoziții farmaceutice care le conțin.

Stadiul tehnicii

[0002] Brevetul US 3290213 descrie nifuroxazida și procedeele de preparare ale nifuroxazidei.

[0003] Până în prezent, este cunoscută din literatura de specialitate o singură formă cristalină 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 „Forma I”. Aceasta Forma cristalină anhidra este caracterizată prin analiză termogravimetrică, așa cum este prezentată în Figura 2, din care se observă că nu există pierderi semnificative de masă sau topire până la descompunerea substanței în intervalul de temperatură 280 - 300°C. Forma I este caracterizată de un spectru IR prezentat în Figura 11 și de spectrul de difracție de raze X prezentat în Figura 19.

[0004] 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 se limita la: stabilitate termodinamică, solubilitate, biodisponibilitate, procesabilitate, viteză de dizolvare, higroscopicitate, stabilitate termică, etc. Nifuroxazida în Forma cristalină I 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 efectului 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 de solubilitate și viteza de dizolvare.

[0005] Dezavantajele Formei I de nifuroxazidă constau într-o solubilitate foarte scăzută la pH biologic în mediu apos, ceea ce implică o disponibilitate extrem de redusă a compusului farmaceutic care cuprinde nifuroxazida, Formă de cristalizare ca și principiu activ.

Prezentarea problemei tehnice

[0006] Spre deosebire de stadiul tehnicii, prezenta invenție descrie noi forme cristaline de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă ca două noi forme anhidre cu solubilitate crescută în mediu apos la pH 7 și 6 noi forme solvați, intermediari în procedeele de obținere a noilor forme anhidre. Aceste noi forme cristaline anhidre prezintă avantajul unei solubilități crescute în mediul apos la pH biologic relevant datorită modificării structurii 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 și ușor de controlat.

Descrierea invenției

[0007] Un prim obiect al invenției se referă la noi forme cristaline anhidre de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă și la noi forme cristaline solvat de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă. Aceste forme sunt notate în continuare cu II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX. Aceste noi forme cristaline se caracterizează prin peak-urile de difracție așa cum sunt prezentate în Tabelul 2.

[0008] 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.

[0009] Așa cum este folosit în invenție prin termenul „Formă” se înțelege „modificare a stării cristaline”, respectiv „polimorf”, „solvat”, „hidrat” sau „co-cristal”.

Scurtă descriere a figurilor

[0010]

Figura 1 prezintă Solubilitatea formelor cristaline I, II și III, date obținute experimental

Figura 2 prezintă Termograma Formei I

Figura 3 prezintă Termograma Formei II

- Figura 4 prezintă Termograma Formei III
- Figura 5 prezintă Termograma Formei IV
- Figura 6 prezintă Termograma Formei V
- Figura 7 prezintă Termograma Formei VI
- Figura 8 prezintă Termograma Formei VII
- Figura 9 prezintă Termograma Formei VIII
- Figura 10 prezintă Termograma Formei IX
- Figura 11 prezintă Spectrul FT-IR al Formei I
- Figura 12 prezintă Spectrul FT-IR al Formei II
- Figura 13 prezintă Spectrul FT-IR al Formei III
- Figura 14 prezintă Spectrul FT-IR al Formei IV
- Figura 15 prezintă Spectrul FT-IR al Formei V
- Figura 16 prezintă Spectrul FT-IR al Formei VI
- Figura 17 prezinta Spectrul FT-IR al Formei VII
- Figura 18 prezintă Spectrul FT-IR al Formei IX
- Figura 19 prezintă Difractograma Formei I
- Figura 20 prezintă Difractograma Formei II
- Figura 21 prezintă Difractograma Formei III
- Figura 22 prezintă Difractograma Formei IV
- Figura 23 prezintă Difractograma Formei V
- Figura 24 prezintă Difractograma Formei VI
- Figura 25 prezintă Difractograma Formei VII
- Figura 26 prezintă Difractograma Formei VIII
- Figura 27 prezintă Difractograma Formei IX

Figura 28 prezintă Spectrul Ft-IR al Formei VIII

Echipament

[0011] Difrakția de raze X pe pudră a fost înregistrată folosind difractometru Bruker D8 Discover, folosind radiație Cu K α 1 în transmisie pe intervalul 1.5 – 45° 2 Θ .

[0012] Analiza termogravimetrică a fost înregistrată folosind un termogravimetru echipat și cu senzor de scanare diferențială de calorimetrie Setaram 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.

[0013] 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.

[0014] 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 μ m, 4.6 x 100 mm. O curbă de calibrare a ariei peak-ului de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei înregistrat la 370 nm față de concentrația analitică a fost construită prin regresie liniară, în intervalul 1-50 μ g/mL și folosită pentru determinarea concentrației 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei în probe cu concentrație necunoscută.

[0015] 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 subiect uman sau animal. Astfel, noile Forme II și III prezintă solubilitate mai mare față de Forma cristalină I cunoscută. Solubilitatea noilor Forme II și III, precum și a Formei I cunoscută au fost măsurate prin tehnica Cromatografiei Lichide de Înaltă Performanță - Diode de Detecție (HPLC-DAD).

Experimentele au fost realizate în apă ultrapură la 37 °C (pH=7), la diverși timpi de dizolvare. Datele de solubilitate sunt prezentate în **Tabelul 1** și **Figura 1**. În mod neașteptat, atât Forma II cât și Forma III prezintă solubilitate și viteză de dizolvare crescute față de Forma I .

Tabelul 1. Solubilitățile Formelor I, II și III măsurate la 10 minute, 1, 3 și 24 ore. Valorile prezentate în paranteză reprezintă creșterea procentuală față de solubilitatea Formei I la același timp.

Solubilitate (µg/mL)				
Forma cristalină	10 min	1 ora	3 ore	24 ore
Forma I	3.8 ± 0.005	4.1 ± 0.005	4.2 ± 0.004	4.0 ± 0.001
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 %)
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 %)

[0016] Inventia prezinta, de asemenea, forme de tip solvat ale 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei ce prezintă modificari ale cristalinitatii si ale altor proprietăți fizico-chimice, respectiv solubilitate, biodisponibilitate, procesabilitate, viteză de dizolvare, higroscopicitate, îmbunătățite față de Forma I și care se pot utiliza pentru tratarea si prevenirea bolilor intestinale de origine infectioasa, la un subiect uman sau animal, cât și ca produși intermediari în obtinerea Formelor II și III de faze cristaline anhidre ale 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei. Existența formelor solvat IV – IX este demonstrată de termogramele prezentate în Figurile 5-10.

[0017] Noile forme cristaline II – IX ale 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei sunt caracterizate de peak-urile de difracție de raze X, așa cum sunt prezentate în **Tabelul 2**.

[0018]

Tabel 2: Peak-urile caracteristice de difracție de raze X în pudră pentru noile Forme cristaline II – IX comparativ cu Forma cristalină I cunoscută

Forma I	Forma II	Forma III	Forma IV	Forma V	Forma VI	Forma VII	Forma VIII	Forma IX
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
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
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
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
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
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
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
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
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

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
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
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
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

Descriere detaliată a invenției

[0019] Inventatorii au descoperit, în mod surprinzător, că 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazida este capabila să formeze noi forme anhidre și solvați prin modificarea stării cristaline. Exemple de forme anhidre includ modificarea stării cristaline în prezența solventilor 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 solventilor

polari, de preferat din clasa amidelor, sulfoxizilor, aldehydelor, compușilor cu structură lactamică și respectiv heterocicli.

[0020] Formele anhidre de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă includ:

- a) Forma anhidra II de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă (asa cum este definită pe parcursul invenției)
- b) Forma anhidra III de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă; (asa cum este definită pe parcursul invenției)

[0021] 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'-dimetilacetamida, în stoechiometrie 1:1, denumit în continuare Forma IV
- b) Solvatul de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă cu N-metil-2-pirolidona, în stoechiometrie 1:2, denumit în continuare Forma V
- c) Solvatul de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă cu N-metil-2-pirolidona, în stoechiometrie 1:1, denumit în continuare Forma VI
- d) Solvatul de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă cu dimetilsulfoxid, în stoechiometrie 1:2, denumit în continuare Forma VII
- e) Solvatul de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă cu piridina, în stoechiometrie 1:1, denumit în continuare Forma VIII
- f) Solvatul de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă cu formamida, în stoechiometrie 2,5:1, denumit în continuare Forma IX

[0022] În continuare, prin solubilitate la temperatura camerei se înțelege solubilitatea la echilibru, după 1 zi, a 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei în solventul de dizolvare.

[0022]

Forma II

Forma II în conformitate cu invenția se caracterizează prin spectrul de absorbție IR prezentat în Figura 12, prin difractograma de raze X prezentată în Figura 20, printr-o

analiză termogravimetrică prezentată în Figura 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 ± 4 cm^{-1} , așa cum este prezentat în figura 12. Forma II este o formă anhidră a 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei așa cum se poate vedea din Figura 3. Din figura 3 care prezintă termograma Formei II se poate vedea că Forma II are stabilitate termică ridicată, până la temperaturi de 280 °C. Se înțelege că solidele ale Formei II pot conține apă sau solvent de umectare, adică apă sau solvent ce nu face parte în mod stoechiometric din rețeaua cristalină a acestei forme.

[0023] Invenția, de asemenea, prezintă un procedeu de obținere al Formei II, care cuprinde etapele:

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'-dimetilacetamida, dimetilsulfoxid, N-metil-2-pirolidonă, N,N'-dimetilformamida, piridina sau amestecuri ce conțin acești solvenți, la o concentrație mai mare sau egală cu 1 gL^{-1} , de preferință între 210-240 gL^{-1} .

b) precipitarea Formei II la o temperatură cuprinsă între 0-10 °C prin adăugarea soluției de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-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 2 - 20 ori volumul soluției de la punctul a) și recuperarea precipitatului prin uscare pe hârtie de filtru la temperatura camerei. De preferat, anti-solventul se adaugă într-o singură etapă. De preferat intervalul de timp în care se adaugă anti-solventul este de maxim 5 minute.

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

[0023] Alternativ, Forma II se poate obține prin procedeul care cuprinde următoarele etape:

a) la fel ca în procedeul de mai sus

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 intervalul 20 °C – 5 °C, cu o viteză de răcire de minim 1 °C h⁻¹, urmată de recuperarea precipitatului prin uscare pe hartie de filtru la temperatura camerei.

[0024]

Forma III

Forma II în conformitate cu invenția se caracterizează prin spectrul de absorbție IR prezentat în Figura 13, printr-o difractogramă de raze X prezentată în Figura 21, prin peak-urile de difracție așa cum sunt prezentate în Tabelul 2 și printr-o analiză termogravimetrică prezentată în Figura 4. Spectrul FT-IR al acestei forme conține în plus o vibrație caracteristică la 1010 - 1015 cm⁻¹ față de Forma I. Forma III este o formă anhidră a 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofurăn-2-il)metilen]benzohidrazidei așa cum se poate vedea din Figura 4, care prezintă termograma Formei III. Mai mult, se poate vedea că Forma III are stabilitate termică ridicată, până la temperaturi de 280 °C. Se înțelege că solide obținute ale Formei III pot conține apă sau solvent de umectare, adică apă sau solvent ce nu face parte în mod stoechiometric din rețeaua cristalină a acestui solid.

[0025] Invenția prezintă de asemenea un procedeu de obținere a Formei III, care cuprinde următoarele etape:

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 care cuprinde N,N'-dimetilacetamida, dimetilsulfoxid, N-metil-2-pirolidonă, N,N'-dimetilformamida, piridină, preferabil N-metil-2-pirolidona, 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 între 40 – 120 gL⁻¹.

b) filtrarea acestei soluții pe o membrană de preferință politetrafluoroetilen (PTFE) de 0.45 micrometri la o temperatură cuprinsă, de preferință, între 20-50 °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.

[0026]

Forma IV

Forma IV în conformitate cu invenția se caracterizează prin spectrul de absorbție IR prezentat în Figura 14, printr-o difractogramă de raze X prezentată în Figura 22, printr-o analiză termogravimetrică prezentată în Figura 5 și prin peak-urile conform cu Tabelul 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 dimetilacetamida 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]benzohidrazida cu N,N'-dimetilacetamidei, în stoechiometrie 1:1. Prezența N,N'-dimetilacetamidei în solvatul denumit Forma IV este evidențiată de benzile de absorbție 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.

[0027] Se înțelege, deci, că Forma IV conform invenției poate fi obținută din sisteme bicomponente sau multicomponente, sisteme ce contin neaparat N,N'-dimetilacetamida și 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazida, 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.

[0028] 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'-dimetilacetamida sau într-un amestec de solvenți dintre care un solvent este preferabil, N,N'-dimetilacetamida și în care 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei are solubilitate mai mare sau egală cu 1 gL⁻¹ la 25 °C, la o concentrație mai mare sau egală cu de 1 gL⁻¹, de preferabil 40 -120 gL⁻¹.

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

[0029] Alternativ, Forma IV se poate obține prin procedeul care cuprinde următoarele etape:

a) la fel ca in procedeul de mai sus

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

b'') Precipitarea 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei dintr-o solutie prin adaugarea de antisolvent, care se alege preferabil dintre solventi nemiscibili cu apa de tipul toluenului sau dietil eterului.

[0030]

Forma V

Forma V în conformitate cu invenția se caracterizează prin spectrul de absorbtie IR prezentat in **Figura 15**, printr-o difractogramă de raze X prezentată în **Figura 23**, printr-o analiză termogravimetrica prezentată în **Figura 6** si prin peak-urile de difracție conform cu Tabelul 2. Spectrul IR al formei V conține benzile de adsorbție specifice vibrațiilor N-metil-2-pirolidonei, iar analiza termogravimetrică arată o pierdere de masă în intervalul 100-200 °C de aproximativ 41 - 42% masice comparativ cu o pierdere de masă teoretică de 41,87 % masice pentru un solvat 2:1, urmată de descompunerea solidului la temperaturi de peste 280 °C. Forma V este un solvat al 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei cu N-metil-2-pirolidona, în stoechiometrie 1:2. Prezența N-metil-2-pirolidonei în solvatul denumit Forma V este evidențiată de benzile de absorpție IR specifice acestui solvent: 2951 ± 4 ; 2921 ± 4 ; 1664 ± 4 ; 1652 ± 4 ; 1301 ± 4 cm^{-1} , care sunt regăsite împreună cu benzile de absorpție caracteristice 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei.

