



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2019 00516

(22) Data de depozit: 28/08/2019

(41) Data publicării cererii:
30/03/2020 BOPI nr. 3/2020

(71) Solicitant:
• SARA PHARM SOLUTIONS S.R.L.,
CALEA RAHOVEI, NR.266-268, CORP 61,
ET.3, CAM.17, SECTOR 5, BUCUREȘTI, B,
RO;
• INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU
FIZICA MATERIALELOR-INCDFM,
STR. ATOMIȘTILOR NR. 405A,
MĂGURELE, IF, RO

(72) Inventatori:
• MANTA CORINA MIHAELA,
STR.IZVORUL OLTULUI, NR.2, BL.25,
SC.A, ET.1, AP.4, SECTOR 4, BUCUREȘTI,
B, RO;
• SAMOHVALOV DUMITRU, SAT BUJORU,
COM.BUJORU, TR, RO;
• GHERCĂ DANIEL, STR.PANAIT DONICI,
BL.5, SC.D, ET.4, AP.52, ROMAN, NT, RO;
• BAIBARAC MIHAELA,
ALEEA BARAJUL DUNĂRII, NR.1, BL.M35,
SC.5, ET.10, AP.217, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO;

• LUNGAN MARIA ANDREEA,
ALEEA ARMONIEI, NR.48, BL.B14, SC.D,
ET.2, AP.72, PIATRA NEAMȚ, NT, RO;
• SMARANDA ION, STR.MONUMENTULUI,
NR.6B, BL.2, ET.4, AP.38, BRAGADIRU, IF,
RO;
• BĂRBATU ADRIAN, STR.LAVANDEI,
NR.9, BL.P28, SC.2, ET.3, AP.25, SECTOR
6, BUCUREȘTI, B, RO;
• BUHĂLȚEANU LUCIAN, STR. ISACCEA
NR. 81, BL. U2, SC. B, ET.3, AP. 10,
TULCEA, TL, RO;
• UDRESCU ADELINA, SAT.BAIA DE FIER,
NR.215, COM.BAIA DE FIER, GJ, RO;
• DAESCU MONICA, NR.249, HORĂȘTI, GJ,
RO;
• ILIE MIRELA, BD.PETROCHIMIȘTILOR,
NR.5, BL.B5C, SC.E, AP.14, PITEȘTI, AG,
RO;
• TOULBE N' GHAYA,
STREET ABOU TEMAM AFGHANI,
RESIDENCY 9, APPT 6, KENITRA, MA

(54) **PROCEDEE DE PREPARARE ȘI UTILIZARE
ALE NOILOR FORME CRISTALINE ALE
6-(3-METIL-5-NITROIMIDAZOL-4-IL)SULFANIL-9H-PURINEI**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la noi forme cristaline ale 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei utilizată în medicină ca imunosupresor, în tratarea și prevenirea bolilor autoimune, cât și în transplantul de organe în vederea împiedicării respingerii organului de către gazdă. Prezentă invenție descrie noi forme cristaline de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină, ca fiind cinci noi

forme de tip solvat (III, IV, V, VI, VII), obținute prin etape simple și ușor de controlat, metodele de caracterizare și utilizările acestora.

Revendicări: 10
Figuri: 44

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).



165

OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
Cerere de brevet de invenție
Nr. <u>a 2019 00 516</u>
Data depozit <u>28-08-2019</u>

Procedee de preparare și utilizare ale noilor forme cristaline ale 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei

[0001] Prezenta invenție se referă la noi forme cristaline ale 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei, având denumirea comună internațională de azatioprină, care sunt folosite ca produs farmaceutic, la procedee de preparare și izolare ale acestora și la utilizările acestora în medicină ca imunosupresoare, în tratarea și prevenirea bolilor autoimune cât și în cazul pacienților care sunt supuși unui transplant de organ în vederea împiedicării respingerii organului de către organism.

Stadiul tehnicii

[0002] Initial, au fost cunoscute din literatura de specialitate două forme cristaline ale azatioprinei, o forma anhidră (Forma I, codul CIPWUT in Cambridge Structural Database) și forma dihidrat (codul AZTHPN in Cambridge Structural Database). Structura cristalină a formei dihidrat a azatioprinei, denumită în continuare „Dihidrat”, a fost determinată și descrisă pentru prima dată în 1975 de către J.C. William și E.B. Charles (J. Pharmacol. Sci. (1975) 221-225). Ulterior, a fost determinată și descrisă structura cristalină a azatioprinei, forma anhidra denumită în continuare „Forma I” de către K.R. Acharya (J. Chem. Sci. 93 (0) (1984) 183-187). Această formă cristalină anhidră a fost caracterizată prin analiză termogravimetrică din care se observă că nu există pierderi semnificative de masă până la topirea substanței la temperatura de 256,9°C. Forma I este caracterizată de un spectru IR, de un spectru Raman, așa cum este prezentată de O.-I. Covaci et al. (Journal of Molecular Structure 1178 (2019) 702-710) și de difractograma de raze X prezentată în Figura 36. De asemenea, I. Smaranda et al. (Results in Physics 14 (2019) 102443) au studiat procesul de fotodegradare al azatioprinei prin corelarea studiilor de fotoluminescență (PL) cu spectrele UV-Vis și IR.

[0003] Până în prezent, alte două forme cristaline ale azatioprinei au fost identificate, o forma anhidră (Forma II, codul CIPWT01 in Cambridge Structural Database) și forma monohidrat. Azatioprina, forma monohidrat este denumită în continuare „Monohidrat”, a cărei metodă de preparare a fost descrisă de O.-I. Covaci et al. (Journal of Molecular Structure 1178 (2019) 702-710). Această formă cristalină monohidrat este caracterizată



prin analiză termogravimetrică din care se observă că există pierderi semnificative de masă de 6,08% ce corespund unei molecule de apă în intervalul de temperatură 56,2 – 79.7°C. Procesul de desolvatare este urmat de recristalizarea materialului și, în final de topirea substanței la temperatura de 247,7°C. Monohidratul este caracterizat de un spectru IR, de un spectru Raman, așa cum este prezentată de O.-I. Covaci et al. (Journal of Molecular Structure 1178 (2019) 702-710) și de difractograma de raze X prezentată în Figura 37. Ulterior, în cadrul aceluiași studiu, a fost determinată și descrisă structura cristalină a azatioprinei, forma anhidră denumită în continuare „Forma II”. Această formă cristalină anhidră este caracterizată prin analiză termogravimetrică din care se observă că nu există pierderi semnificative de masă, urmata de recristalizare și topirea Formei II la temperatura de 245,3°C. Forma II este caracterizată de un spectru IR, de un spectru Raman. De asemenea, I. Smaranda et al. (Results in Physics 14 (2019) 102443) au studiat procesul de fotodegradare al azatioprinei prin corelarea studiilor de fotoluminescență (PL) cu spectrele UV-Vis și FT-IR.

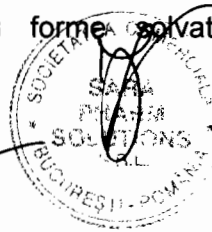
Prezentarea problemei tehnice

[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. Azatioprina 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 azatioprina în Forma cristalină I, au o biodisponibilitatea scăzută, limitată în special de solubilitate și viteza de dizolvare.

[0005] Dezavantajul Formei I de azatioprină constă într-o solubilitate foarte scăzută la pH biologic în mediu apos, ceea ce implică o disponibilitate extrem de redusă a compusului farmaceutic care conține azatioprină, forma cristalină I, ca și principiu activ.

Descrierea invenției

[0006] Spre deosebire de stadiul tehnicii, prezenta invenție descrie noi forme cristaline de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină ca și cinci noi forme solvate,



intermediari în procedeele de obținere a formelor anhidre. Prin procedeul conform invenției se obțin în mod surprinzător aceste noi forme cristaline solvate de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină, prin etape simple și ușor de controlat.

[0007] Se înțelege că noile forme cristaline solvate de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină conform invenției pot fi obținute prin metode uzuale aflate sub control termodinamic sau aflate sub control cinetic, ca de exemplu recristalizare, precipitare, filtrare, difuzie sau combinații ale acestora, ce conduc la obținerea de compus solid. 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. Nucleerea și cristalizarea au loc lent, în minim 1 h, mai preferabil 10-50 h. Se înțelege, de asemenea, că anumite metode de obținere de compus solid sub control cinetic, de exemplu evaporarea la temperaturi mai mari de 90 – 100°C, pot conduce la forme anhidre, datorită stabilității termice mai scăzute a solvatului față de formele anhidre. Nucleerea și cristalizarea au loc rapid, în maxim 1 h, mai preferabil maxim 0,01-0,1 h.

[0008] Un prim obiect al invenției se referă la obținerea de noi forme cristaline solvate de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină. Aceste forme sunt notate în continuare cu III, IV, V, VI, VII. Aceste noi forme cristaline se caracterizează prin maximele de difracție așa cum sunt prezentate în **Tabelul 1**.

[0009] Un alt obiect al invenției se referă la un procedeu de preparare de noi forme cristaline de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină conform invenției.

[0010] Așa cum este folosit în invenție prin termenul „Formă” se înțelege „modificare a stării cristaline”, respectiv „polimorf”, „solvat”, „hidrat”, „sare” sau „co-cristal”.