[0031] Se înțelege deci că Forma V conform invenției poate fi obținută din sisteme bicomponente sau multicomponente, ce contin în mod necesar N-metil-2-pirolidona și 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazida, prin metode ce conduc la obținerea de compus solid printr-o succesiune de operații fizice, controlate cinetic, ca

de exemplu recristalizare, precipitare, filtrare, difuzie sau combinații ale acestora, ce conduc la obținerea de compus solid, de exemplu nucleerea și cristalizarea au loc rapid, în maxim 1 h, mai preferabil maxim 0,01-0,1 h. Se înțelege, de asemenea ca anumite metode de obținere de compus solid sub control cîntetic, de exemplu evaporarea la temperaturi mai mari de 90-100 °C, pot conduce la forme anhidre, datorita stabilitatii termice mai scazute a solvatului fata de formele anhidre, așa cum se observă din Figura 6.

[0032] Inventia prezintă de asemenea un procedeu de obținere a Formei V, care cuprinde urmatoarele etape:

- a) Recristalizarea 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei în N-metil-2-pirolidonă, de preferat la -25 - +25 °C, urmată de recuperarea precipitatului de Forma V.
- b) Precipitarea unei solutii de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazida în N-metil-2-pirolidonă prin adaugarea de anti-solvent, ales preferabil dintre acetat de etil, dietil eter, etanol, apa, și recuperarea precipitatului de Forma V.

[0033]

Forma VI

Forma VI în conformitate cu invenția se caracterizează prin spectrul de absorpție IR prezentat în Figura 16, printr-o difractogramă de raze X prezentată în Figura 24, printr-o analiză termogravimetrică prezentată în Figura 7 și prin peak-urile de difracție conform cu Tabelul 2. Analiza termogravimetrică arată o pierdere de masă în intervalul 100-200 °C de aproximativ 25 - 26% masice, comparativ cu o pierdere de masă teoretică de 26,48 % masice pentru un solvat 1:1, urmată de descompunerea solidului la temperaturi de peste 280 °C. Forma VI este un solvat al 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei cu N-metil-2-pirolidona, în stoechiometrie 1:1. Prezența N-metil-2-pirolidonei în solvatul denumit FormaVI este evidențiată de benzile de absorpție IR specifice acestui solvent și ale 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei în această formă: 2951 ± 4 ; 2920 ± 4 ; 1663 ± 4 ; 1654 ± 4 ; $1301 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$.

[0034] Se înțelege deci că Forma VI conform invenției poate fi obținută din sisteme bicomponente sau multicomponente ce includ N-metil-2-pirolidona și 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazida, de preferat prin metode uzuale aflate sub control termodinamic, ce conduc la obținerea de compus solid, de exemplu nucleerea și cristalizarea au loc lent, în minim 1 h, mai preferabil 10-50 h. Se înțelege, de asemenea ca anumite metode de obtinere de compus solid sub control termodinamic, de exemplu. Evaporarea, pot conduce la forme anhidre, datorita stabilitatii termice mai scazute a solvatului fata de formele anhidre, de exemplu, la temperaturi mai mari de 100-120 °C.

[0035] Inventia prezintă de asemenea un procedeu de obținere a Formei VI, care cuprinde urmatoarele etape:

- a) Recristalizarea lenta, de exemplu între 0,1-3 zile, a unei solutii de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei în amestec N-metil-2-pirolidonă cu acetona 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 acetona, într-o solutie de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei în N-metil-2-pirolidonă.

[0036]

Forma VII

Forma VII în conformitate cu invenția se caracterizează prin spectrul de absorpție IR prezentat în Figura 17, printr-o difractogramă de raze X prezentată în Figura 25, printr-o analiză termogravimetrică prezentată în Figura 8 și prin peak-urile de difracție conform cu Tabelul 2. Spectrul IR al Formei VII conține benzile de adsorbție 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% masice, comparativ cu o pierdere de masă teoretică de 36,22 % 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]benzohidrazida cu dimetilsulfoxidului (DMSO), în stoechiometrie 1:2.

[0037] Se înțelege deci că Forma VII conform invenției poate fi obținută din sisteme bicomponente sau multicomponente, ce includ dimetilsulfoxidul și 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazida, prin metode uzuale ce conduc la obținerea de compus solid, de preferat la temperaturi cuprinse între -25 și +20 °C. Se înțelege, de asemenea ca anumite metode de obtinere de compus solid, de exemplu evaporarea, pot conduce la forme anhidre, datorita stabilitatii termice mai scazute a solvatului fata de formele anhidre, de exemplu la temperaturi mai mari de 50-80 °C.

[0038] Inventia prezintă de asemenea un procedeu de obținere a Formei VII, care cuprinde urmatoarele etape:

- a) Recristalizarea Formei VII dintr-o solutie de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei in DMSO sau amestec de DMSO cu alt solvent, de exemplu cumen, in raport volumetric 1:1, de preferat la temperaturi cuprinse între -25 și +20 °C.
- b) Precipitarea unei solutii de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei in DMSO prin adaugarea unui antisolvent, de exemplu toluen si separarea solidului.

[0039]

Forma VIII

Forma VIII în conformitate cu invenția se caracterizează prin difractograma de raze X prezentată în Figura 26, printr-o analiză termogravimetrica prezentată în Figura 9, prin spectrul FT-IR prezentat in Figura 28 și prin peak-urile de difracție conform cu Tabelul 2. Analiza termogravimetrică arată o pierdere de masă în intervalul 80-140 °C de aproximativ 21 - 22% masice, comparativ cu o pierdere de masă teoretică de 22,33 % 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]benzohidrazida cu piridina, în stoechiometrie 1:1.

[0040] Se înțelege deci că Forma VIII conform invenției poate fi obținută din sisteme bicomponente sau multicomponente ce includ piridina și 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazida, prin metode uzuale ce conduc la obținerea de compus solid. Se înțelege, de asemenea ca anumite metode de obtinere de compus solid, de

exemplu prin evaporare, pot conduce la forme anhidre, datorita stabilitatii termice mai scazute a solvatului fata de formele anhidre, de exemplu la temperaturi mai mari de 80-100 °C.

[0040] Inventia prezintă de asemenea un procedeu de obținere a Formei VIII, care cuprinde urmatoarele etape:

- a) Recristalizarea Formei VIII dintr-o solutie de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei in piridina.
- b) Evaporarea unei solutii de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei in piridina, de preferat la o temperatură cuprinsă între -20 °C si +100 °C si o presiune cuprinsă între 1 – 1100 mbar, de preferat pana la inlaturarea completa a solventului sau suplimentar un timp cuprins între 0-3 h.

[0041]

Forma IX

Forma IX în conformitate cu invenția se caracterizează prin spectrul de absorptie IR prezentat in Figura 18, printr-o difractogramă de raze X prezentată în Figura 27, printr-o analiză termogravimetrica prezentată în Figura 10 și prin peak-urile de difracție conform cu Tabelul 2. Analiza termogravimetrică arată o pierdere de masă în intervalul 80-190 °C de aproximativ 28 - 30% masice comparativ cu o pierdere de masă teoretică de 29,04% masice pentru un solvat 2,5:1, urmată de descompunerea solidului la temperaturi de peste 280 °C. Forma IX este un solvat al 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei cu formamida in stoechiometrie 2,5:1. Prezența formamidei în solvatul denumit Forma IX este evidențiată de benzile de absorpție IR specifice acestui solvent și ale nifuroxazidei în această formă, respectiv 3454 ± 4 ; 3503 ± 4 ; 2941 ± 4 ; 1644 ± 4 ; 1300 ± 4 ; $1197 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$.

[0042] Se înțelege deci că Forma IX conform invenției poate fi obținută din sisteme bicomponente sau multicomponente ce includ formamida și 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazida, prin metode uzuale ce conduc la obținerea de compus solid. Se intelege, de asemenea ca anumite metode de obtinere de compus solid, de exemplu evaporarea, pot conduce la forme anhidre, datorita stabilitatii termice mai

scazute a solvatului fata de formele anhidre, de exemplu la temperaturi mai mari de 70-90 °C.

[0043] Inventia prezintă de asemenea un procedeu de obținere a Formei IX, care cuprinde: recristalizarea dintr-o soluție de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei in formamida.

Exemple

[0044]

Exemplul 1

Producerea Formei IV a 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă

Procedeu 1:

106 mg de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă s-a dizolvat în 0,5 mL de DMA (N,N'-dimetilacetamidă) la 45 °C pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de o ora. Soluția rezultată s-a filtrat la cald cu ajutorul unui filtru politetrafluoroetilena (PTFE) și a fost răcită și stocată la temperatura de 5 °C pentru câteva zile pentru a precipita. Recuperarea solidului din soluție s-a realizat prin filtrare și uscare pe hartie de filtru la temperatura camerei.

Procedeu 2:

106 mg de 4-hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă s-a dizolvat în 0,5 mL de DMA (N,N'-dimetilacetamidă) la 45 °C pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de o ora. Soluția rezultată s-a filtrat la cald cu ajutorul unui filtru PTFE și a fost păstrată la 45 °C. 4,5 mL de toluen au fost stocați sub răcire la 5 °C, pe baie de gheață. Soluția de 4-hidroxi-n'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă a fost adăugată volumului de toluen în picatura, sub agitare continuă și pe baie de gheață. In aceste condiții are loc precipitarea solidului la 5 °C. Suspensia s-a mentinut la această temperatură pentru cel puțin o oră. Recuperarea precipitatului s-a realizat prin filtrare la vid și uscare pe hârtia de filtru.

[0045]

Exemplul 2

Producerea Formei II a 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă

Procedeu 1:

63 mg de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă este dizolvata in 0,3 mL de DMSO (dimetilsulfoxid) la 45 °C pe o plita electrica, sub agitare continua, timp de o ora. Solutia rezultata este filtrata la cald cu ajutorul unui filtru PTFE. Solutia filtrata este pastrata la 45 °C. 2,5 mL de apa este tinut la 5 °C, pe baie de gheata, peste care se toarna in picatura, sub agitare continua, 0,25 mL din solutia filtrata la 45 °C. In aceste conditii are loc precipitarea solidului la 5 °C. Suspensia se mentine la aceasta temperatura pentru cel putin o ora. Recuperarea precipitatului se realizeaza prin uscare pe hartie de filtru la temperatura camerei. In urma analizelor efectuate a rezultat Forma II a 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă.

Procedeu 2:

63 mg de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă este dizolvata in 0,3 mL de DMA (N,N'-dimetilacetamida) la 45 °C pe o plita electrica, sub agitare continua, timp de o ora. Solutia rezultata este filtrata la cald cu ajutorul unui filtru PTFE. Solutia filtrata este pastrata la 45 °C. 2,5 mL de apa este tinut la 5 °C, pe baie de gheata, peste care se toarna in picatura, sub agitare continua, 0,25 mL din solutia filtrata la 45 °C. In aceste conditii are loc precipitarea solidului la 5 °C. Suspensia se mentine la aceasta temperatura pentru cel putin o ora. Recuperarea precipitatului se realizeaza prin prin uscare pe hartie de filtru la temperatura camerei. In urma analizelor efectuate a rezultat Forma II a 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2il)metilen]benzohidrazidă.

[0046]

Exemplul 3

Producerea Formei III a 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă

Procedeu 1:

54 mg de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă este dizolvata in 0,5 mL amestec cumen:DMSO (1:1, v/v) la 65 °C pe o plita electrica, sub agitare continua, timp de o ora. Solutia rezultata este filtrata la cald cu ajutorul unui filtru PTFE. Solutia filtrata este lasata sa se raceasca la temperatura camerei timp de o zi pentru a precipita. Daca

dupa o zi in solutie nu precipita solid, aceasta este uscata la vid la 120 °C si 10 mbar pentru cateva ore. In urma analizelor efectuate a rezultat Forma III a 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă.

[0047]

Exemplul 4

Producerea Formei V a 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă

Procedeul 1:

43 mg de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă este dizolvata in 0,4 mL de NMP (N-metil-2-pirolidona) la 45 °C pe o plita electrica, sub agitare continua, timp de o ora. Solutia rezultata este filtrata la cald cu ajutorul unui filtru PTFE. Solutia filtrata este racita la temperatura de 5 °C pentru cateva zile pentru a precipita. Recuperarea solidului din solutie se realizeaza prin uscare pe hartie de filtru la temperatura camerei. In urma analizelor efectuate a rezultat Forma V a 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă.

Procedeul 2:

54 mg de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă este dizolvata in 0,5 mL de NMP (N-metil-2-pirolidona) la 45 °C pe o plita electrica, sub agitare continua, timp de o ora. Solutia rezultata este filtrata la cald cu ajutorul unui filtru PTFE. Solutia filtrata este pastrata la 45 °C. 4,5 mL de acetat de etil este tinut la 5 °C, pe baie de gheata, peste care se toarna in picatura, sub agitare continua, 0,45 mL din solutia filtrata la 45 °C. In aceste conditii are loc precipitarea solidului la 5 °C. Suspensia se mentine la aceasta temperatura pentru cel putin o ora. Recuperarea precipitatului se realizeaza prin filtrare la vid. In urma analizelor efectuate a rezultat Forma V a 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă.

Procedeul 3:

20 mg de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă este dizolvata in 0,25 mL de NMP (N-metil-2-pirolidona) la 40 °C pe o plita electrica, sub agitare continua, timp de 30 minute. Solutia rezultata este filtrata la cald cu ajutorul unui filtru PTFE. Intr-un flacon cu dop s-au masurat 2,5 mL de dietil eter iar solventul organic s-a tinut la 5

°C. Într-un alt flacon mai mic, s-au măsurat 0,1 mL din soluția filtrată la 40 °C. Flaconul ce conține soluția filtrată de NMP s-a introdus în flaconul ce conține dietil eterul la 5 °C și s-au menținut în aceste condiții pe o perioadă de două săptămâni, timp în care are loc difuzarea dietil eterului în soluția de NMP și precipitarea solidului. În aceste condiții are loc precipitarea solidului la 5 °C. Recuperarea solidului din soluție se realizează prin uscare pe hartie de filtru la temperatura camerei. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma V a 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă.

[0048]

Exemplul 5

Producerea Formei VI a 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă

Procedeu 1:

81 mg de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă este dizolvată într-un mL de NMP (N-metil-2-pirolidona) la 40 °C pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de 30 minute. Soluția rezultată este filtrată la cald cu ajutorul unui filtru PTFE. Într-un flacon cu dop s-au măsurat 8 mL de dietil eter iar solventul organic s-a ținut la temperatura camerei. Într-un alt flacon mai mic, s-au măsurat 0,7 mL din soluția filtrată la 40 °C. Flaconul ce conține soluția filtrată de NMP s-a introdus în flaconul ce conține dietil eterul la temperatura camerei și s-au menținut în aceste condiții pe o perioadă de două săptămâni, timp în care are loc difuzarea dietil eterului în soluția de NMP și precipitarea solidului. În aceste condiții are loc precipitarea solidului la temperatura camerei. Recuperarea solidului din soluție se realizează prin uscare pe hartie de filtru la temperatura camerei. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma VI a 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă.

[0049]

Exemplul 6

Producerea Formei VII a 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă

Procedeu 1:

105 mg de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofurăn-2-il)metilen]benzohidrazidă este dizolvată în 0,5 mL de DMSO (dimetilsulfoxid) la 60-70 °C pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de o oră. Solutia rezultată este filtrată la cald cu ajutorul unui filtru PTFE. Solutia filtrată este păstrată la 5 °C pentru câteva zile. Recuperarea precipitatului se realizează prin filtrare și uscare pe hârtia de filtru. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma VII a 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofurăn-2-il)metilen]benzohidrazidă.

Procedeul 2:

105 mg de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofurăn-2-il)metilen]benzohidrazidă este dizolvată în 0,5 mL de DMSO (dimetilsulfoxid) la 45 °C pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de o oră. Solutia rezultată este filtrată la cald cu ajutorul unui filtru PTFE. Solutia filtrată este păstrată la 45 °C. 4 mL de toluen este ținut la 5 °C, pe baie de gheață, peste care se toarnă în picătură, sub agitare continuă, 0,4 mL din solutia filtrată la 45 °C. În aceste condiții are loc precipitarea solidului la 5 °C. Suspensia se menține la această temperatură pentru cel puțin o oră. Recuperarea precipitatului se realizează prin filtrare la vid. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma VII a 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofurăn-2-il)metilen]benzohidrazidă.

[0050]

Exemplul 7

Producerea Formei VIII a 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofurăn-2-il)metilen]benzohidrazidă

Procedeul 1:

19 mg de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofurăn-2-il)metilen]benzohidrazidă este dizolvată în 0,5 mL de piridină la 45 °C pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de o oră. Solutia rezultată este filtrată la cald cu ajutorul unui filtru PTFE. Solutia filtrată este răcită la temperatura de 5 °C pentru câteva zile (1-2 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 VIII a 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofurăn-2-il)metilen]benzohidrazidă.

Procedeul 2:

76 mg de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofurăn-2-il)metilen]benzohidrazidă este dizolvată în 4,5 mL de piridină la temperatura camerei pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de două ore 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 ore). În urma analizelor efectuate a rezultat Forma VIII a 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofurăn-2-il)metilen]benzohidrazidă.

[0051]

Exemplul 8

Producerea Formei IX a 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofurăn-2-il)metilen]benzohidrazidă

Procedeu 1:

54 mg de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofurăn-2-il)metilen]benzohidrazidă este dizolvată în 2,6 mL de FA (formamidă) la 60-70 °C pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de o oră. 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-nitrofurăn-2-il)metilen]benzohidrazidă.

[0052]

Exemplul 9

Procedeu de obținere a Formei anhidre I prin desolvatarea Formei solvate VII

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

Referințe

1. US 3,290,213 (06.12.1966)
2. B.Pniewska, M.Januchowski, Pol.J.Chem. (1998), 72, 2629

Revendicări

1. Compus de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă Forma cristalină anhidră II, cu următoarele peak-uri de difracție de raze X: 8.1 ± 0.2 , 13.5 ± 0.2 , 16.3 ± 0.2 , 17.5 ± 0.2 , 17.8 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 19.6 ± 0.2 , 23 ± 0.2 , 23.2 ± 0.2 , 23.5 ± 0.2 , 25.6 ± 0.2 , 25.9 ± 0.2 , 26.2 ± 0.2 , 26.7 ± 0.2 , 27 ± 0.2 , 27.7 ± 0.2 , 28.2 ± 0.2 , 28.9 ± 0.2 , 30.1 ± 0.2 , 41.7 ± 0.2 .
2. Compus de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă Forma cristalină anhidră III, cu următoarele peak-uri de difracție de raze X: 13.4 ± 0.2 , 14.3 ± 0.2 , 14.8 ± 0.2 , 15.9 ± 0.2 , 16 ± 0.2 , 17.3 ± 0.2 , 17.6 ± 0.2 , 20.6 ± 0.2 , 21.2 ± 0.2 , 21.8 ± 0.2 , 22.9 ± 0.2 , 24.6 ± 0.2 , 26.4 ± 0.2 , 27.2 ± 0.2 , 28.8 ± 0.2 , 35.5 ± 0.2 , 37.3 ± 0.2 , 38.2 ± 0.2 , 41.7 ± 0.2 , 44 ± 0.2 .
3. Compus de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă în formă cristalină solvatată.
4. Solvat conform revendicării 3, care este un solvat al 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazida cu mono- N,N'-dimetilacetamida în stoechiometrie 1:1, Forma solvat IV, cu următoarele peak-uri de difracție de raze X: 6.6 ± 0.2 , 15.1 ± 0.2 , 15.3 ± 0.2 , 16 ± 0.2 , 16.2 ± 0.2 , 16.9 ± 0.2 , 17 ± 0.2 , 17.3 ± 0.2 , 17.8 ± 0.2 , 19.3 ± 0.2 , 21 ± 0.2 , 21.9 ± 0.2 , 22 ± 0.2 , 22.6 ± 0.2 , 24.6 ± 0.2 , 25.6 ± 0.2 , 27.6 ± 0.2 , 29.2 ± 0.2 , 32.8 ± 0.2 , 38.6 ± 0.2 .
5. Solvat conform revendicării 3, care este un solvat al 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazida cu N-metil-2-pirolidona în stoechiometrie 1:2, Forma solvat V, cu următoarele peak-uri de difracție de raze X: 7.8 ± 0.2 , 10.6 ± 0.2 ,

- 13.1± 0.2, 13.8± 0.2, 15.4± 0.2, 15.8± 0.2, 16.4± 0.2, 17.9± 0.2, 18.2± 0.2, 18.6± 0.2, 20.1± 0.2, 20.3± 0.2, 20.3± 0.2, 22.4± 0.2, 23.7± 0.2, 25.9± 0.2, 26.2 ± 0.2, 27.5± 0.2, 28.8± 0.2, 30.7± 0.2.
6. Solvat conform revendicării 3, care este un solvat al 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazida cu mono- N-metil-2-pirolidona în stoechiometrie 1:1, Forma solvat VI, cu următoarele peak-uri de difracție de raze X: 7.9± 0.2, 8± 0.2, 11.3± 0.2, 12.9± 0.2, 15.1± 0.2, 15.8± 0.2, 16.2± 0.2, 16.4± 0.2, 18.2± 0.2, 19.4± 0.2, 19.6± 0.2, 20± 0.2, 20.5± 0.2, 22.8± 0.2, 25.2± 0.2, 25.6± 0.2, 26.9± 0.2, 27.2± 0.2, 29.1± 0.2, 33.2± 0.2.
7. Solvat conform revendicării 3, care este un solvat al 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazida cu dimetilsulfoxid în stoechiometrie 1:2, Forma solvat VII, cu următoarele peak-uri de difracție de raze X: 9.6± 0.2, 12.3± 0.2, 13.6± 0.2, 16.3± 0.2, 17.7± 0.2, 18.6± 0.2, 19± 0.2, 19.5± 0.2, 19.8± 0.2, 20.6± 0.2, 22.2± 0.2, 22.9± 0.2, 23.7± 0.2, 24.8± 0.2, 25.1± 0.2, 25.4± 0.2, 27.4± 0.2, 28.3± 0.2, 28.8± 0.2, 29.7± 0.2.
8. Solvat conform revendicării 3, care este un solvat al 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazida cu monopiridină în stoechiometrie 1:1, Forma solvat VIII, cu următoarele peak-uri de difracție de raze X: 4.7± 0.2, 14.4± 0.2, 15.2± 0.2, 18.7± 0.2, 18.7± 0.2, 19.2± 0.2, 20.5± 0.2, 21± 0.2, 21.5± 0.2, 22.2± 0.2, 22.7± 0.2, 23.6± 0.2, 24.1± 0.2, 24.3± 0.2, 25.3± 0.2, 26.1± 0.2, 27.1± 0.2, 29.1± 0.2, 31.2 ± 0.2, 33± 0.2.
9. Solvat conform revendicării 3, care este un solvat al 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazida cu monopiridină în stoechiometrie 2,5:1, Forma solvat IX, cu următoarele peak-uri de difracție de raze X: 9.6± 0.2, 11.3± 0.2, 13.8± 0.2, 16.6± 0.2, 18.8± 0.2, 19.4± 0.2, 20.3± 0.2, 21.1± 0.2, 22± 0.2, 23.4± 0.2, 24.2± 0.2, 24.5± 0.2, 25.2± 0.2, 25.5± 0.2, 26.7± 0.2, 27.1± 0.2, 27.9± 0.2, 29.8± 0.2, 30± 0.2, 30.8± 0.2
10. 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 solvent în care aceasta are solubilitate mai mare sau egală cu 1 gL⁻¹ la 25

°C, ales din grupul care cuprinde N,N'-dimetilacetamida, dimetilsulfoxid, N-metil-2-pirolidonă, N,N'-dimetilformamida, piridina sau amestecuri ce conțin acești solvenți, la o concentrație mai mare sau egală cu de 1 gL^{-1} , de preferință între $210\text{-}240 \text{ gL}^{-1}$.

b) precipitarea din soluția obținută în a) la o temperatură cuprinsă între $0\text{-}10^\circ\text{C}$ prin adăugarea soluției de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazida peste un volum de anti-solvent, egal cu de cel puțin 0,5 ori volumul soluției de la punctul a), de preferat între 2 - 20 ori volumul soluției de la punctul a) și recuperarea precipitatului prin uscare pe hartie de filtru la temperatura camerei, sau alternativ etapei b):

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 $20^\circ\text{C} - 5^\circ\text{C}$, cu o viteză de răcire de minim 1°C h^{-1} , urmată de recuperarea precipitatului prin uscare pe hartie de filtru la temperatura camerei.

11. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 2, care cuprinde etapele:

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'-dimetilacetamida, dimetilsulfoxid, N-metil-2-pirolidonă, N,N'-dimetilformamida, piridină, preferabil N-metil-2-pirolidona, într-o concentrație cuprinsă preferabil în intervalul $10 - 60 \text{ gL}^{-1}$, sau într-un amestec cumen/DMSO, preferabil în raport volumetric 1:1, la o concentrație cuprinsă între $40 - 120 \text{ gL}^{-1}$;

b) filtrarea acestei soluții pe o membrană de preferință politetrafluoroetilen de 0.45 micrometri la o temperatură cuprinsă, de preferință, între $20 - 50^\circ\text{C}$ și

c) 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 , $15 - 80 \text{ mbar}$, pentru soluția în N-metil-2-pirolidonă.

12. Procedeu de obținere a compusului conform revendicărilor 3 și 4, care cuprinde următoarele etape:
- dizolvarea 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei, Forma I, în N,N'-dimetilacetamida sau într-un amestec de solvenți, dintre care un solvent preferabil 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 $25 \text{ }^\circ\text{C}$, la o concentrație mai mare sau egală cu de 1 gL^{-1} , preferabil de $40 - 120 \text{ gL}^{-1}$.
 - recristalizarea 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei și uscare pe hârtia de filtru la temperatura camerei, sau alternativ cu:
 - evaporarea unei soluții de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidă, preferabil la $60 - 130 \text{ }^\circ\text{C}$, sau alternativ cu:
 - precipitarea 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei dintr-o soluție prin adăugarea de antisolvent, care se alege preferabil dintre solvenți nemiscibili cu apa de tipul toluenului sau dietil eterului.
13. Procedeu de obținere a compusului conform revendicărilor 3 și 5, care cuprinde următoarele etape:
- Recristalizarea 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei, Forma I, în N-metil-2-pirolidonă, de preferat la $-25 - +25 \text{ }^\circ\text{C}$, urmată de recuperarea precipitatului de Forma V;
 - Precipitarea unei soluții de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazida 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.
14. Procedeu de obținere a compusului conform revendicărilor 3 și 6, care cuprinde următoarele etape:
- Recristalizarea lentă, de exemplu între 0,1 - 3 zile, a unei soluții de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazida în amestec N-metil-2-pirolidonă cu acetona sau dioxan, într-un raport volumetric cuprins între 1: 4 și 1:20.
 - Difuzia unui anti-solvent miscibil cu N-metil pirolidona, de exemplu acetona, într-o soluție de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei în N-metil-2-pirolidonă.