Scurtă descriere a figurilor

[0011]

Figura 1 prezintă Termograma Formei III

Figura 2 prezintă Termograma Formei IV

Figura 3 prezintă Termograma Formei V

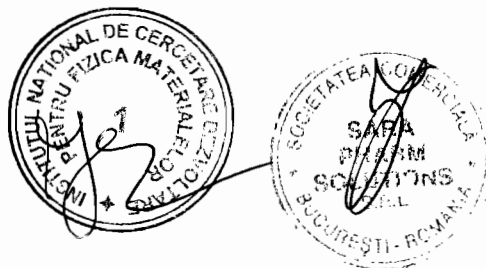


Figura 4 prezintă Termograma Formei VI
Figura 5 prezintă Termograma Formei VII
Figura 6 prezintă Spectrul FT-IR al Formei III
Figura 7 prezintă Spectrul FT-IR al Formei IV
Figura 8 prezintă Spectrul FT-IR al Formei V
Figura 9 prezintă Spectrul FT-IR al Formei VI
Figura 10 prezintă Spectrul FT-IR al Formei VII
Figura 11 prezintă Spectrul FT-Raman al Formei III
Figura 12 prezintă Spectrul FT-Raman al Formei IV
Figura 13 prezintă Spectrul FT-Raman al Formei V
Figura 14 prezintă Spectrul FT-Raman al Formei VI
Figura 15 prezintă Spectrul FT-Raman al Formei VII
Figura 16 prezintă Spectrul UV-VIS al Formei III
Figura 17 prezintă Spectrul UV-VIS al Formei IV
Figura 18 prezintă Spectrul UV-VIS al Formei V
Figura 19 prezintă Spectrul UV-VIS al Formei VI
Figura 20 prezintă Spectrul UV-VIS al Formei VII
Figura 21 prezintă Spectrul SERS al Formei III
Figura 22 prezintă Spectrul SERS al Formei IV
Figura 23 prezintă Spectrul SERS al Formei V
Figura 24 prezintă Spectrul SERS al Formei VI
Figura 25 prezintă Spectrul SERS al Formei VII
Figura 26 prezintă Spectrul SEIRA al Formei III
Figura 27 prezintă Spectrul SEIRA al Formei IV



Figura 28 prezintă Spectrul SEIRA al Formei V

Figura 29 prezintă Spectrul SEIRA al Formei VI

Figura 30 prezintă Spectrul SEIRA al Formei VII

Figura 31 prezintă Spectrul de PL al Formei III

Figura 32 prezintă Spectrul de PL al Formei IV

Figura 33 prezintă Spectrul de PL al Formei V

Figura 34 prezintă Spectrul de PL al Formei VI

Figura 35 prezintă Spectrul de PL al Formei VII

Figura 36 prezintă Difractograma Formei I

Figura 37 prezintă Difractograma Formei Monohidrat

Figura 38 prezintă Difractograma Formei II

Figura 39 prezintă Difractograma Formei III

Figura 40 prezintă Difractograma Formei IV

Figura 41 prezintă Difractograma Formei V

Figura 42 prezintă Difractograma Formei VI

Figura 43 prezintă Difractograma Formei VII

Figura 44 prezintă Comparație între noile forme cristaline solvate ale 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei

Echipament

[0012] Difracția de raze X pe pudră a fost înregistrată folosind un difractometru Bruker D8 Discover, folosind radiație $\text{Cu K}\alpha_1$ în transmisie pe intervalul $1.5 - 45^\circ 2\theta$.

[0013] Analiza termogravimetrică a fost înregistrată folosind un termogravimetru echipat și cu senzor de scanare diferențială de calorimetrie Setaram Labsys Evo în intervalul $30 - 400^\circ\text{C}$, 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.



[0014] Analiza IR a fost înregistrată folosind un spectrofotometru FT-IR, model Vertex 70, de la Bruker, fiind echipat cu modul de reflexie total atenuată (ATR), în intervalul 3500–400 cm^{-1} , cu rezoluție spectrală de 4 cm^{-1} .

[0015] Analiza SEIRA a fost înregistrată folosind un un spectrofotometru FT-IR, model Vertex 70 de la Bruker cu modul de reflexie total atenuată (ATR), în intervalul 4000 – 600 cm^{-1} , cu rezoluție spectrală de 4 cm^{-1} compusii analizati fiind depusi pe filme rugoase de Au.

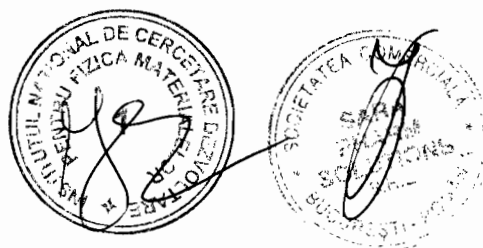
[0016] Analiza Raman a fost înregistrată folosind un spectrofotometru FT-Raman, model RFS 100S, de la Bruker, în intervalul 50 – 3500 cm^{-1} , cu rezoluție spectrală de 1 cm^{-1} .

[0017] Analiza SERS a fost înregistrată folosind un un spectrofotometru FT-Raman, model RFS 100S, de la Bruker, în intervalul 350 – 1650 cm^{-1} , cu rezoluție spectrală de 1 cm^{-1} compusii analizati fiind depusi pe filme rugoase de Au.

[0018] Analiza UV-Vis a fost înregistrată folosind un spectrofotometru de absorbtie UV-VIS-NIR, model Lambda 90, de la Perkin Elmer în intervalul spectral 200-450 nm, cu rezoluție de 0,05 nm. Procesul de fotodegradare a azatioprinei a fost efectuat sub iradiere UV la 253 nm folosind o lampă cu vapori de mercur de 350W.

[0019] Analizele de PL (fotoluminescență) și PLE (excitare a fotoluminescenței) au fost înregistrate folosind un spectrofotometru Fluorolog-3, model FL3-22, de la Horiba Jobin Yvon, aparat accesoriat cu o lampă cu Xe de 450W, ce operează în geometrie tip unghi-drept și la temperatura camerei.

[0020] Invenția prezintă forme de tip solvat ale 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei ce prezintă modificări ale cristalinității și 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 și prevenirea bolilor autoimune cât și în cazul pacienților care sunt supuși unui transplant de organ în vederea împiedicării respingerii organului de către organism, cât și ca produși intermediari în obținerea Formei II de formă cristalină anhidră a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-

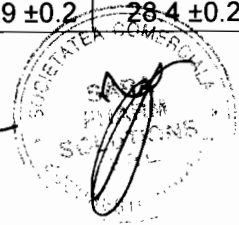


4-il)sulfanil-9H-purinei. Existența formelor solvat III – VII este demonstrată de termogramele prezentate în **Figura 1 + Figura 5**.

[0021] Noile forme cristaline III-VII ale 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei sunt caracterizate de maximele de difracție de raze X, așa cum sunt prezentate în **Tabelul 1**.

Tabelul 1: Maximele caracteristice de difracție de raze X în pudră pentru noile Forme cristaline III-VII comparativ cu Formele cristaline I, II și Monohidrat cunoscute

Forma I	Monohidrat	Forma II	Forma III	Forma IV	Forma V	Forma VI	Forma VII
5.3 ±0.2	7.2 ±0.2	8.3 ±0.2	6.8 ±0.2	6.8 ±0.2	7.2 ±0.2	6.9 ±0.2	7.0 ±0.2
10.7 ±0.2	7.3 ±0.2	8.7 ±0.2	7.1 ±0.2	7.1 ±0.2	8.7 ±0.2	7.3 ±0.2	7.4 ±0.2
11.7 ±0.2	9.1 ±0.2	11.3 ±0.2	7.6 ±0.2	7.7 ±0.2	11.4 ±0.2	7.8 ±0.2	7.9 ±0.2
13.9 ±0.2	11.4 ±0.2	11.7 ±0.2	7.9 ±0.2	9.8 ±0.2	14.4 ±0.2	8.1 ±0.2	8.0 ±0.2
15.6 ±0.2	12.3 ±0.2	14.9 ±0.2	9.9 ±0.2	12.6 ±0.2	17.4 ±0.2	10.1 ±0.2	8.2 ±0.2
16.1 ±0.2	14.6 ±0.2	15.7 ±0.2	10.8 ±0.2	14.1 ±0.2	17.7 ±0.2	11.0 ±0.2	10.2 ±0.2
19.7 ±0.2	14.8 ±0.2	17.5 ±0.2	12.7 ±0.2	14.2 ±0.2	18.4 ±0.2	12.7 ±0.2	14.5 ±0.2
20.6 ±0.2	17.8 ±0.2	19.1 ±0.2	14.1 ±0.2	15.3 ±0.2	19.3 ±0.2	13.0 ±0.2	14.7 ±0.2
20.7 ±0.2	18.2 ±0.2	19.4 ±0.2	14.3 ±0.2	15.7 ±0.2	20.2 ±0.2	14.3 ±0.2	15.4 ±0.2
21.3 ±0.2	19.1 ±0.2	20.4 ±0.2	14.8 ±0.2	17.4 ±0.2	21.0 ±0.2	14.7 ±0.2	16.4 ±0.2
23.3 ±0.2	19.5 ±0.2	21.2 ±0.2	15.4 ±0.2	18.1 ±0.2	21.5 ±0.2	15.1 ±0.2	18.2 ±0.2
26.3 ±0.2	20.4 ±0.2	21.8 ±0.2	15.8 ±0.2	19.7 ±0.2	22.1 ±0.2	15.7 ±0.2	19.2 ±0.2
26.9 ±0.2	20.6 ±0.2	22.9 ±0.2	17.4 ±0.2	20.3 ±0.2	22.6 ±0.2	16.2 ±0.2	19.9 ±0.2
27.5 ±0.2	22.0 ±0.2	23.9 ±0.2	18.2 ±0.2	21.0 ±0.2	22.9 ±0.2	17.7 ±0.2	20.6 ±0.2
28.1 ±0.2	24.9 ±0.2	24.6 ±0.2	19.8 ±0.2	21.8 ±0.2	23.3 ±0.2	18.7 ±0.2	20.9 ±0.2
28.5 ±0.2	25.2 ±0.2	24.8 ±0.2	20.2 ±0.2	22.6 ±0.2	23.7 ±0.2	19.7 ±0.2	21.1 ±0.2
29.7 ±0.2	26.0 ±0.2	26.1 ±0.2	20.8 ±0.2	22.8 ±0.2	24.6 ±0.2	20.3 ±0.2	21.4 ±0.2
34.2 ±0.2	26.2 ±0.2	27.2 ±0.2	21.7 ±0.2	23.2 ±0.2	25.0 ±0.2	20.5 ±0.2	22.5 ±0.2
36.1 ±0.2	26.7 ±0.2	27.6 ±0.2	22.6 ±0.2	24.1 ±0.2	26.7 ±0.2	20.9 ±0.2	24.2 ±0.2
	27.2 ±0.2	28.2 ±0.2	23.2 ±0.2	24.8 ±0.2	26.9 ±0.2	21.3 ±0.2	24.4 ±0.2
	28.1 ±0.2	28.7 ±0.2	24.0 ±0.2	25.0 ±0.2	28.2 ±0.2	21.5 ±0.2	24.8 ±0.2
	30.1 ±0.2	28.9 ±0.2	24.7 ±0.2	25.6 ±0.2	29.9 ±0.2	22.2 ±0.2	25.0 ±0.2
	33.2 ±0.2	29.5 ±0.2	25.1 ±0.2	25.7 ±0.2	30.4 ±0.2	22.4 ±0.2	26.3 ±0.2
	35.3 ±0.2	29.6 ±0.2	25.5 ±0.2	26.7 ±0.2	32.3 ±0.2	22.7 ±0.2	26.4 ±0.2
	36.1 ±0.2	34.7 ±0.2	25.8 ±0.2	26.9 ±0.2	33.7 ±0.2	23.9 ±0.2	26.5 ±0.2
		37.2 ±0.2	26.6 ±0.2	27.5 ±0.2	34.9 ±0.2	24.4 ±0.2	27.2 ±0.2
			26.8 ±0.2	28.7 ±0.2	35.3 ±0.2	24.7 ±0.2	27.5 ±0.2
			27.4 ±0.2	29.0 ±0.2	35.7 ±0.2	24.9 ±0.2	28.4 ±0.2