15. Procedeu de obținere a compusului conform revendicărilor 3 și 7, care cuprinde următoarele etape:
- Recristalizarea Formei VII dintr-o soluție de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazida 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.
 - Precipitarea unei soluții de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei în DMSO prin adăugarea unui antisolvent, de exemplu toluen și separarea solidului.
16. Procedeu de obținere a compusului conform revendicărilor 3 și 8, care cuprinde următoarele etape:
- Recristalizarea Formei VIII dintr-o soluție de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei în piridina.
 - Evaporarea unei soluții de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei în piridina, de preferat la o temperatură cuprinsă între -20 - +100 °C și o presiune cuprinsă între 1 – 1100 mbar, de preferat până la înlăturarea completă a solventului sau suplimentar un timp cuprins între 0-3 h.
17. Procedeu de obținere a compusului conform revendicărilor 3 și 9, care cuprinde: recristalizarea dintr-o soluție de 4-Hidroxi-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]benzohidrazidei în formamida.
18. Utilizarea unui compus conform cu oricare din revendicările 1 la 3 pentru prepararea unei compoziții farmaceutice.
19. Utilizarea unui compus conform cu oricare din revendicările 1 la 3 pentru prepararea unui medicament folosit în tratarea sau prevenirea bolilor intestinale de origine infecțioasă, pentru uz uman și veterinar.
20. Compoziție farmaceutică care cuprinde un compus conform revendicării 1 sau 2, în amestec cu un compus conform cu oricare din revendicările 3 – 9 și excipienți acceptabili farmaceutici.
21. Compoziție farmaceutică care cuprinde nifuroxazida Forma I caracterizată prin aceea că cuprinde și un compus conform cu oricare din revendicările 1-3 împreună cu excipienți acceptabili farmaceutici.

Figuri

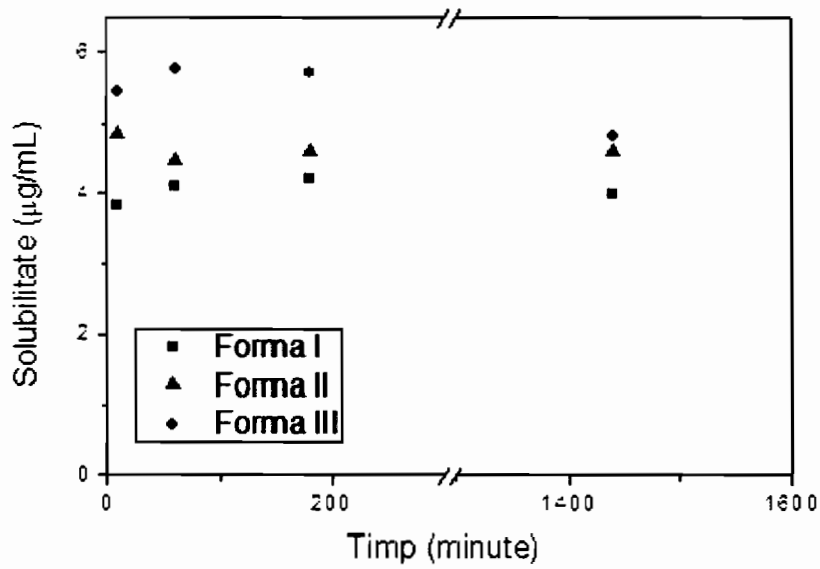


Figura 1. Solubilitatea formelor cristaline I, II și III

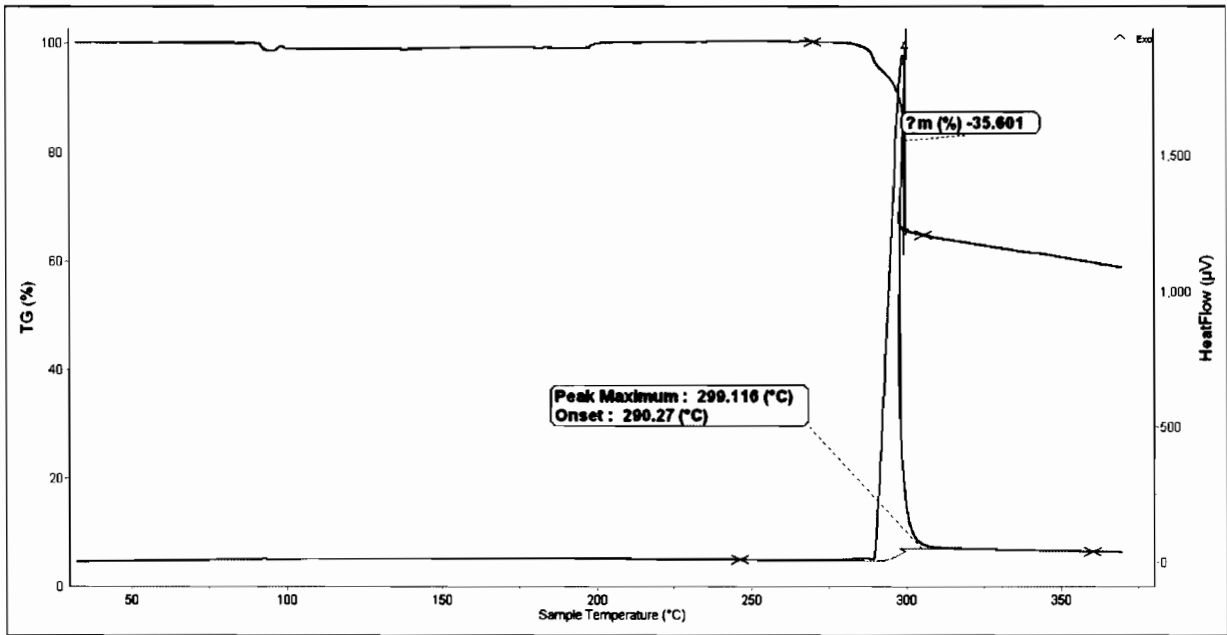


Figura 2. Termograma Formei I

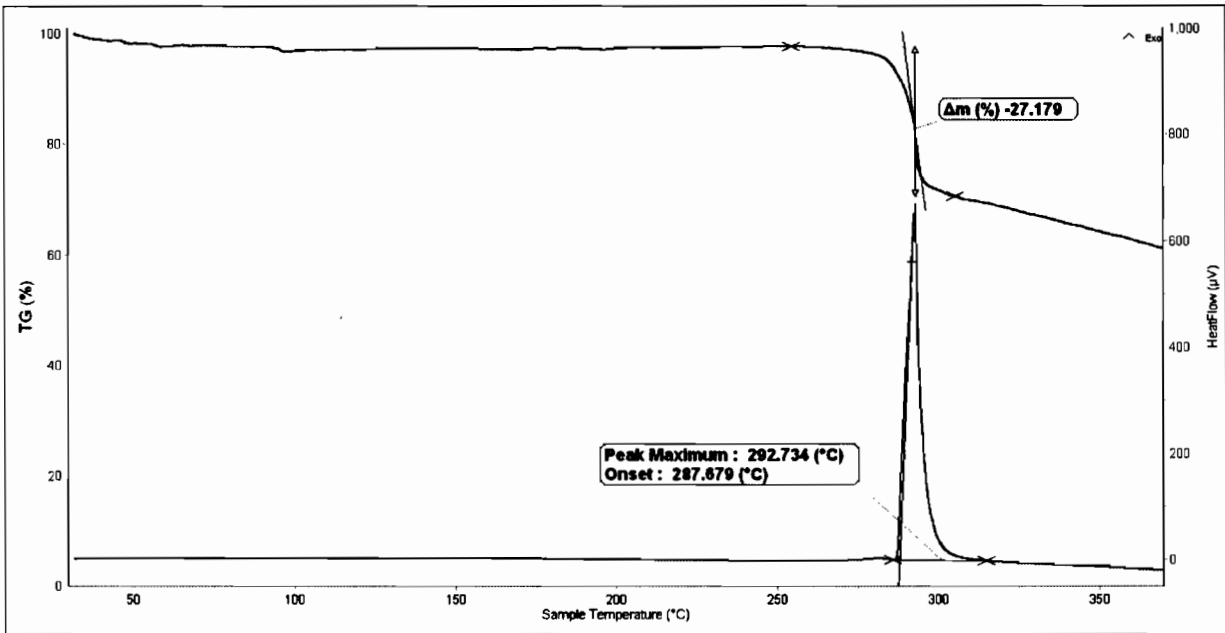


Figura 3. Termograma Formei II

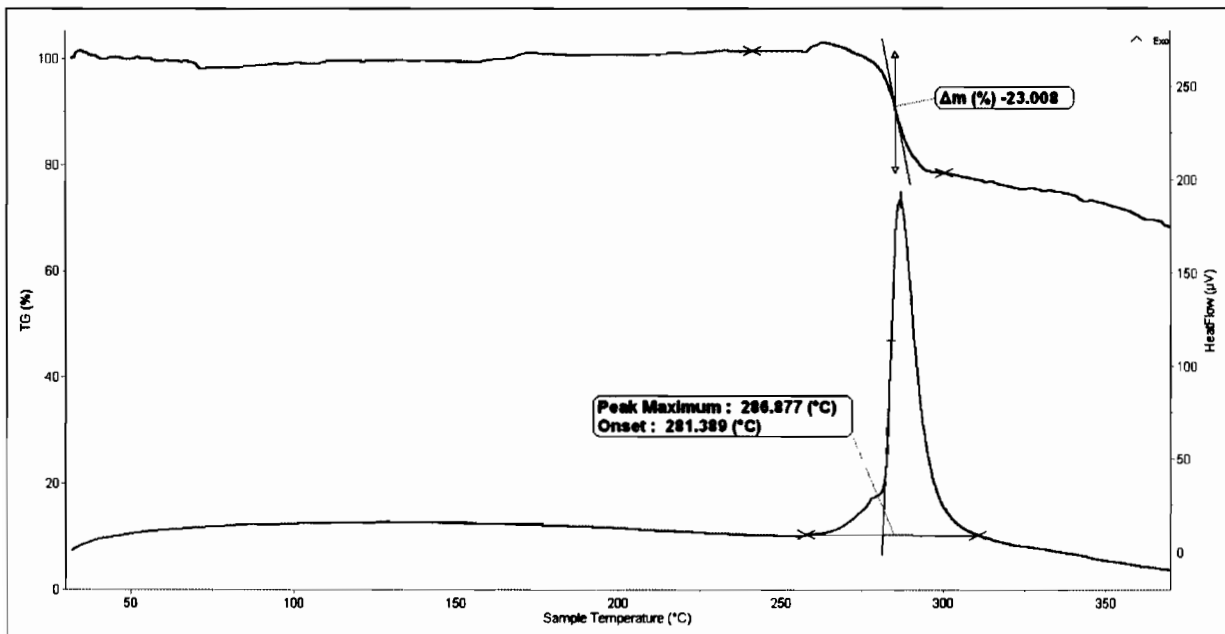


Figura 4. Termograma Formei III

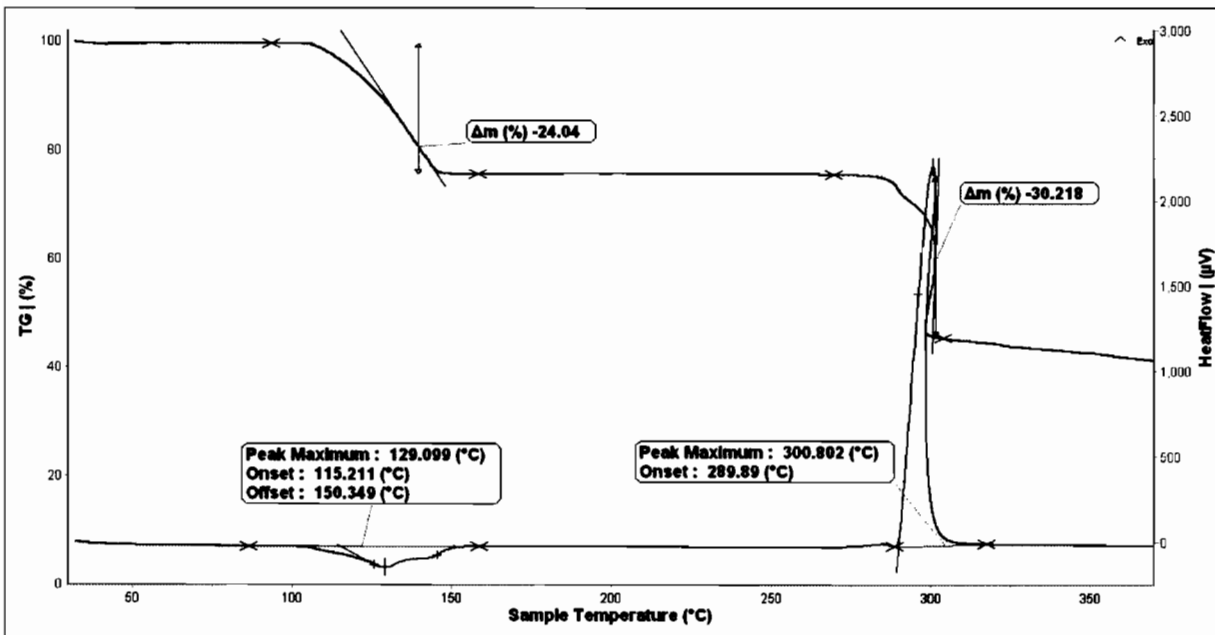


Figura 5. Termograma Formei IV

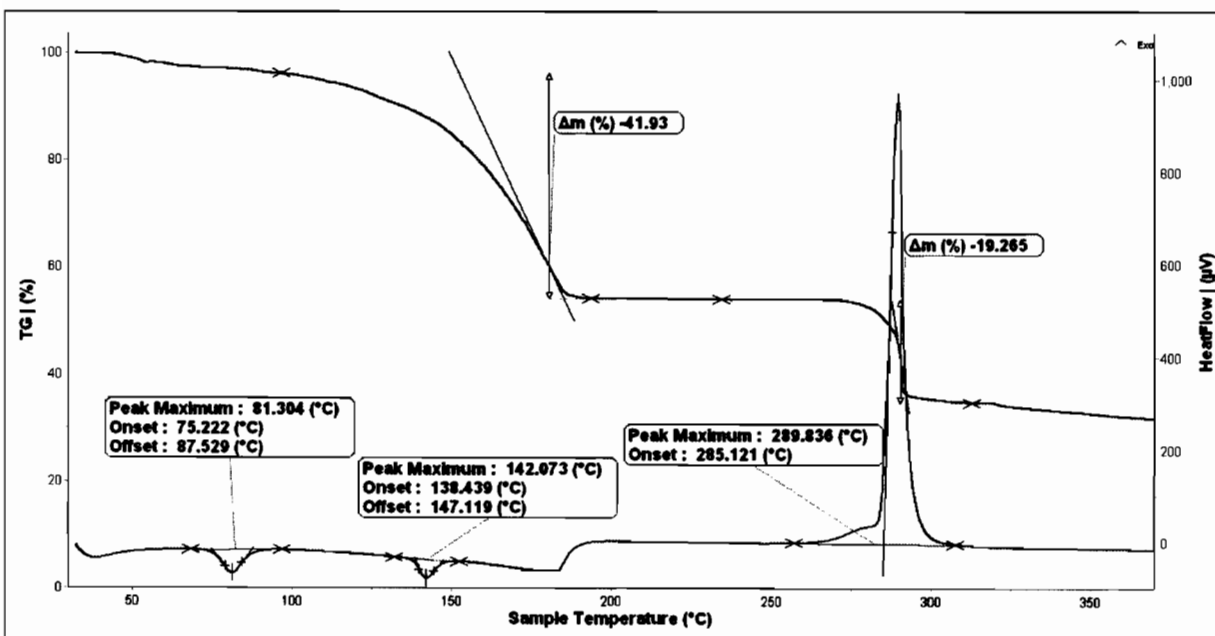


Figura 6. Termograma Formei V

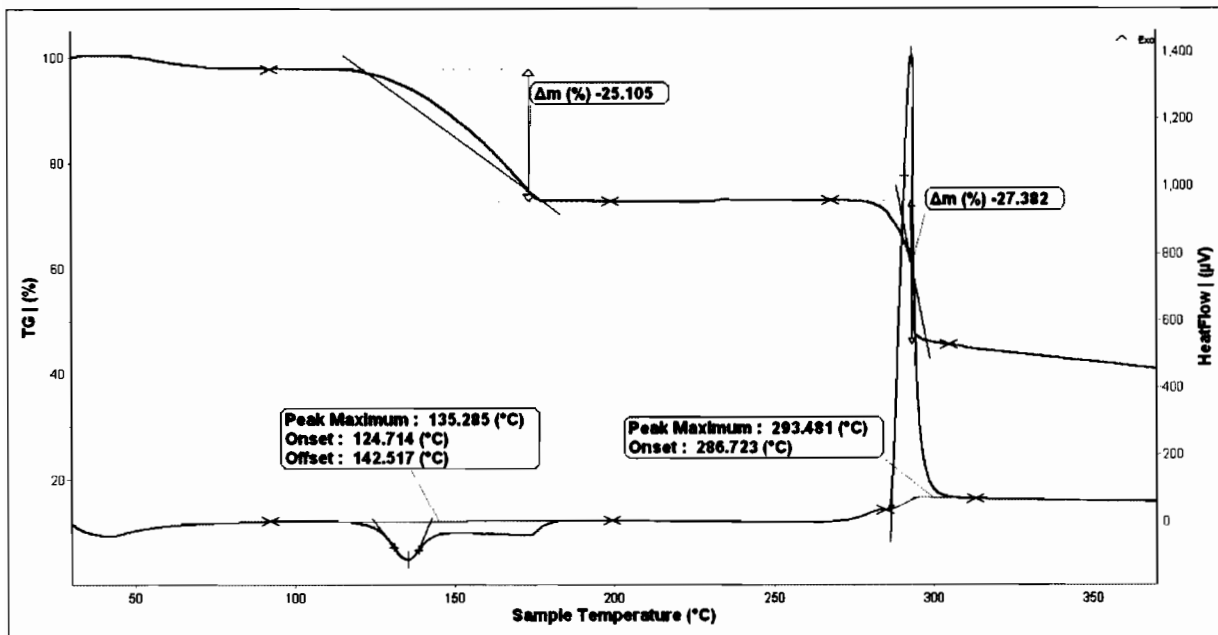


Figura 7. Termograma Formei VI