			28.1 ±0.2	29.9 ±0.2	39.9 ±0.2	25.2 ±0.2	28.9 ±0.2
			28.7 ±0.2	30.0 ±0.2		26.5 ±0.2	29.3 ±0.2
			29.0 ±0.2	30.4 ±0.2		26.4 ±0.2	29.7 ±0.2
			29.8 ±0.2	30.5 ±0.2		27.2 ±0.2	29.8 ±0.2
			29.9 ±0.2	38.8 ±0.2		27.3 ±0.2	30.3 ±0.2
			30.6 ±0.2			27.7 ±0.2	33.9 ±0.2
			31.8 ±0.2			28.5 ±0.2	36.8 ±0.2
			34.2 ±0.2			28.9 ±0.2	39.5 ±0.2
			35.5 ±0.2			29.4 ±0.2	
			36.4 ±0.2			29.8 ±0.2	
			37.0 ±0.2			30.2 ±0.2	
			38.0 ±0.2			30.3 ±0.2	
			38.9 ±0.2			31.4 ±0.2	
						31.6 ±0.2	
						35.2 ±0.2	

Descriere detaliată a invenției

[0022] Inventatorii au descoperit, în mod surprinzător, că 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină este capabilă să formeze noi solvați prin modificarea stării cristaline. Exemple de forme cristaline de tip solvat includ solvați de la amide substituie cum ar fi N,N-dimetilacetamida și N,N-dimetilformamida, solvați de la amide nesubstituie cum ar fi formamida, solvați de la compuși cu structura lactamică cum ar fi N-metil-2-pirolidona, solvați de la sulfoxizi cum ar fi dimetilsulfoxid. Solvații s-au format în prezența solvenților polari, de preferat din clasa amidelor, sulfoxizilor și compușilor cu structură lactamică.

[0023] Solvații de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină includ:

- Solvatul de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină cu N,N-dimetilacetamidă, în stoechiometrie 2:1, denumit în continuare Forma III
- Solvatul de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină cu N-metil-2-pirolidonă, în stoechiometrie 2:1, denumit în continuare Forma IV
- Solvatul de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină cu formamidă, în stoechiometrie 1:2, denumit în continuare Forma V



- d) Solvatul de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină cu N,N-dimetilformamidă, în stoechiometrie 2:1, denumit în continuare Forma VI
- e) Solvatul de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină cu dimetilsulfoxid, în stoechiometrie 2:1, denumit în continuare Forma VII

[0024]

Forma III

Forma III în conformitate cu invenția se caracterizează prin spectrul IR prezentat în **Figura 6**, prin spectrul Raman prezentat în **Figura 11**, prin spectrul UV-Vis prezentat în **Figura 16**, prin spectrul SERS prezentat în **Figura 21**, prin spectrul SEIRA prezentat în **Figura 26**, prin spectrul PL prezentat în **Figura 31**, printr-o difractogramă de raze X prezentată în **Figura 39**, printr-o analiză termogravimetrică prezentată în **Figura 1** și prin maximele de difracție conform cu **Tabelul 1**. Analiza termogravimetrică arată o pierdere de masă în intervalul 110 – 170°C de aproximativ 13,7% masic, comparativ cu o pierdere de masă teoretică de 13,57% masic pentru un solvat cu dimetilacetamidă în raport molar 1:0,5, urmată de topirea solidului la temperatura de 250 – 260°C și descompunerea solidului la temperaturi de peste 270°C. Forma III este un solvat stabil al 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei cu N,N-dimetilacetamidă, în stoechiometrie 1:0,5. Prezența N,N-dimetilacetamidei în solvatul denumit Forma III este evidențiată de benzile de absorbție IR specifice acestui solvent situate la 1393 cm⁻¹ în spectrul SEIRA (**Figura 26**) și 1633 cm⁻¹ în spectrul IR (**Figura 6**), care sunt regăsite împreună cu benzile de absorbție caracteristice 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei. Prezența N,N-dimetilacetamidei în solvatul denumit Forma III este evidențiată de linia Raman de la 2923 cm⁻¹ (**Figura 11**) și în spectrul SERS al Formei III se remarcă linia Raman de la 722 cm⁻¹ (**Figura 21**) care sunt suplimentare tuturor liniilor Raman ale 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei. O consecință a prezenței N,N-dimetilacetamidei în solvatul denumit Forma III este prezența maximului benzii de fotoluminescență la 506 nm (**Figura 31**). Fotodegradarea sub iradierea UV timp de 9 ore și 18 min. a Formei III este ilustrată prin creșterea intensității benzii de fotoluminescență și deplasarea maximului benzii de fotoluminescență la 532 nm (**Figura 31**). Banda de absorbție a Formei III este situată la



cca. 278 nm și sub iradierea UV este raportată o diminuare a absorbăței simultan cu creșterea absorbăței benzii de la 346 nm (Figura 16).

[0025] Se înțelege, deci, că Forma III conform invenției poate fi obținută din sisteme bicomponente sau multicomponente, sisteme ce conțin în mod necesar N,N-dimetilacetamidă și 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină, prin metode ce conduc la obținerea de compus solid printr-o succesiune de operații, ca de exemplu recristalizare, precipitare, uscare, difuzie sau combinații ale acestora.

[0026] Invenția prezintă de asemenea un procedeu de obținere a Formei III, care cuprinde următoarele etape:

- a) prepararea unei suspensii de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină într-un amestec echivolumetric de N,N-dimetilacetamidă cu apă și în care 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purina 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 $10 - 100 \text{ gL}^{-1}$ și
- b) uscare pe hârtia de filtru la temperatura camerei.

[0027] Alternativ, Forma III se poate obține prin procedeul care cuprinde următoarele etape:

a) dizolvarea 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei, în N,N-dimetilacetamidă în care aceasta are solubilitate mai mare sau egală cu 1 gL^{-1} la 25°C , la o concentrație mai mare sau egală cu 1 gL^{-1} , de preferință între 40 și 90 gL^{-1} . Precipitarea Formei III la o temperatură cuprinsă între $0 - 10^{\circ}\text{C}$ prin adăugarea soluției de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină peste un volum de anti-solvent, egal cu de cel puțin $0,5$ ori volumul soluției de N,N-dimetilacetamidă, de preferat între $2-20$ ori volumul soluției și recuperarea precipitatului prin uscare pe hârtie de filtru la temperatura camerei. De preferat, adăugarea se realizează într-o singură etapă. De preferat, intervalul de timp în care se realizează adăugarea este de maxim 5 minute.

Prin anti-solvent se înțelege pe parcursul acestei descrieri un lichid în care 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purina are solubilitate mai mică de 1 gL^{-1} la 25°C , și este de preferință toluen, tetrahidrofuran, etanol sau acetonă.

sau



a'') recristalizarea 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei dintr-un solvent, de exemplu N,N-dimetilacetamidă, la o temperatură finală, de preferință cuprinsă în intervalul 25°C – 5°C, cu o viteză de răcire de minim 1°C h⁻¹, urmată de recuperarea precipitatului prin uscare pe hârtie de filtru la temperatura camerei.

sau

a''') difuzia unui antisolvent miscibil cu N,N-dimetilacetamidă, de exemplu dietil eter, etil formiat sau acetonă, într-o soluție de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purina în N,N-dimetilacetamidă și recuperarea precipitatului de Forma III.

[0028]

Forma IV

Forma IV în conformitate cu invenția se caracterizează prin spectrul IR prezentat în Figura 7, prin spectrul Raman prezentat în Figura 12, prin spectrul UV-Vis prezentat în Figura 17, prin spectrul SERS prezentat în Figura 22, prin spectrul SEIRA prezentat în Figura 27, prin spectrul PL prezentat în Figura 32, printr-o difractogramă de raze X prezentată în Figura 40, printr-o analiză termogravimetrică prezentată în Figura 2 și prin maximele de difracție conform cu **Tabelul 1**. Analiza termogravimetrică arată o pierdere de masă în intervalul 170 – 210°C de aproximativ 13,6% masic, comparativ cu o pierdere de masă teoretică de 15,16% masic pentru un solvat cu N-metil-2-pirolidonă în raport molar 1:0,5, urmată de topirea solidului la temperatura de 250 – 260°C și descompunerea solidului la temperaturi de peste 270°C. Forma IV este un solvat stabil al 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei cu N-metil-2-pirolidonă, în stoechiometrie 1:0,5. Prezența N-metil-2-pirolidonei în solvatul denumit Forma IV este evidențiată de benzile de absorbție IR specifice acestui solvent situate la: 1072, 1672, 1730 și 2966 cm⁻¹ (Figura 7), care acompaniază benzile de absorbție caracteristice 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei. În spectrul Raman al Formei IV, prezența N-metil-2-pirolidonei este remarcată prin liniile Raman cu maximele la 931 și 1010 cm⁻¹ care acompaniază liniile Raman ale 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei (Figura 12). Aceste linii Raman sunt observate în spectrul SERS al Formei IV la 931 și 1010 cm⁻¹ (Figura 22). Suplimentar liniilor Raman ale 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei, în spectrul SERS al Formei IV se remarcă și linia Raman de la 1212 cm⁻¹ aparținând de asemenea N-metil-2-



pirolidonei (Figura 22). Prezența N-metil-2-pirolidonei în solvatul denumit Forma IV este evidențiată de benzile de absorbție IR specifice acestui solvent situate la 960, 1076, 1390 și 2990 cm^{-1} în spectrul SEIRA (Figura 27). Spectrul de absorbție UV-VIS al Formei IV este caracterizat în starea inițială printr-o bandă cu maximumul la 276 nm a cărei absorbanță scade sub iradierea UV simultan cu apariția și creșterea absorbției benzii de absorbție de la 350 nm (Figura 17). Forma IV este caracterizată printr-o bandă de fotoluminescență cu maximumul la 502 nm când lungimea de undă de excitație este de 300 nm, care sub iradiere UV conduce la o creștere a intensității spectrului de fotoluminescență simultan cu o deplasare a maximumului benzii de emisie la 530 nm (Figura 32).

[0029] Se înțelege deci că Forma IV conform invenției poate fi obținută din sisteme bicomponente sau multicomponente, ce conțin în mod necesar N-metil-2-pirolidonă și 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină, prin metode ce conduc la obținerea de compus solid printr-o succesiune de operații, ca de exemplu recristalizare, precipitare, filtrare, difuzie, evaporare sau combinații ale acestora.

[0030] Invenția prezintă de asemenea un procedeu de obținere a Formei IV, care cuprinde următoarele etape:

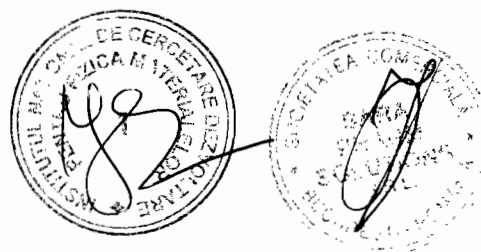
a) prepararea unei suspensii de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină într-un amestec echivolumetric de N-metil-2-pirolidonă cu apă și în care 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purina are solubilitate mai mare sau egală cu 1 gL^{-1} la 25°C , la o concentrație mai mare sau egală cu 1 gL^{-1} , preferabil $10 - 100 \text{ gL}^{-1}$ și

b) uscare pe hârtia de filtru la temperatura camerei.

[0031] Alternativ, Forma IV se poate obține prin procedeul care cuprinde următoarele etape:

a') precipitarea 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei dintr-o soluție prin adăugarea de antisolvent, care se alege preferabil dintre solvenții de tipul toluenului, cloroformului, etil acetatului, tetrahidrofuranului, etanolului sau acetonei și recuperarea precipitatului de Forma IV.

sau



a'') difuzia unui antisolvent miscibil cu N-metil-2-pirolidonă, de exemplu dietil eter, etil formiat, diclormetan sau acetonă, într-o soluție de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purina în N-metil-2-pirolidonă și recuperarea precipitatului de Forma IV.

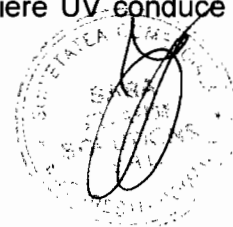
sau

a''') evaporarea unei soluții filtrate de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei în N-metil-2-pirolidonă, de preferat la o temperatură cuprinsă între $-20 - +100^{\circ}\text{C}$ și o presiune cuprinsă între 1 – 1100 mbar, de preferat până la înlăturarea completă a solventului.

[0032]

Forma V

Forma V în conformitate cu invenția se caracterizează prin spectrul IR prezentat în Figura 8, prin spectrul Raman prezentat în Figura 13, prin spectrul UV-Vis prezentat în Figura 18, prin spectrul SERS prezentat în Figura 23, prin spectrul SEIRA prezentat în Figura 28, prin spectrul PL prezentat în Figura 33, printr-o difractogramă de raze X prezentată în Figura 41, printr-o analiză termogravimetrică prezentată în Figura 3 și prin maximele de difracție conform cu Tabelul 1. Analiza termogravimetrică arată o pierdere de masă în intervalul $160 - 190^{\circ}\text{C}$ de aproximativ 21,6% masic, comparativ cu o pierdere de masă teoretică de 27,9% masic pentru un solvat cu formamidă în raport molar 1:2, urmată de topirea solidului la temperatura de $250 - 260^{\circ}\text{C}$ și descompunerea solidului la temperaturi de peste 270°C . Forma V este un solvat stabil al 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei cu formamidă, în stoechiometrie 1:2. Prezența formamidei în solvatul denumit Forma V este evidențiată de benzile de absorbție IR specifice acestui solvent situate la 1693 cm^{-1} (Figura 8) și $1009, 1072$ și 1390 cm^{-1} în spectrul SEIRA (Figura 28), care sunt remarcate împreună cu benzile de absorbție caracteristice ale 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei. Figura 13 evidențiază o linie Raman cu maximul la 1328 cm^{-1} care aparține formamidei care acompaniază liniile Raman ale 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei. În cazul spectrului SERS al Formei V se remarcă liniile Raman ale 1212 și $1297-1314\text{ cm}^{-1}$ care aparțin formamidei, acestea însoțind toate liniile Raman ale 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei (Figura 23). Forma V este caracterizată printr-o bandă de absorbție cu maximul la 276 nm care prin iradiere UV conduce la o



scădere graduală a absorbantei simultan cu apariția și creșterea absorbantei benzii de la 350 nm pe măsură ce timpul de iradiere UV crește (Figura 18). În absența luminii UV, Forma V este caracterizată printr-o bandă de fotoluminescență cu maximum la 504 nm care sub iradiere UV timp de 9 ore și 18 min. conduce la o creștere graduală a intensității spectrului de fotoluminescență simultan cu modificare poziției sale la 532 nm (Figura 33).

[0033] Se înțelege deci că Forma V conform invenției poate fi obținută din sisteme bicomponente sau multicomponente, ce conțin în mod necesar formamidă și 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină, prin metode ce conduc la obținerea de compus solid printr-o succesiune de operații, ca de exemplu recristalizare, evaporare sau combinații ale acestora.

[0034] Invenția prezintă de asemenea un procedeu de obținere a Formei V, care cuprinde următoarele etape:

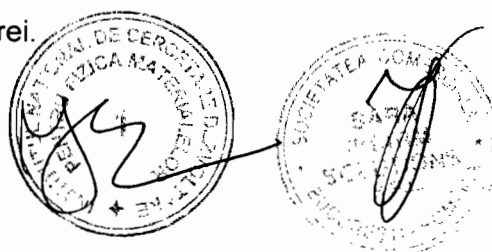
a) prepararea unei suspensii a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei într-un amestec formamidă/etil acetat sau formamidă/acetona, preferabil formamidă/etil acetat în raport echivolumetric în care aceasta are solubilitate mai mică sau egală cu 1.5 gL^{-1} la 25°C , la o concentrație preferabil de 1 gL^{-1} .

b) evaporarea soluției 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 V; parametri preferați pentru această etapă sunt $60 - 90^\circ\text{C}$, $10 - 80 \text{ mbar}$, pentru soluția în formamidă/etil acetat.

[0035] Alternativ, Forma V se poate obține prin procedeul care cuprinde următoarele etape:

a) prepararea unei suspensii de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină în formamida sau într-un amestec de formamidă cu etil acetat sau acetona, preferabil raport echivolumetric și în care 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purina 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 $10 - 80 \text{ gL}^{-1}$ și obținerea formei V de preferat la o temperatură cuprinsă între $20 - 100^\circ\text{C}$ și

b) uscare pe hârtia de filtru la temperatura camerei.



[0036]

Forma VI

Forma VI în conformitate cu invenția se caracterizează prin spectrul IR prezentat în Figura 9, prin spectrul Raman prezentat în Figura 14, prin spectrul UV-Vis prezentat în Figura 19, prin spectrul SERS prezentat în Figura 24, prin spectrul SEIRA prezentat în Figura 29, prin spectrul PL prezentat în Figura 34, printr-o difractogramă de raze X prezentată în Figura 42, printr-o analiză termogravimetrică prezentată în Figura 4 și prin maximele de difracție conform cu Tabelul 1. Analiza termogravimetrică arată o pierdere de masă în intervalul 120 – 170°C de aproximativ 11% masic, comparativ cu o pierdere de masă teoretică de 11,64% masic pentru un solvat cu N,N-dimetilformamidă în raport molar 1:0,5, urmată de topirea solidului la temperatura de 250 – 260°C și descompunerea solidului la temperaturi de peste 270°C. Forma VI este un solvat stabil al 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei cu N,N-dimetilformamidă, în stoechiometrie 1:0,5. Prezența N,N-dimetilformamidei în solvatul denumit Forma VI este evidențiată de benzile de absorbție IR specifice acestui solvent la 1097 și 1633 cm^{-1} , care sunt observate în Figura 9 împreună cu benzile de absorbție caracteristice 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei. Spectrul SEIRA al Formei VI evidențiază prezența N,N-dimetilformamidei în solvatul denumit Forma VI prin benzile IR cu maximele la 1072 și 1390 cm^{-1} (Figura 29). Prezența N,N-dimetilformamidei în solvatul denumit Forma VI este evidențiat în spectrul Raman prin linia cu maximul la 2931 cm^{-1} (Figura 14) și în spectrul SERS prin linia Raman cu maximul la 680 cm^{-1} (Figura 24), celelalte linii Raman aparținând 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei. Spectrul de absorbție UV-VIS al Formei VI este caracterizat printr-o bandă cu maximul la 278 nm care sub iradiere UV conduce la o scădere a absorbanței sale graduale simultan cu apariția și creșterea progresivă a absorbanței benzii cu maximul la 350 nm (Figura 19). Spectrul de fotoluminescență al Formei VI este caracterizat în starea inițială, adică în absența iradierii UV, de o bandă cu maximul la 487 nm care sub iradiere UV induce o creștere graduală a intensității simultan cu deplasarea maximului benzii de emisie la 525 nm (Figura 34).

[0037] Se înțelege deci că Forma VI conform invenției poate fi obținută din sisteme bicomponente sau multicomponente, ce conțin în mod necesar N,N-dimetilformamidă și



6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină, prin metode ce conduc la obținerea de compus solid printr-o succesiune de operații, ca de exemplu recristalizare, precipitare, difuzie, evaporare sau combinații ale acestora.

[0038] Invenția prezintă de asemenea un procedeu de obținere a Formei VI, care cuprinde următoarele etape:

a) prepararea unei suspensii de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină într-un amestec echivolumetric de N,N-dimetilformamidă cu apă și în care 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purina 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 $10 - 100 \text{ gL}^{-1}$ și

b) uscare pe hârtia de filtru la temperatura camerei.

[0039] Alternativ, Forma VI se poate obține prin procedeul care cuprinde următoarele etape:

a') precipitarea 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei dintr-o soluție de N,N-dimetilformamidă prin adăugarea de antisolvent, care se alege preferabil dintre solvenții de tipul toluenului, etil acetatului, etanolului sau acetonei și recuperarea precipitatului de Forma VI.

sau

a'') recristalizarea 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei dintr-un solvent de exemplu N,N-dimetilformamidă sau amestec de solvenți de exemplu N,N-dimetilformamidă cu anisol, preferabil la un raport volumetric de 1:1, la o temperatură finală, de preferință cuprinsă în intervalul $25^\circ\text{C} - 5^\circ\text{C}$, cu o viteză de răcire de minim 1°C h^{-1} , urmată de recuperarea precipitatului prin uscare pe hârtie de filtru la temperatura camerei.

sau

a''') difuzia unui antisolvent miscibil cu N,N-dimetilformamidă, de exemplu dietil eter, etil format, diclormetan sau acetonă, într-o soluție de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purina în N,N-dimetilformamidă și recuperarea precipitatului de Forma VI.

sau

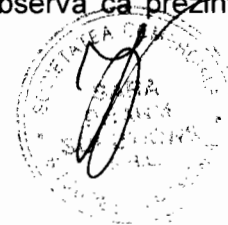


a''''') evaporarea unei soluții filtrate de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei în N,N-dimetilformamidă, de preferat la o temperatură cuprinsă între -20 – +100°C și o presiune cuprinsă între 1 – 1100 mbar, de preferat până la înlăturarea completă a solventului.