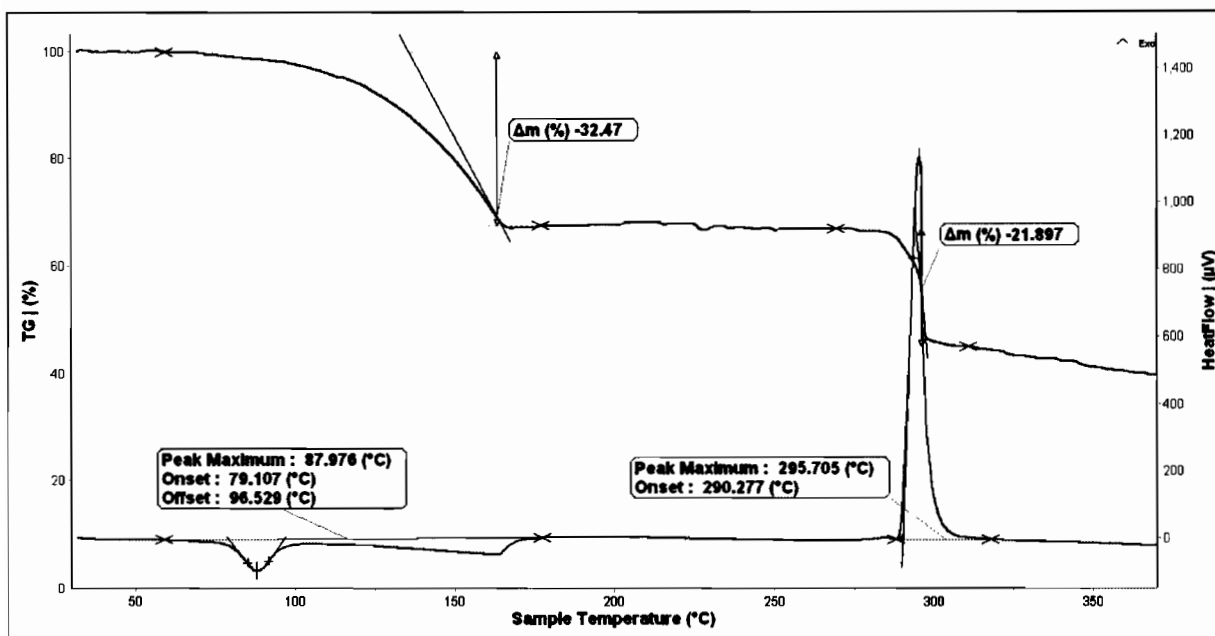


Figura 8. Termograma Formei VII

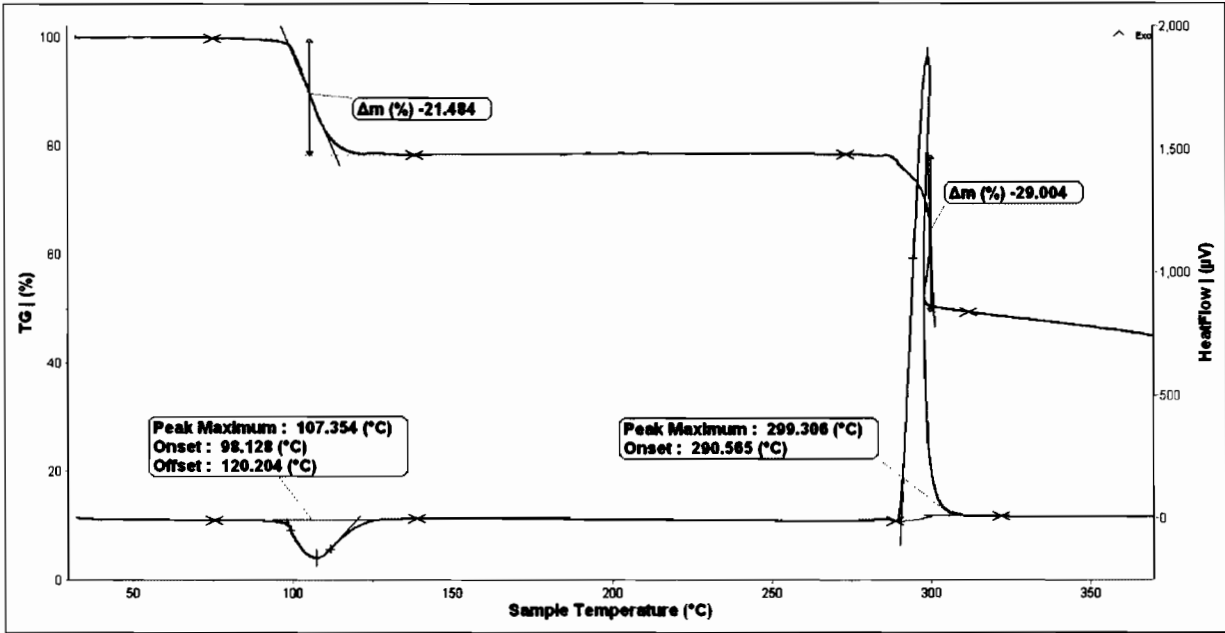


Figura 9. Termograma Formei VIII

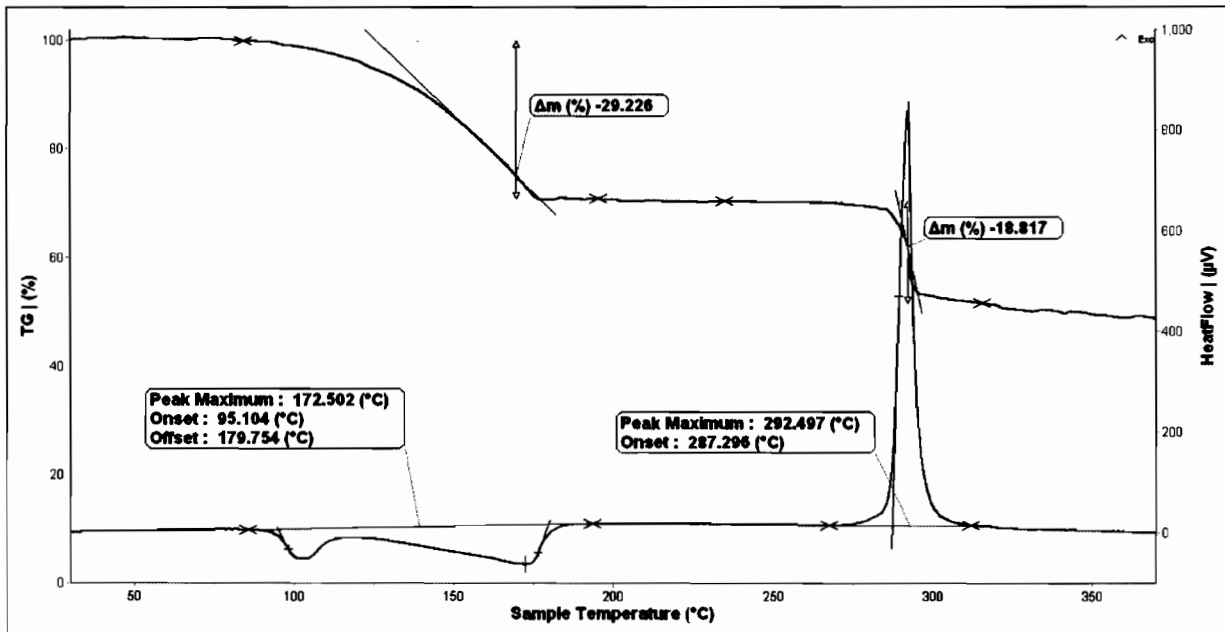


Figura 10. Termograma Formei IX

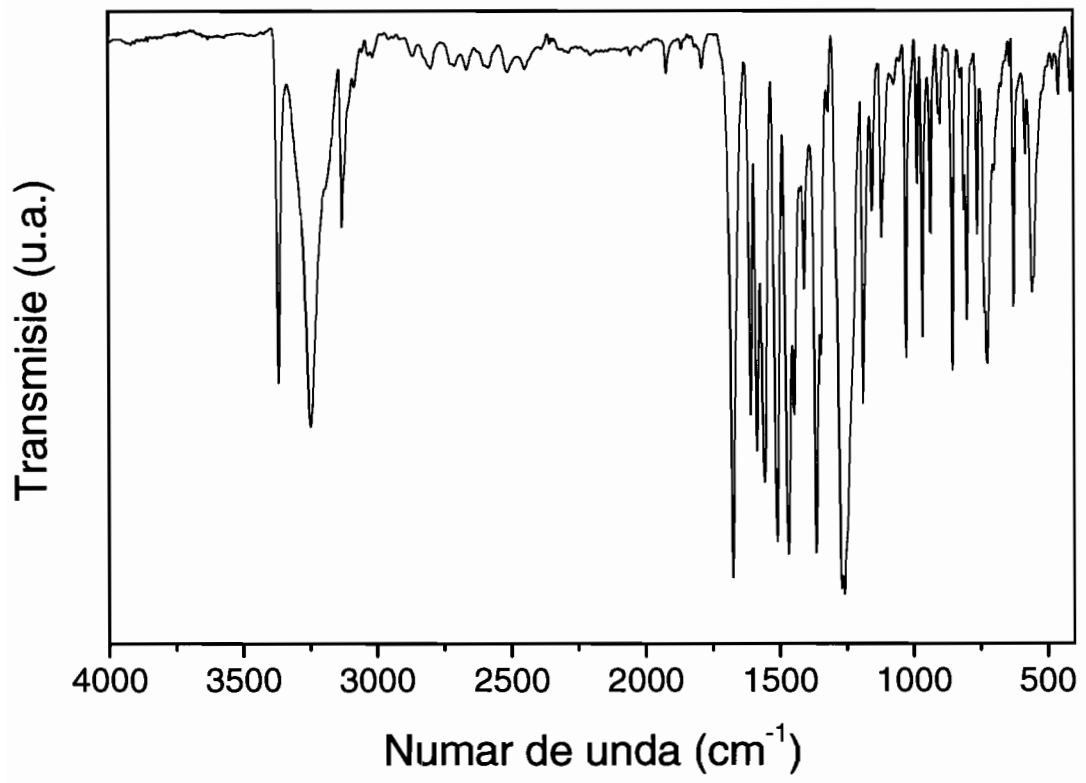


Figura 11. Spectrul FT-IR al Formei I

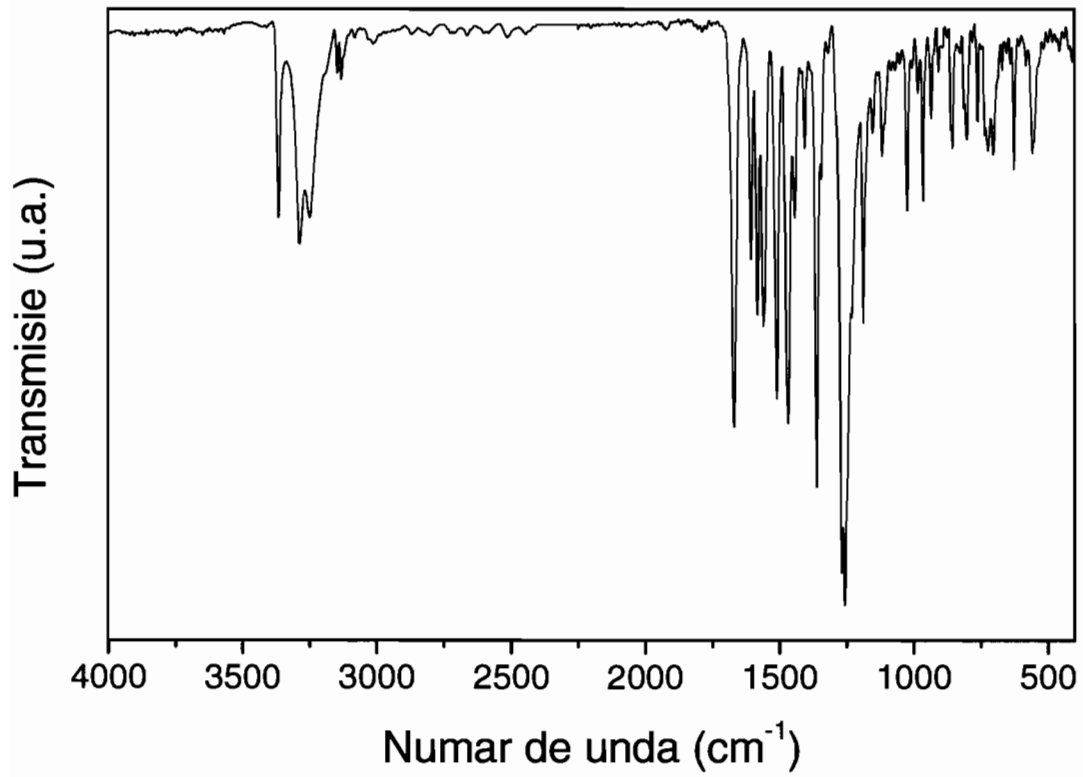


Figura 12. Spectrul FT-IR al Formei II

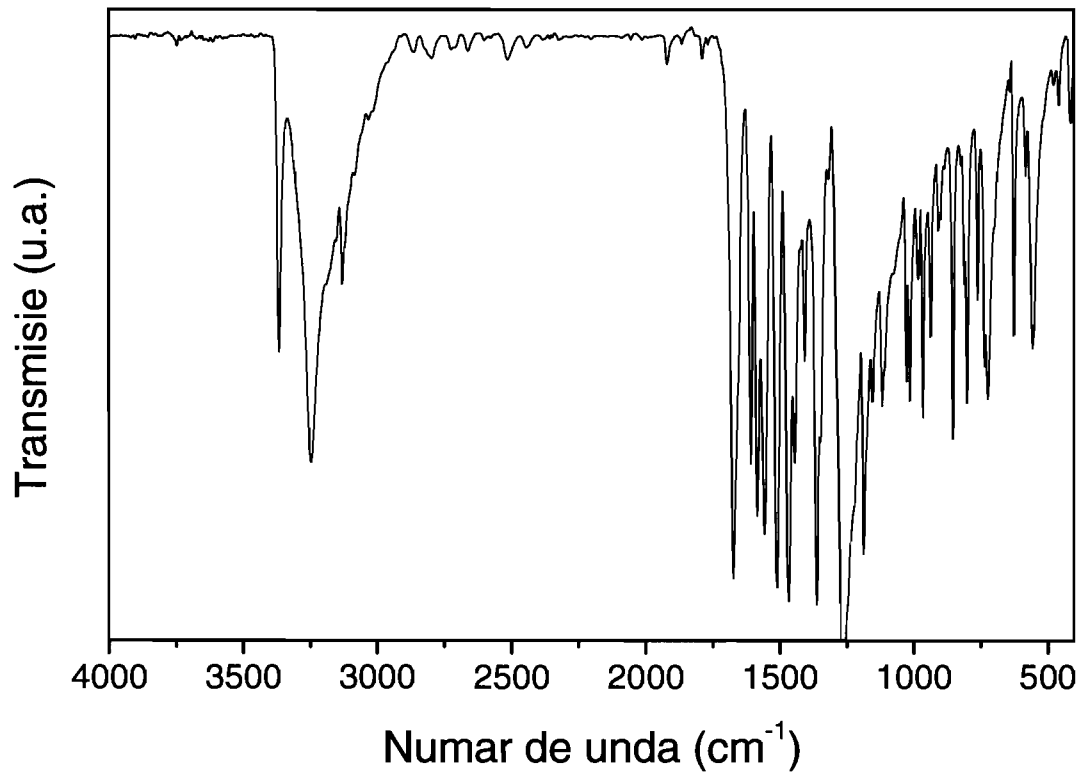


Figura 13. Spectrul FT-IR al Formei III

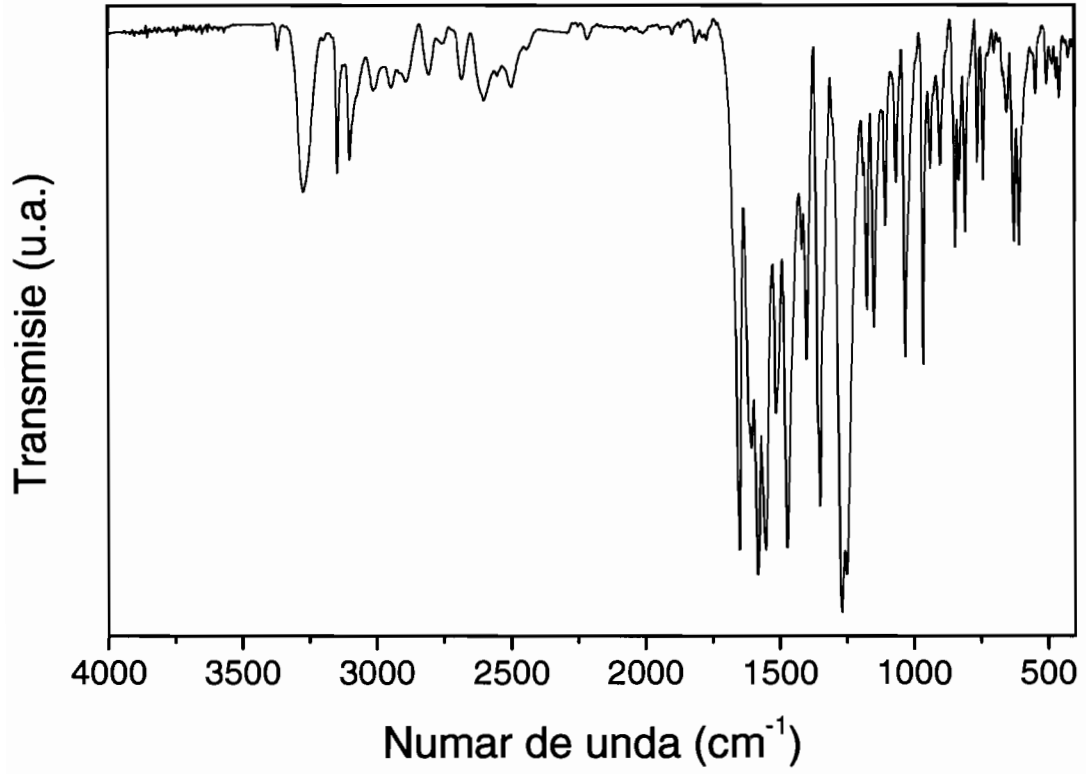


Figura 14. Spectrul FT-IR al Formei IV