[0040]

Forma VII

Forma VII în conformitate cu invenția se caracterizează prin spectrul IR prezentat în Figura 10, prin spectrul Raman prezentat în Figura 15, prin spectrul UV-Vis prezentat în Figura 20, prin spectrul SERS prezentat în Figura 25, prin spectrul SEIRA prezentat în Figura 30, prin spectrul PL prezentat în Figura 35, printr-o difractogramă de raze X prezentată în Figura 43, printr-o analiză termogravimetrică prezentată în Figura 5 și prin maximele de difracție conform cu **Tabelul 1**. Analiza termogravimetrică arată o pierdere de masă în intervalul 120 – 170°C de aproximativ 11% masic, comparativ cu o pierdere de masă teoretică de 11,64% masic pentru un solvat cu dimetilsulfoxidul în raport molar 1:0,5, urmată de topirea solidului la temperatura de 250 – 260°C și descompunerea solidului la temperaturi de peste 270°C. Forma VII este un solvat stabil al 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei cu dimetilsulfoxid, în stoechiometrie 1:0,5. Prezența dimetilsulfoxidului în solvatul denumit Forma VII este evidențiată de benzile de absorbție IR specifice acestui solvent la 1049 și 2973 cm^{-1} (Figura 10), care sunt raportate împreună cu benzile de absorbție caracteristice 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei. În cazul spectrului SEIRA al Formei VII, adițional benzii de absorbție de la 1072 și 2980 cm^{-1} se remarcă și banda cu maximul la 960 cm^{-1} aparținând dimetilsulfoxidului împreună cu celelalte benzi IR ale 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei (Figura 30). Prezența dimetilsulfoxidului în solvatul denumit Forma VII este evidențiat prin spectroscopie Raman prin liniile cu maximele la 668, 719, 1070 și 2912 cm^{-1} care apar concomitent cu cele ale dimetilsulfoxidului în solvatul denumit Forma VII conform cu Figura 15. În cazul spectrului SERS al Formei VII, în Figura 25 linia Raman aparținând dimetilsulfoxidului este cea situată la 1077 cm^{-1} celelalte aparținând 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei. Spectrul UV-VIS al Formei VII este caracterizat printr-o bandă cu maximul la 276 nm care sub iradiere UV se observă că prezintă o



scădere graduală a absorbantei concomitent cu apariția unei noi benzi cu maximul la 350 nm a cărei absorbantă crește cu creșterea timpului de iradiere UV conform Figura 20. Spectrul de fotoluminescență al Formei VII prezintă o bandă de emisie cu maximul la 507 nm a cărei intensitate crește pe măsura creșterii timpului de iradiere UV de la 0 la 9 ore și 18 minute simultan cu deplasarea maximului benzii de fotoluminescență la 530 nm (Figura 35).

[0041] Se înțelege deci că Forma VII conform invenției poate fi obținută din sisteme bicomponente sau multicomponente, ce conțin în mod necesar dimetilsulfoxid și 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină, prin metode ce conduc la obținerea de compus solid printr-o succesiune de operații, ca de exemplu recristalizare, precipitare, difuzie, evaporare sau combinații ale acestora.

[0042] Invenția prezintă de asemenea un procedeu de obținere a Formei VII, care cuprinde următoarele etape:

a) evaporarea soluției la presiune mai mică sau egală cu presiunea de vapori a solventului la temperatura de evaporare, preferabil de 1-5 ori mai mica, până la evaporarea completă a solventului și obținerea Formei VII

sau

b) prepararea unei suspensii a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei într-un amestec dimetilsulfoxid/apă, preferabil în raport echivolumetric în care aceasta are solubilitate mai mica sau egală cu 1.5 gL^{-1} la 25°C , la o concentrație preferabil de 1 gL^{-1}

c) evaporarea soluției de la punctul a) sau a solventului din suspensia de la punctul b) la presiune mai mică sau egală cu presiunea de vapori a solventului la temperatura de evaporare, preferabil de 1-5 ori mai mica, până la evaporarea completă a solventului și obținerea Formei VII; parametrii preferați pentru această etapă sunt $60 - 90^\circ\text{C}$, $10 - 80 \text{ mbar}$.

[0043] Alternativ, Forma VII se poate obține prin procedeul care cuprinde următoarele etape:

a') precipitarea 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei dintr-o soluție de dimetilsulfoxid prin adăugarea de antisolvent, care se alege preferabil dintre solvenții de



tipul toluenului, tetrahidrofuranului, etil acetatului, etanolului sau acetonei și recuperarea precipitatului de Forma VII.

sau

a'') difuzia unui antisolvent miscibil cu dimetilsulfoxid, de exemplu dietil eter, etil formiat, diclormetan sau acetonă, într-o soluție de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină în dimetilsulfoxid și recuperarea precipitatului de Forma VII.

sau

a''') recristalizarea 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei dintr-un solvent de exemplu dimetilsulfoxid, la o temperatura finală, de preferință cuprinsă în intervalul 25°C – 5°C, cu o viteză de răcire de minim 1°C h⁻¹, urmată de recuperarea precipitatului prin uscare pe hârtie de filtru la temperatura camerei.

sau

a''''') evaporarea unei soluții filtrate de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei în dimetilsulfoxid, 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

a''''') prepararea unei suspensii de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purina în dimetilsulfoxid și în care 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purina 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 10 – 100 gL⁻¹ și uscare pe hârtia de filtru la temperatura camerei.

Exemple

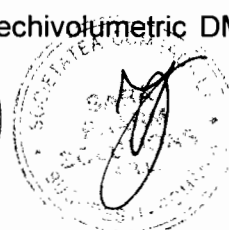
[0044]

Exemplul 1

Producerea Formei III a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei

Procedeu 1:

Pentru prepararea unei suspensii s-au cântărit 210 mg de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină peste care s-au adaugat 4,2 mL de amestec echivolumetric DMA



(N,N-dimetilacetamidă) cu apă la temperatura camerei pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de nouă zile. Recuperarea solidului din suspensie s-a realizat prin filtrare și uscare pe hârtie de filtru la temperatura camerei. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma III a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei.

Procedeu 2:

54 mg de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină s-au dizolvat în 1 mL de DMA (N,N-dimetilacetamidă) la 60°C pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de o oră și jumătate. Soluția rezultată s-a filtrat la cald cu ajutorul unui filtru PTFE și a fost păstrată la 60°C. 10 mL de antisolvent (de preferat, etanol, acetonă, toluen, tetrahidrofuran) au fost stocați sub răcire la 5°C, pe baie de gheață. Soluția de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină a fost adăugată volumului de antisolvent în picătură, sub agitare continuă și pe baie de gheață. În aceste condiții a avut loc precipitarea solidului la 5°C. Suspensia s-a menținut la această temperatură pentru cel puțin 12 ore. Recuperarea precipitatului s-a realizat prin filtrare și uscare pe hârtia de filtru. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma III a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei.

Procedeu 3:

52 mg de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină s-au dizolvat în 1 mL de DMA (N,N-dimetilacetamidă) la 60°C pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de o oră și jumătate. Soluția rezultată s-a filtrat la cald cu ajutorul unui filtru de politetrafluoroetilenă (PTFE) și a fost răcită și stocată la temperatura camerei pentru câteva săptămâni pentru a precipita. Recuperarea solidului din soluție s-a realizat prin filtrare și uscare pe hârtie de filtru la temperatura camerei. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma III a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei.

Procedeu 4:

20 mg de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină s-au dizolvat în 0,5 mL de DMA (N,N-dimetilacetamidă) la 40°C pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de 30 minute. Soluția rezultată a fost filtrată la cald cu ajutorul unui filtru PTFE. Într-un flacon cu dop s-au măsurat 2,5 mL de antisolvent (de preferat, acetona, etil formiat sau dietil eter) iar solventul organic s-a ținut la temperatura camerei. Într-un alt flacon mai mic, s-au



măsurat 0,2 mL din soluția filtrată la 40°C. Flaconul ce conține soluția filtrată de DMA s-a introdus în flaconul ce conține antisolventul la temperatura camerei și s-au menținut în aceste condiții pe o perioadă de patru săptămâni, timp în care a avut loc difuzia antisolventului în soluția de DMA și precipitarea solidului. În aceste condiții a avut loc precipitarea solidului la temperatura camerei. Recuperarea solidului din soluție s-a realizat prin uscare pe hârtie de filtru la temperatura camerei. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma III a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei.

[0045]

Exemplul 2

Producerea Formei IV a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei

Procedeu 1:

Pentru prepararea unei suspensii s-au cântărit 210 mg de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină peste care s-au adăugat 4,2 mL de amestec echivolumetric NMP (N-metil-2-pirolidonă) cu apă la temperatura camerei pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de nouă zile. Recuperarea solidului din suspensie s-a realizat prin filtrare și uscare pe hârtie de filtru la temperatura camerei. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma IV a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei.

Procedeu 2:

54 mg de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină s-au dizolvat în 1 mL de NMP (N-metil-2-pirolidonă) la 60°C pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de o oră și jumătate. Soluția rezultată s-a filtrat la cald cu ajutorul unui filtru PTFE și a fost păstrată la 60°C. 10 mL de antisolvent (de preferat, etanol, etil acetat, acetonă, toluen, tetrahidrofuran sau cloroform) au fost stocați sub răcire la 5°C, pe baie de gheață. Soluția de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină a fost adăugată volumului de antisolvent în picătură, sub agitare continuă și pe baie de gheață. În aceste condiții are loc precipitarea solidului la 5°C. Suspensia s-a menținut la această temperatură pentru cel puțin 12 ore. Recuperarea precipitatului s-a realizat prin filtrare și uscare pe hârtie de filtru. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma IV a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei.



Procedeu 3:

20 mg de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină s-au dizolvat în 0,5 mL de NMP (N-metil-2-pirolidonă) la 40°C pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de 30 minute. Soluția rezultată s-a filtrat la cald cu ajutorul unui filtru PTFE. Într-un flacon cu dop s-au măsurat 2,5 mL de antisolvent (de preferat, acetona, etil formiat, dietil eter sau diclormetan) iar solventul organic s-a ținut la temperatura camerei. Într-un alt flacon mai mic s-au măsurat 0,2 mL din soluția filtrată la 40°C. Flaconul ce conține soluția filtrată de NMP s-a introdus în flaconul ce conține antisolventul la temperatura camerei și s-au menținut în aceste condiții pe o perioadă de patru săptămâni, timp în care a avut loc difuzia antisolventului în soluția de NMP și precipitarea solidului. În aceste condiții a avut loc precipitarea solidului la temperatura camerei. Recuperarea solidului din soluție s-a realizat prin uscare pe hârtie de filtru la temperatura camerei. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma IV a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei.

Procedeu 4:

20 mg de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină s-au dizolvat în 0,5 mL de NMP (N-metil-2-pirolidonă) 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. Soluția filtrată este păstrată la temperatura camerei și presiune atmosferică până la evaporarea completă a solventului. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma IV a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei.

[0046]

Exemplul 3**Producerea Formei V a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei****Procedeu 1:**

220 mg de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină s-au dizolvat în 5 mL de amestec echivolumetric formamidă/etil acetat la 60°C pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de o oră. Suspensia rezultată a fost uscată la 90°C și 10 mbar pentru aproximativ 12 ore. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma V a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei.



Procedeu 2:

Pentru prepararea unei suspensii s-au cântărit 20 mg de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină peste care s-au adăugat 1 mL de formamidă sau 1 mL de amestec echivolumetric formamidă cu etil acetat sau acetonă la temperatura camerei pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de șapte zile. Recuperarea solidului din suspensie s-a realizat prin filtrare și uscare pe hârtie de filtru la temperatura camerei. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma V a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei.

Procedeu 3:

Pentru prepararea unei suspensii s-au cântărit 20 mg de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină peste care s-au adăugat 1 mL de formamidă la 60°C pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de șapte zile. Recuperarea solidului din suspensie s-a realizat prin filtrare și uscare pe hârtie de filtru la temperatura camerei. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma V a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei.

[0047]

Exemplul 4

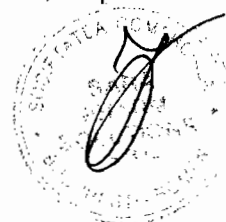
Producerea Formei VI a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei

Procedeu 1:

Pentru prepararea unei suspensii s-au cântărit 197 mg de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină peste care s-au adăugat 4,8 mL de amestec echivolumetric DMF (N,N-dimetilformamidă) cu apă la temperatura camerei pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de nouă zile. Recuperarea solidului din suspensie s-a realizat prin filtrare și uscare pe hârtie de filtru la temperatura camerei. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma VI a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei.

Procedeu 2:

35 mg de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină s-au dizolvat în 1 mL de DMF (N,N-dimetilformamidă) la 60°C pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de o oră și



jumătate. Soluția rezultată s-a filtrat la cald cu ajutorul unui filtru PTFE și a fost păstrată la 60°C. 10 mL de antisolvent (de preferat, etanol, acetonă, etil acetat sau toluen) au fost stocați sub răcire la 5°C, pe baie de gheață. Soluția de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină a fost adăugată volumului de antisolvent în picătură, sub agitare continuă și pe baie de gheață. În aceste condiții a avut loc precipitarea solidului la 5°C. Suspensia s-a menținut la această temperatură pentru cel puțin 12 ore. Recuperarea precipitatului s-a realizat prin filtrare și uscare pe hârtia de filtru. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma VI a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei.

Procedeu 3:

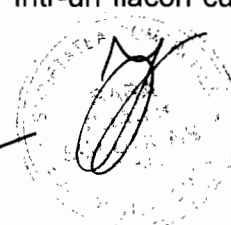
33 mg de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină s-au dizolvat în 1 mL de DMF (N,N-dimetilformamidă) la 60°C pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de o oră și jumătate. Soluția rezultată s-a filtrat la cald cu ajutorul unui filtru de politetrafluoroetilenă (PTFE) și a fost răcită și stocată la 5°C pentru câteva săptămâni pentru a precipita. Recuperarea solidului din soluție s-a realizat prin filtrare și uscare pe hârtie de filtru la temperatura camerei. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma VI a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei.

Procedeu 4:

22 mg de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină s-au dizolvat în 1 mL de amestec echivolumetric DMF (N,N-dimetilformamidă) cu anisol la 60°C pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de o oră și jumătate. Soluția rezultată s-a filtrat la cald cu ajutorul unui filtru de politetrafluoroetilenă (PTFE) și a fost răcită și stocată la 5°C sau la temperatura camerei pentru câteva săptămâni pentru a precipita. Recuperarea solidului din soluție s-a realizat prin filtrare și uscare pe hârtie de filtru la temperatura camerei. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma VI a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei.

Procedeu 5:

25 mg de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină s-au dizolvat în 1 mL de DMF (N,N-dimetilformamidă) la 40°C pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de 30 minute. Soluția rezultată s-a filtrat la cald cu ajutorul unui filtru PTFE. Într-un flacon cu



dop s-au măsurat 2,5 mL de antisolvent (de preferat, acetona, etil formiat, dietil eter sau diclormetan) iar solventul organic s-a ținut la temperatura camerei. Într-un alt flacon mai mic s-au măsurat 0,2 mL din soluția filtrată la 40°C. Flaconul ce conține soluția filtrată de DMF s-a introdus în flaconul ce conține antisolventul la temperatura camerei și s-au menținut în aceste condiții pe o perioadă de patru săptămâni, timp în care a avut loc difuzia antisolventului în soluția de DMF și precipitarea solidului. În aceste condiții a avut loc precipitarea solidului la temperatura camerei. Recuperarea solidului din soluție se realizează prin uscare pe hârtie de filtru la temperatura camerei. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma VI a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei.

Procedeu 6:

13 mg de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină s-au dizolvat în 0,5 mL de DMF (N,N-dimetilformamidă) la 40°C pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de 30 minute. Soluția rezultată s-a filtrat la cald cu ajutorul unui filtru PTFE. Soluția filtrată s-a păstrat la temperatura camerei și presiune atmosferică până la evaporarea completa a solventului. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma VI a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei.

[0048]

Exemplul 5

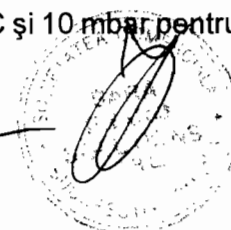
Producerea Formei VII a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei

Procedeu 1:

200 mg de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină s-au dizolvat în 3,6 mL de DMSO (dimetilsulfoxid) la temperatura camerei pe o plită electrică, sub agitare continuă, până când întreaga cantitate de material se dizolvă în DMSO. Soluția rezultată este uscată la 90°C și 10 mbar pentru aproximativ 12 ore. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma VII a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei.

Procedeu 2:

20 mg de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină s-au dizolvat în 2 mL de amestec echivolumetric DMSO (dimetilsulfoxid)/apa la 60°C pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de o ora. Suspensia rezultată este uscată la 90°C și 10 mbar pentru



aproximativ 12 ore. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma VII a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei.

Procedeeul 3:

112 mg de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină s-au dizolvat în 1 mL de DMSO (dimetilsulfoxid) la 60°C pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de o oră și jumătate. Soluția rezultată s-a filtrat la cald cu ajutorul unui filtru PTFE și a fost păstrată la 60°C. 10 mL de antisolvent (de preferat, etanol, acetona, etil acetat, tetrahidrofuran sau toluen) au fost stocați sub răcire la 5°C, pe baie de gheață. Soluția de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină a fost adăugată volumului de antisolvent în picătură, sub agitare continuă și pe baie de gheață. În aceste condiții a avut loc precipitarea solidului la 5°C. Suspensia s-a menținut la această temperatură pentru cel puțin 12 ore. Recuperarea precipitatului s-a realizat prin filtrare și uscare pe hârtia de filtru. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma VII a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei.

Procedeeul 4:

Pentru prepararea unei suspensii s-au cântărit 40 mg de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină peste care s-au adăugat 1 mL de amestec echivolumetric DMSO (dimetilsulfoxid)/apă la temperatura camerei pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de șapte zile. Recuperarea solidului din suspensie s-a realizat prin filtrare și uscare pe hârtie de filtru la temperatura camerei. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma VII a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei.

Procedeeul 5:

110 mg de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină s-au dizolvat în 1 mL de DMSO (dimetilsulfoxid) la 60°C pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de o oră și jumătate. Soluția rezultată s-a filtrat la cald cu ajutorul unui filtru de politetrafluoroetilenă (PTFE) și a fost răcită și stocată la 5°C sau la temperatura camerei pentru câteva săptămâni pentru a precipita. Recuperarea solidului din soluție s-a realizat prin filtrare și uscare pe hârtie de filtru la temperatura camerei. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma VII a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei.



Procedeu 6:

41 mg de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină s-au dizolvat în 0,5 mL de DMSO (dimetilsulfoxid) la 40°C pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de 30 minute. Soluția rezultată s-a filtrat la cald cu ajutorul unui filtru PTFE. Într-un flacon cu dop s-au măsurat 2,5 mL de antisolvent (de preferat, acetonă, etil formiat, dietil eter sau diclormetan) iar solventul organic s-a ținut la temperatura camerei. Într-un alt flacon mai mic s-au măsurat 0,2 mL din soluția filtrată la 40°C. Flaconul ce conține soluția filtrată de DMSO s-a introdus în flaconul ce conține antisolventul la temperatura camerei și s-au menținut în aceste condiții pe o perioadă de patru săptămâni, timp în care a avut loc difuzia antisolventului în soluția de DMSO și precipitarea solidului. În aceste condiții a avut loc precipitarea solidului la temperatura camerei. Recuperarea solidului din soluție se realizează prin uscare pe hârtie de filtru la temperatura camerei. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma VII a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei.

Procedeu 7:

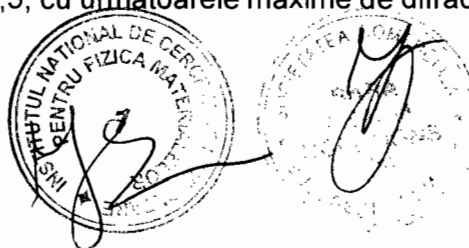
33 mg de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină s-au dizolvat în 0,4 mL de DMSO (dimetilsulfoxid) la 40°C pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de 30 minute. Soluția rezultată s-a filtrat la cald cu ajutorul unui filtru PTFE. Soluția filtrată s-a păstrat la temperatura camerei și presiune atmosferică până la evaporarea completă a solventului. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma VII a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei.

Referințe

1. J.C. William și E.B. Charles, J. Pharmacol. Sci. (1975) 221-225.
2. K.R. Acharya, J. Chem. Sci. 93 (0) (1984) 183-187.
3. O.-I. Covaci et al., Journal of Molecular Structure 1178 (2019) 702-710.
4. I. Smaranda et al., Results in Physics 14 (2019) 102443.

Revendicări

1. Formă cristalină solvatată III a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei cu N,N-dimetilacetamidă în stoechiometrie 1:0,5, cu următoarele maxime de difracție



Procedeu 6:

41 mg de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină s-au dizolvat în 0,5 mL de DMSO (dimetilsulfoxid) la 40°C pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de 30 minute. Soluția rezultată s-a filtrat la cald cu ajutorul unui filtru PTFE. Într-un flacon cu dop s-au măsurat 2,5 mL de antisolvent (de preferat, acetonă, etil formiat, dietil eter sau diclormetan) iar solventul organic s-a ținut la temperatura camerei. Într-un alt flacon mai mic s-au măsurat 0,2 mL din soluția filtrată la 40°C. Flaconul ce conține soluția filtrată de DMSO s-a introdus în flaconul ce conține antisolventul la temperatura camerei și s-au menținut în aceste condiții pe o perioadă de patru săptămâni, timp în care a avut loc difuzia antisolventului în soluția de DMSO și precipitarea solidului. În aceste condiții a avut loc precipitarea solidului la temperatura camerei. Recuperarea solidului din soluție se realizează prin uscare pe hârtie de filtru la temperatura camerei. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma VII a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei.