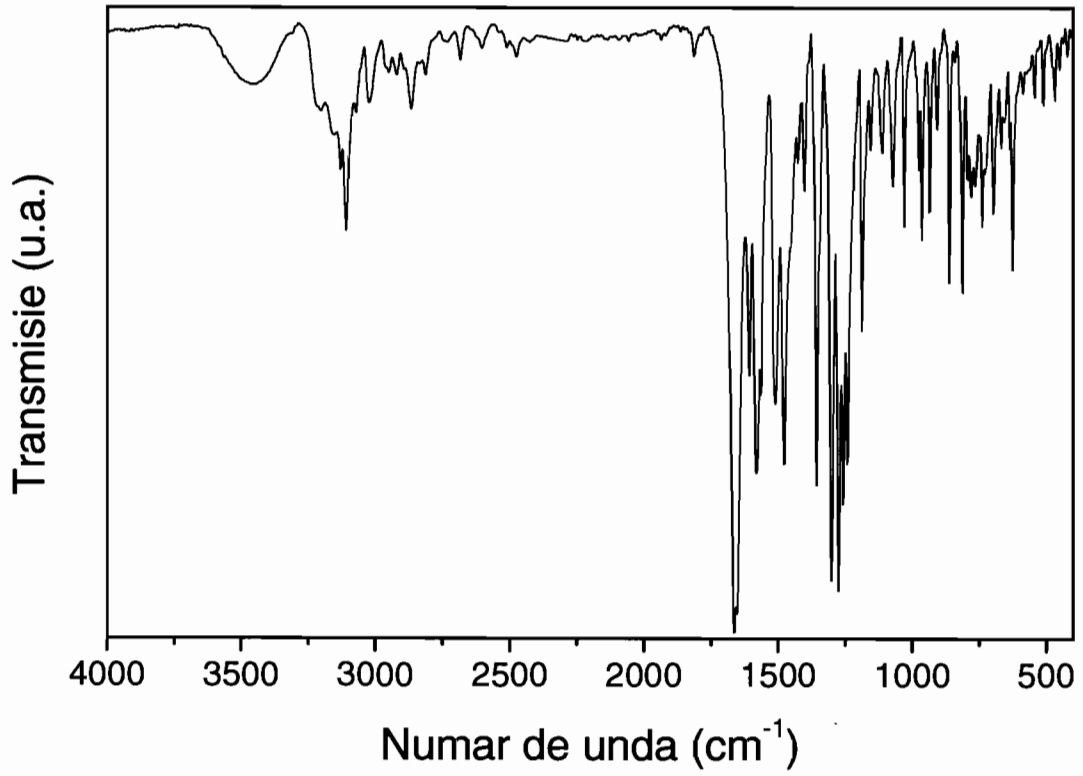


Figura 15. Spectrul FT-IR al Formei V

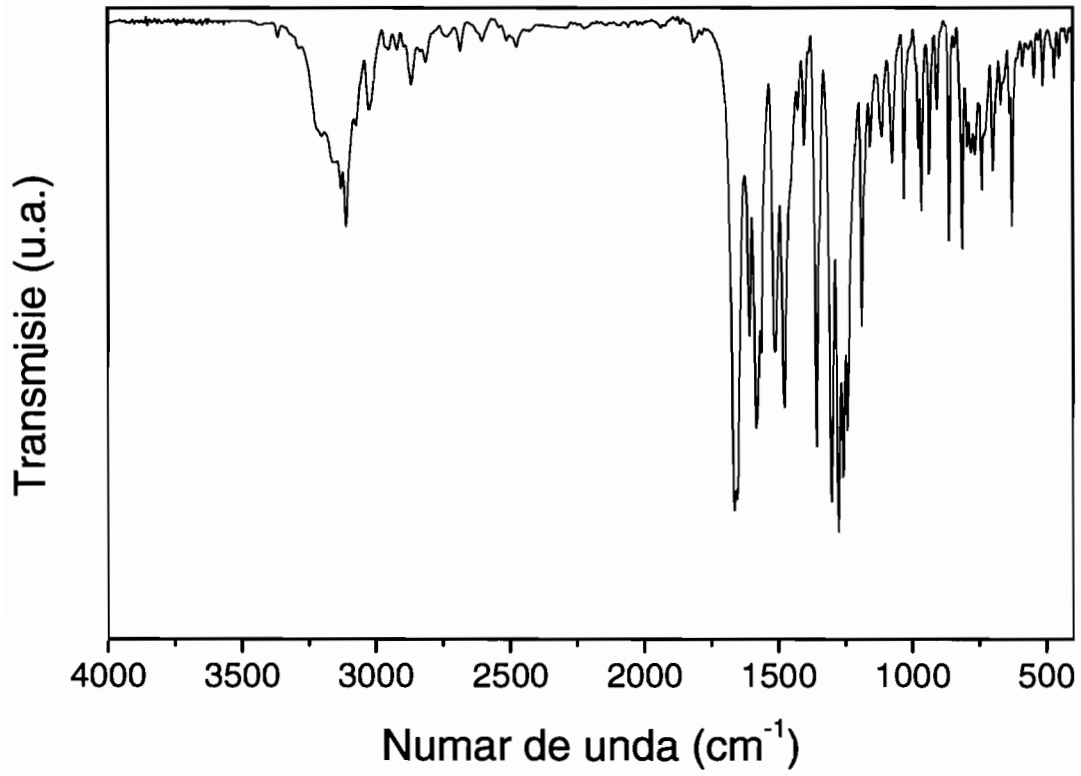


Figura 16. Spectrul FT-IR al Formei VI

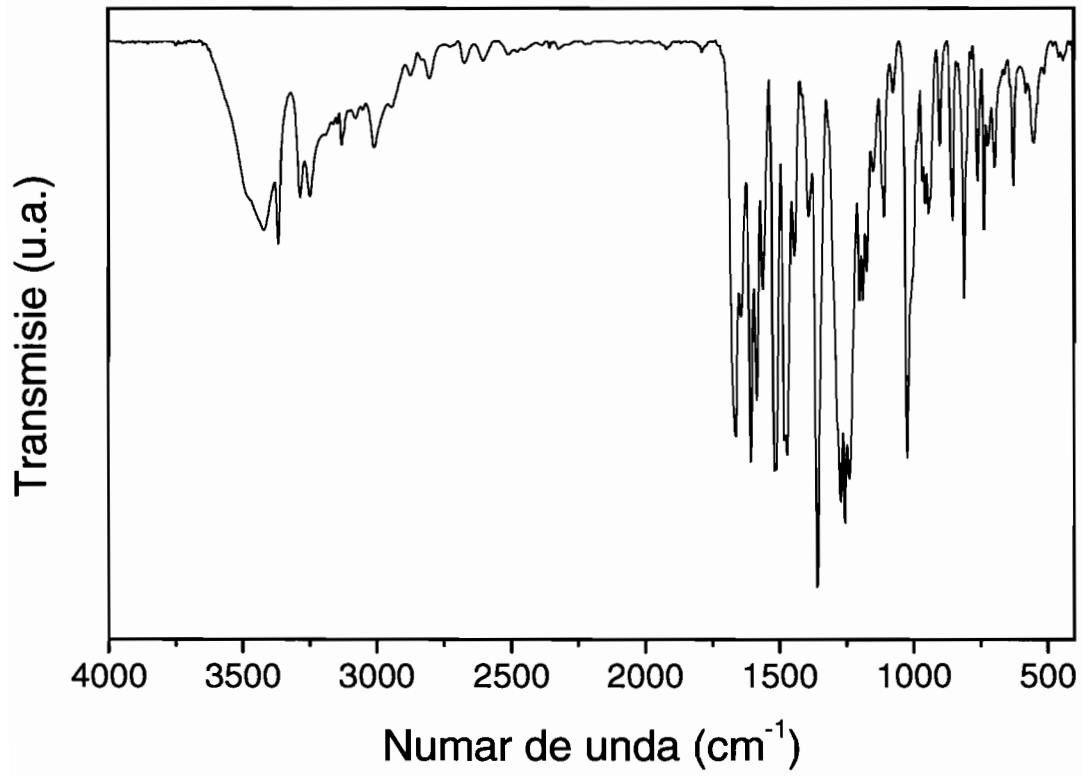


Figura 17. Spectrul FT-IR al Formei VII

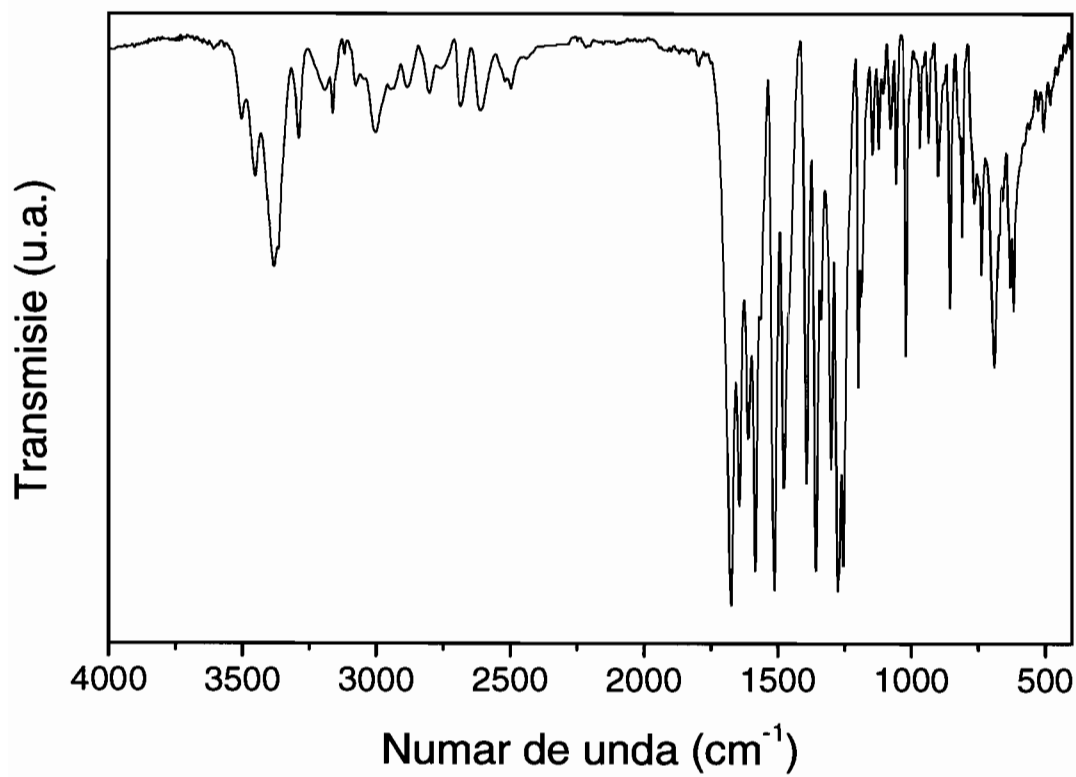


Figura 18. Spectrul FT-IR al Formei IX

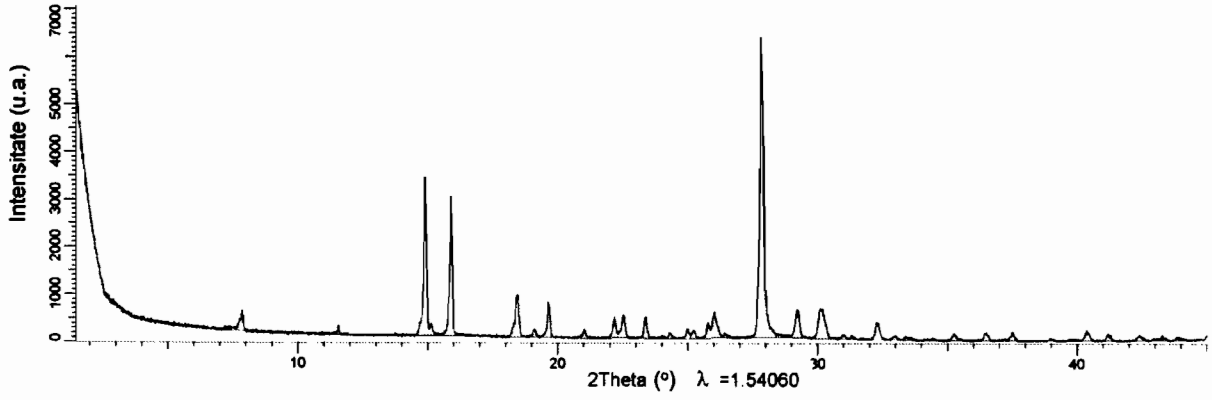


Figura 19. Difractograma Formei I

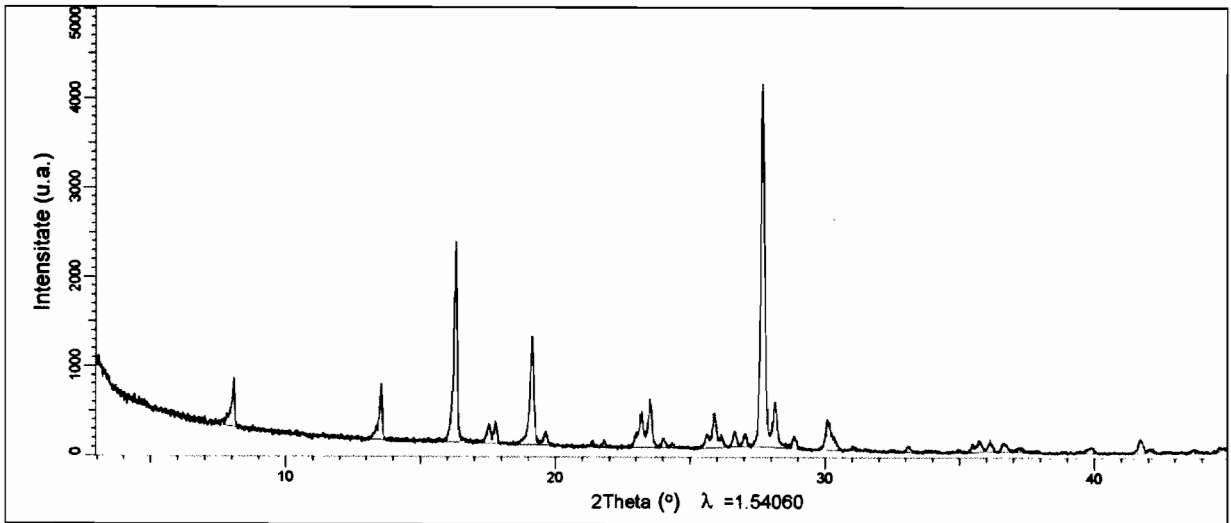


Figura 20. Difractograma Formei II

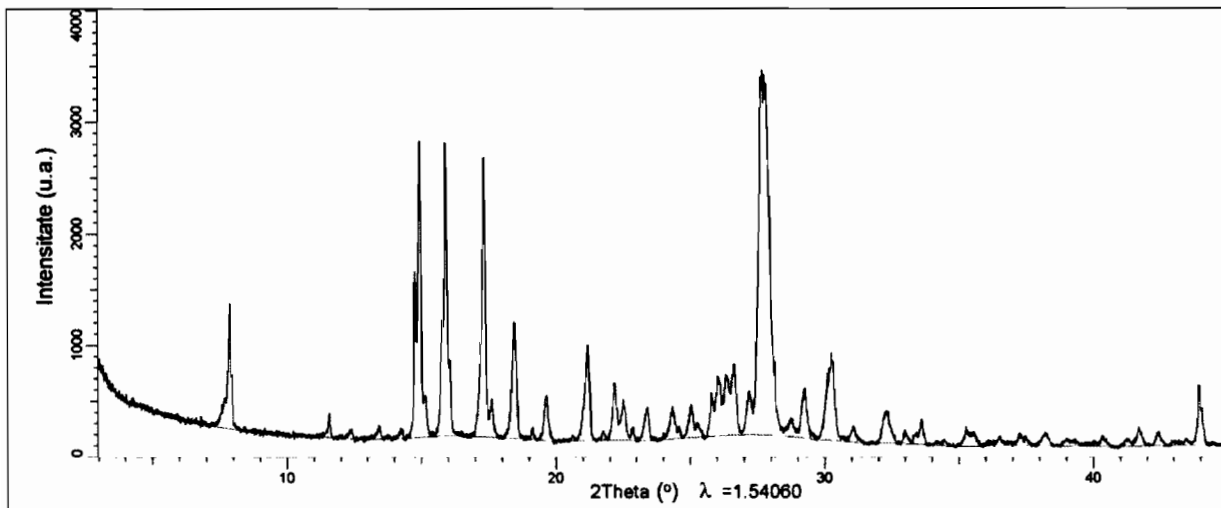


Figura 21. Diffractograma Formei III

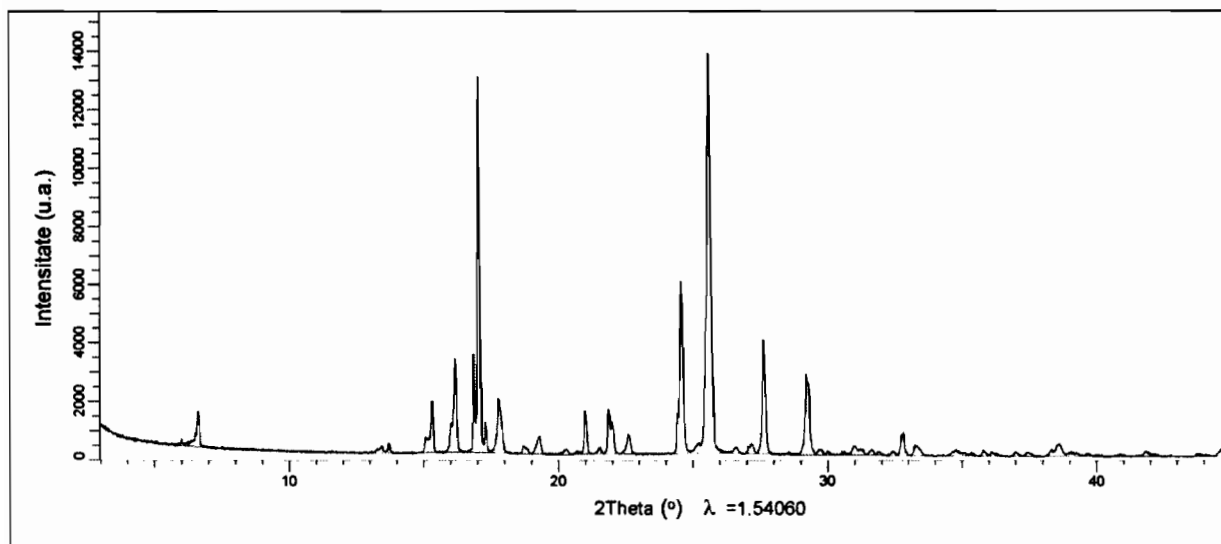


Figura 22. Diffractograma Formei IV

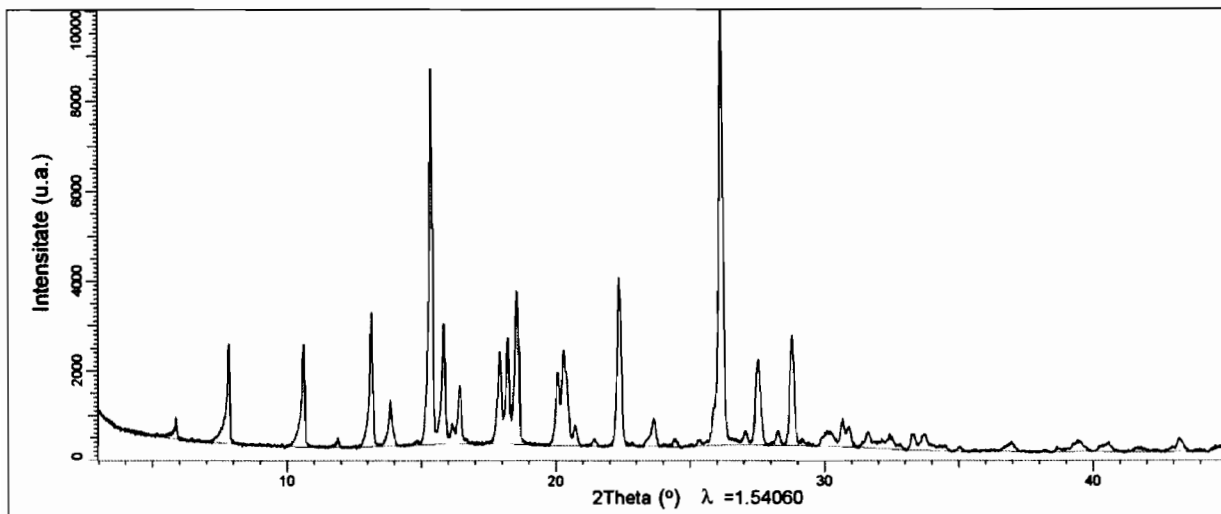


Figura 23. Difractograma Formei V

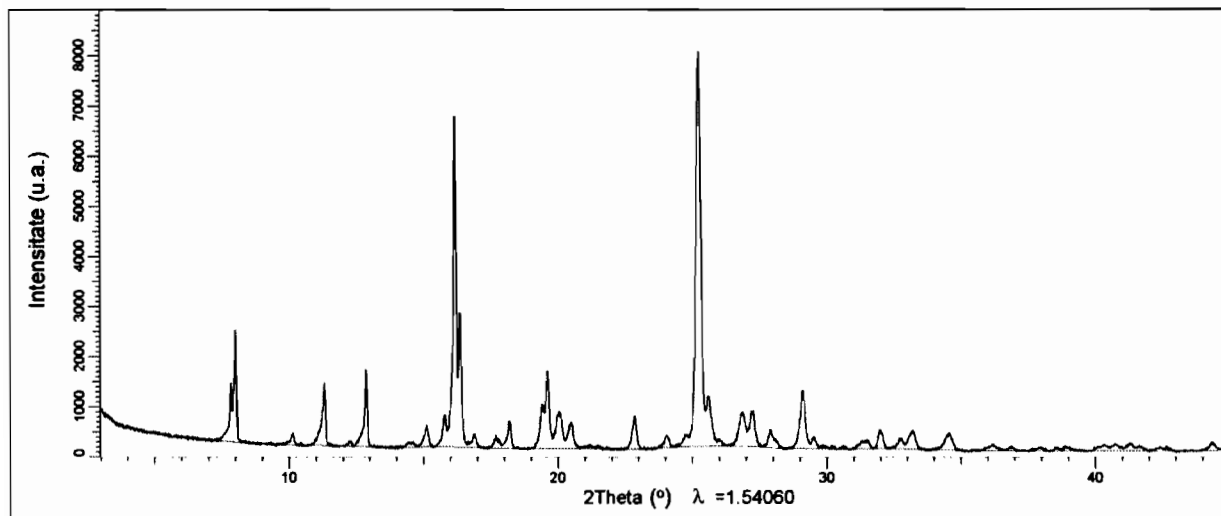


Figura 24. Difractograma Formei VI

97

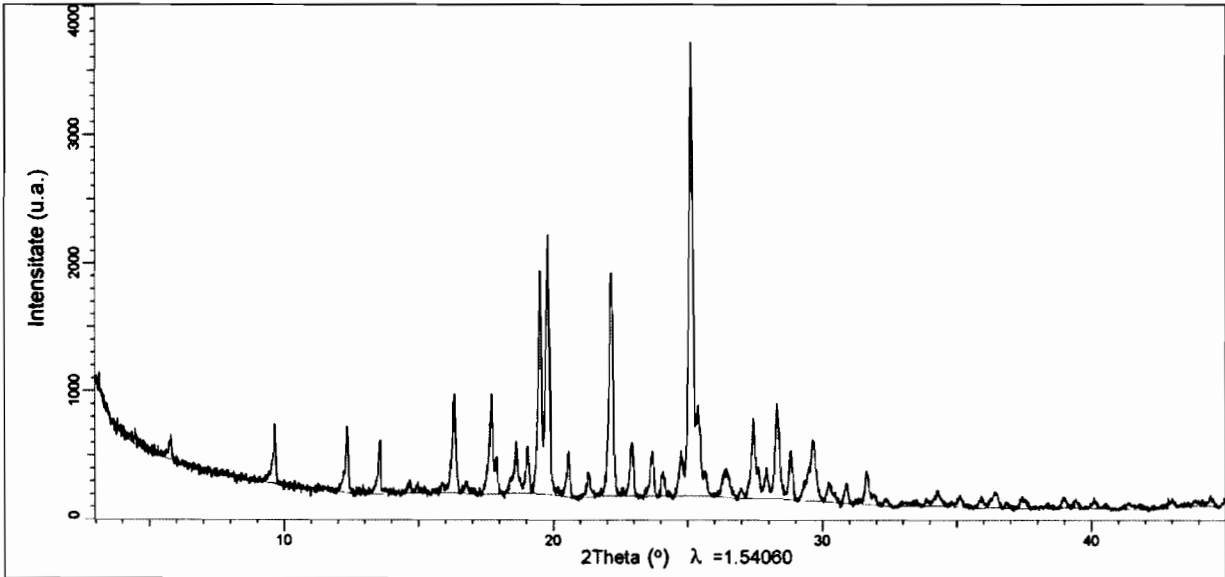


Figura 25. Difractograma Formei VII

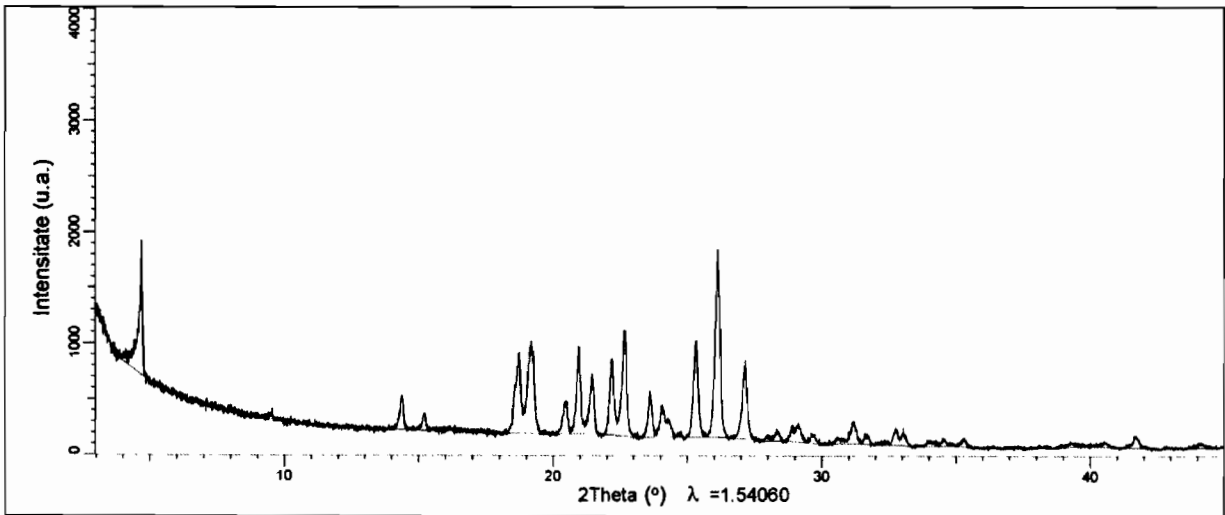


Figura 26. Difractograma Formei VIII

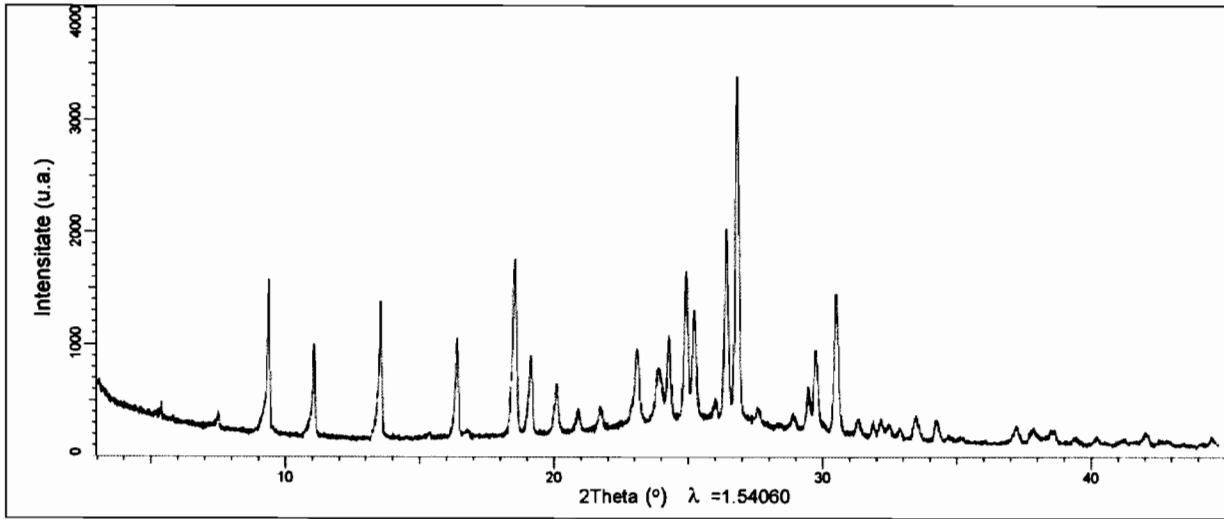


Figura 27. Diffractograma Formei IX

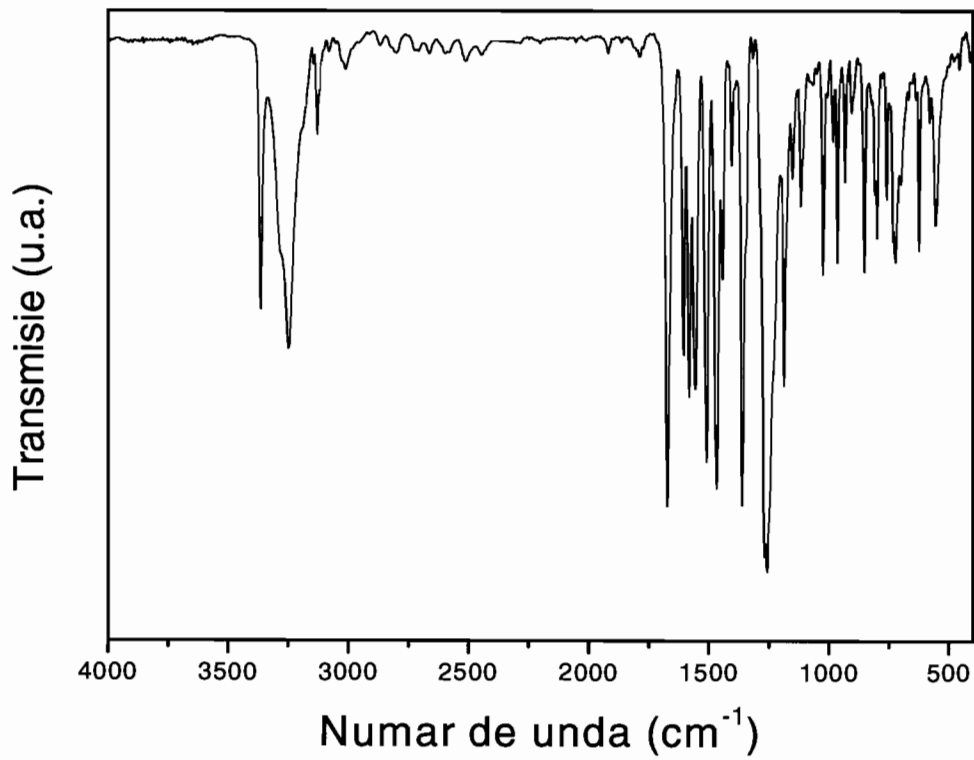


Figura 28. Spectrul FT-IR al Formei VIII