Procedeu 7:

33 mg de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină s-au dizolvat în 0,4 mL de DMSO (dimetilsulfoxid) la 40°C pe o plită electrică, sub agitare continuă, timp de 30 minute. Soluția rezultată s-a filtrat la cald cu ajutorul unui filtru PTFE. Soluția filtrată s-a păstrat la temperatura camerei și presiune atmosferică până la evaporarea completă a solventului. În urma analizelor efectuate a rezultat Forma VII a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei.

Referințe

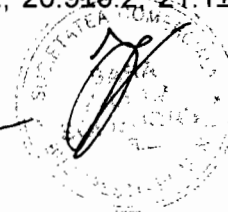
1. J.C. William și E.B. Charles, J. Pharmacol. Sci. (1975) 221-225.
2. K.R. Acharya, J. Chem. Sci. 93 (0) (1984) 183-187.
3. O.-I. Covaci et al., Journal of Molecular Structure 1178 (2019) 702-710.
4. I. Smaranda et al., Results in Physics 14 (2019) 102443.

Revendicări

1. Formă cristalină solvatată III a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei cu N,N-dimetilacetamidă în stoechiometrie 1:0,5, cu următoarele maxime de difracție



- de raze X: 6.8±0.2, 7.1±0.2, 7.6±0.2, 7.9±0.2, 9.9±0.2, 10.8±0.2, 12.7±0.2, 14.1±0.2, 14.3±0.2, 14.8±0.2, 15.4±0.2, 15.8±0.2, 17.4±0.2, 18.2±0.2, 19.8±0.2, 20.2±0.2, 20.8±0.2, 21.7±0.2, 22.6±0.2, 23.2±0.2, 24.0±0.2, 24.7±0.2, 25.1±0.2, 25.5±0.2, 25.8±0.2, 26.6±0.2, 26.8±0.2, 27.4±0.2, 28.1±0.2, 28.7±0.2, 29.0±0.2, 29.8±0.2, 29.9±0.2, 30.6±0.2, 31.8±0.2, 34.2±0.2, 35.5±0.2, 36.4±0.2, 37±0.2, 38±0.2, 38.9±0.2.
2. Formă cristalină solvatată IV a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei cu N-metil-2-pirolidonă în stoechiometrie 1:0,5, cu următoarele maxime de difracție de raze X: 6.8±0.2, 7.1±0.2, 7.7±0.2, 9.8±0.2, 12.6±0.2, 14.1±0.2, 14.2±0.2, 15.3±0.2, 15.7±0.2, 17.4±0.2, 18.1±0.2, 19.7±0.2, 20.3±0.2, 21.0±0.2, 21.8±0.2, 22.6±0.2, 22.8±0.2, 23.2±0.2, 24.1±0.2, 24.8±0.2, 25.0±0.2, 25.6±0.2, 25.7±0.2, 26.7±0.2, 26.9±0.2, 27.5±0.2, 28.7±0.2, 29±0.2, 29.9±0.2, 30±0.2, 30.4±0.2, 30.5±0.2, 38.8±0.2.
3. Formă cristalină solvatată V a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei cu formamidă în stoechiometrie 1:2, cu următoarele maxime de difracție de raze X: 7.2±0.2, 8.7±0.2, 11.4±0.2, 14.4±0.2, 17.4±0.2, 17.7±0.2, 18.4±0.2, 19.3±0.2, 20.2±0.2, 21.0±0.2, 21.5±0.2, 22.1±0.2, 22.6±0.2, 22.9±0.2, 23.3±0.2, 23.7±0.2, 24.6±0.2, 25.0±0.2, 26.7±0.2, 26.9±0.2, 28.2±0.2, 29.9±0.2, 30.4±0.2, 32.3±0.2, 33.7±0.2, 34.9±0.2, 35.3±0.2, 35.7±0.2, 39.9±0.2.
4. Formă cristalină solvatată VI a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei cu N,N-dimetilformamidă în stoechiometrie 1:0,5, cu următoarele maxime de difracție de raze X: 6.9±0.2, 7.3±0.2, 7.8±0.2, 8.1±0.2, 10.1±0.2, 11±0.2, 12.7±0.2, 13.0±0.2, 14.3±0.2, 14.7±0.2, 15.1±0.2, 15.7±0.2, 16.2±0.2, 17.7±0.2, 18.7±0.2, 19.7±0.2, 20.3±0.2, 20.5±0.2, 20.9±0.2, 21.3±0.2, 21.5±0.2, 22.2±0.2, 22.4±0.2, 22.7±0.2, 23.9±0.2, 24.4±0.2, 24.7±0.2, 24.9±0.2, 25.2±0.2, 26.5±0.2, 26.4±0.2, 27.2±0.2, 27.3±0.2, 27.7±0.2, 28.5±0.2, 28.9±0.2, 29.4±0.2, 29.8±0.2, 30.2±0.2, 30.3±0.2, 31.4±0.2, 31.6±0.2, 35.2±0.2.
5. Formă cristalină solvatată VII a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei cu dimetilsulfoxidul în stoechiometrie 1:0,5, cu următoarele maxime de difracție de raze X: 7.0±0.2, 7.4±0.2, 7.9±0.2, 8.0±0.2, 8.2±0.2, 10.2±0.2, 14.5±0.2, 14.7±0.2, 15.4±0.2, 16.4±0.2, 18.2±0.2, 19.2±0.2, 19.9±0.2, 20.6±0.2, 20.9±0.2, 21.1±0.2,



21.4±0.2, 22.5±0.2, 24.2±0.2, 24.4±0.2, 24.8±0.2, 25.0±0.2, 26.3±0.2, 26.4±0.2, 26.5±0.2, 27.2±0.2, 27.5±0.2, 28.4±0.2, 28.9±0.2, 29.3±0.2, 29.7±0.2, 29.8±0.2, 30.3±0.2, 33.9±0.2, 36.8±0.2, 39.5±0.2.

6. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 1, care cuprinde etapele:

a) prepararea unei suspensii de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purina într-un amestec echivolumetric de N,N-dimetilacetamidă cu apa și în care 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purina 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 10 – 100 gL^{-1} și uscare pe hârtia de filtru la temperatura camerei.

b) dizolvarea 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei Forma I, în N,N-dimetilacetamidă în care aceasta are solubilitate mai mare sau egală cu 1 gL^{-1} la 25°C , la o concentrație mai mare sau egală cu 1 gL^{-1} , de preferință între 40 și 90 gL^{-1} . Precipitarea Formei III la o temperatură cuprinsă între 0 – 10°C prin adăugarea soluției de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină peste un volum de anti-solvent, egal cu de cel puțin 0,5 ori volumul soluției de N,N-dimetilacetamidă, de preferat între 2-20 ori volumul soluției și recuperarea precipitatului prin uscare pe hârtie de filtru la temperatura camerei. De preferat, adăugarea se realizează într-o singură etapă. De preferat, intervalul de timp în care se realizează adăugarea este de maxim 5 minute, sau alternativ cu:

c) recristalizarea 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei dintr-un solvent, de exemplu N,N-dimetilacetamidă, la o temperatura finală, de preferință cuprinsă în intervalul $25^\circ\text{C} - 5^\circ\text{C}$, cu o viteză de răcire de minim 1°C h^{-1} , urmată de recuperarea precipitatului prin uscare pe hârtie de filtru la temperatura camerei, sau alternativ cu:

d) difuzia unui antisolvent miscibil cu N,N-dimetilacetamidă, de exemplu dietil eter, etil formiat sau acetonă, într-o soluție de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purina în N,N-dimetilacetamidă și recuperarea precipitatului de Forma III.

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

a) prepararea unei suspensii de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purina într-un amestec echivolumetric de N-metil-2-pirolidonă cu apa și în care 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purina 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 10 – 100 gL⁻¹ și uscare pe hârtia de filtru la temperatura camerei.
- b) precipitarea 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei dintr-o soluție prin adăugarea de antisolvent, care se alege preferabil dintre solvenții de tipul toluenului, cloroformului, etil acetatului, tetrahidrofuranului, etanolului sau acetonei și recuperarea precipitatului de Forma IV, sau alternativ cu:
- c) difuzia unui antisolvent miscibil cu N-metil-2-pirolidonă, de exemplu dietil eter, etil formiat, diclormetan sau acetonă, într-o soluție de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purina în N-metil-2-pirolidonă și recuperarea precipitatului de Forma IV, sau alternativ cu:
- d) evaporarea unei soluții filtrate de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei în N-metil-2-pirolidonă, 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.
8. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 3, care cuprinde etapele:
- a) prepararea unei suspensii a 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei într-un amestec formamidă/etil acetat sau formamidă/acetonă, preferabil formamidă/etil acetat în raport echivolumetric în care aceasta are solubilitate mai mică sau egală cu 1.5 gL⁻¹ la 25°C, la o concentrație preferabil de 1 gL⁻¹
- b) evaporarea soluției 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 V; parametrii preferați pentru această etapă sunt 60 – 90°C, 10 – 80 mbar, pentru soluția în formamidă/etil acetat, sau alternativ cu:
- c) prepararea unei suspensii de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină în formamidă sau într-un amestec de formamidă cu etil acetat sau acetonă, preferabil în raport echivolumetric și în care 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purina 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 10 – 80 gL⁻¹ și obținerea formei V de preferat la o temperatură cuprinsă între 20 – 100°C și uscare pe hârtia de filtru la temperatura camerei.



9. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 4, care cuprinde următoarele etape:

- a) prepararea unei suspensii de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină într-un amestec echivolumetric de N,N-dimetilformamidă cu apă și în care 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purina 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 $10 - 100 \text{ gL}^{-1}$ și uscare pe hârtia de filtru la temperatura camerei, sau alternativ cu:
- b) precipitarea 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei dintr-o soluție prin adăugarea de antisolvent, care se alege preferabil dintre solvenții de tipul toluenului, etil acetatului, etanolului sau acetonei și recuperarea precipitatului de Forma VI, sau alternativ cu:
- c) recristalizarea 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei dintr-un solvent de exemplu N,N-dimetilformamidă sau amestec de solvenți de exemplu N,N-dimetilformamidă cu anisol, preferabil la un raport volumetric de 1:1, la o temperatura finală, de preferință cuprinsă în intervalul $25^\circ\text{C} - 5^\circ\text{C}$, cu o viteză de răcire de minim 1°C h^{-1} , urmată de recuperarea precipitatului prin uscare pe hârtie de filtru la temperatura camerei, sau alternativ cu:
- d) difuzia unui antisolvent miscibil cu N,N-dimetilformamida, de exemplu dietil eter, etil formiat, diclormetan sau acetonă, într-o soluție de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purina în N,N-dimetilformamidă și recuperarea precipitatului de Forma VI, sau alternativ cu:
- e) evaporarea unei soluții filtrate de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei în N,N-dimetilformamidă, de preferat la o temperatură cuprinsă între $-20 - +100^\circ\text{C}$ și o presiune cuprinsă între $1 - 1100 \text{ mbar}$, de preferat până la înlăturarea completă a solventului.

10. Procedeu de obținere a compusului conform revendicării 5, care cuprinde următoarele etape:

- a) evaporarea soluției la presiune mai mică sau egală cu presiunea de vapori a solventului la temperatura de evaporare, preferabil de 1-5 ori mai mica, până la evaporarea completă a solventului și obținerea Formei VII.



- b) precipitarea 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei dintr-o soluție prin adăugarea de antisolvent, care se alege preferabil dintre solvenții de tipul toluenului, tetrahidrofuranului, etil acetatului, etanolului sau acetonei și recuperarea precipitatului de Forma VII, sau alternativ cu:
- c) difuzia unui antisolvent miscibil cu dimetilsulfoxid, de exemplu dietil eter, etil formiat, diclormetan sau acetonă, într-o soluție de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină în dimetilsulfoxid și recuperarea precipitatului de Forma VII, sau alternativ cu:
- d) recristalizarea 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei dintr-un solvent de exemplu dimetilsulfoxid, la o temperatura finală, de preferință cuprinsă în intervalul 25°C – 5°C, cu o viteză de răcire de minim 1°C h⁻¹, urmată de recuperarea precipitatului prin uscare pe hârtie de filtru la temperatura camerei, sau alternativ cu:
- e) evaporarea unei soluții filtrate de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină în dimetilsulfoxid, 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 alternativ cu:
- f) prepararea unei suspensii de 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purină în dimetilsulfoxid și în care 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purina 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 10 – 100 gL⁻¹ și uscare pe hârtia de filtru la temperatura camerei.



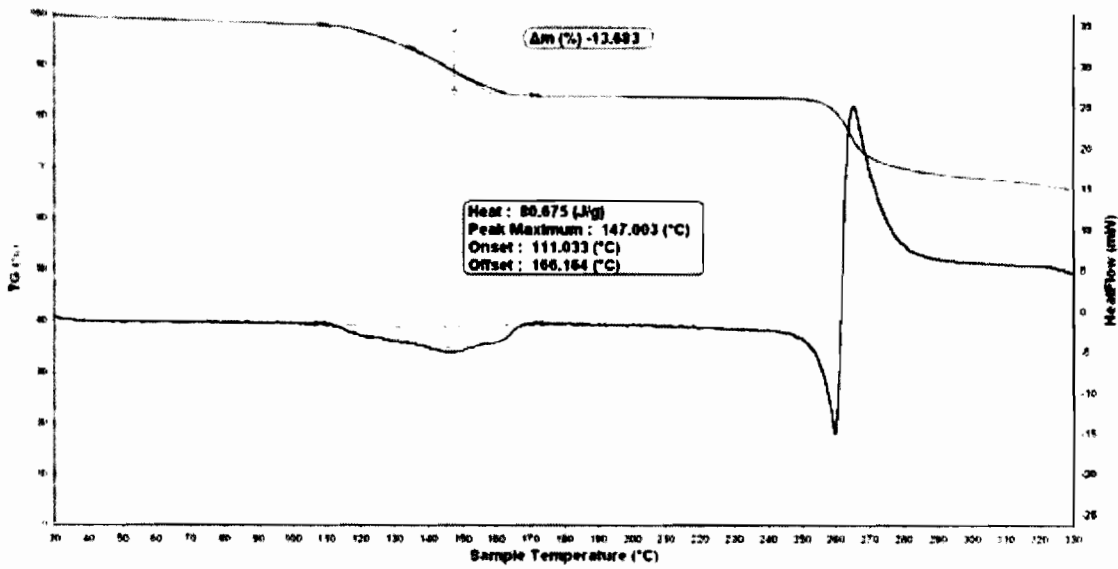


Figura 1. Termograma Formei III

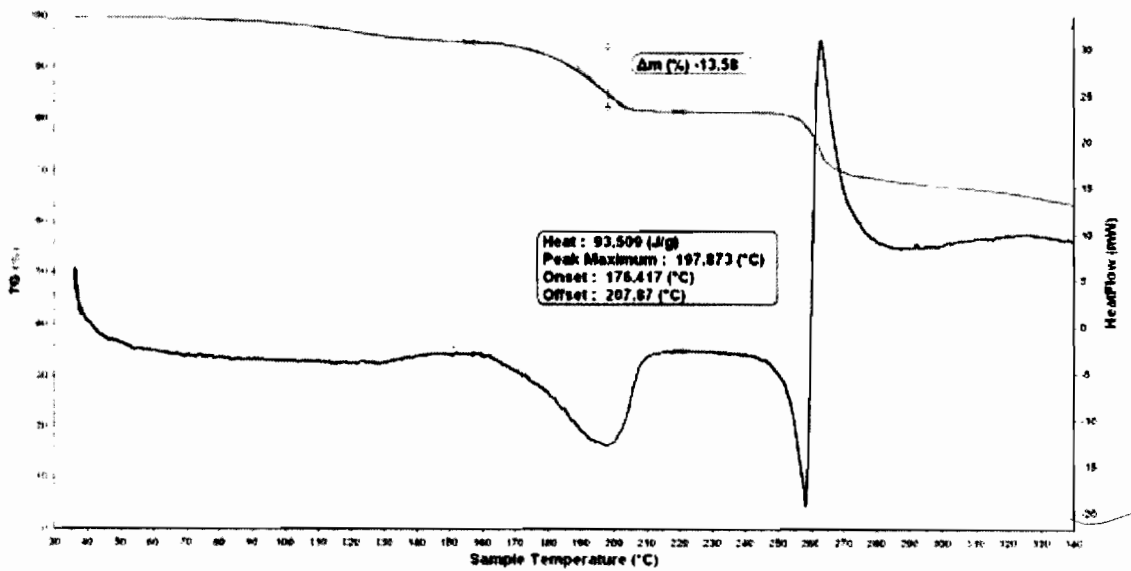


Figura 2. Termograma Formei IV



132

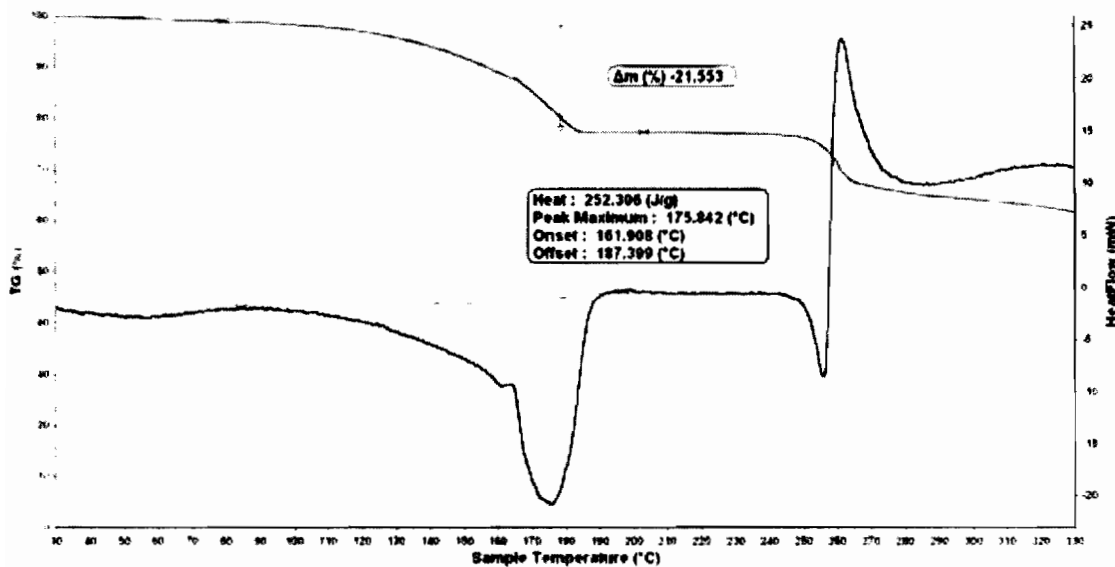


Figura 3. Termograma Formei V

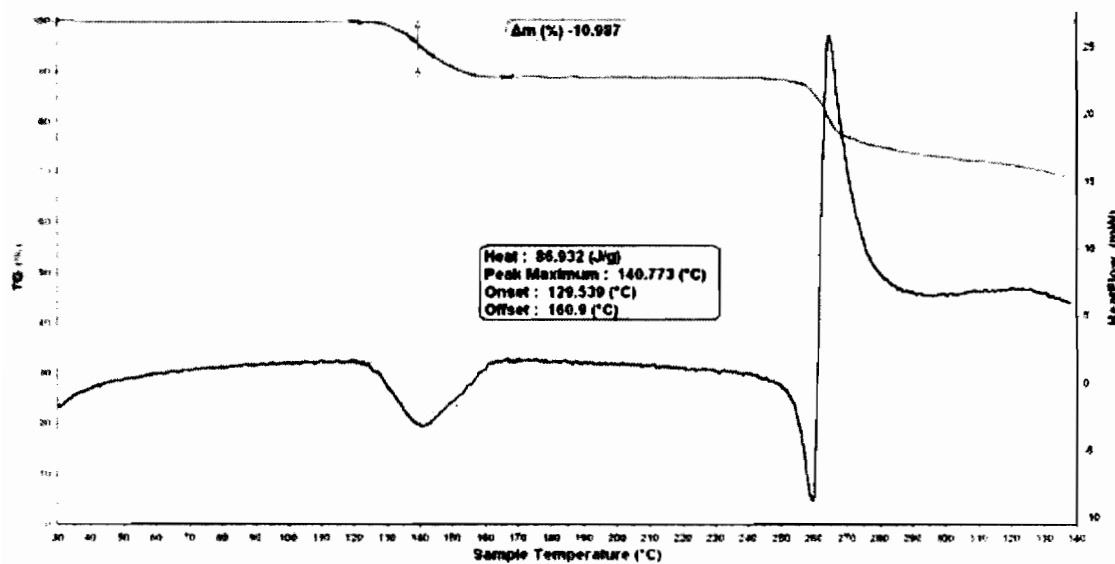


Figura 4. Termograma Formei VI



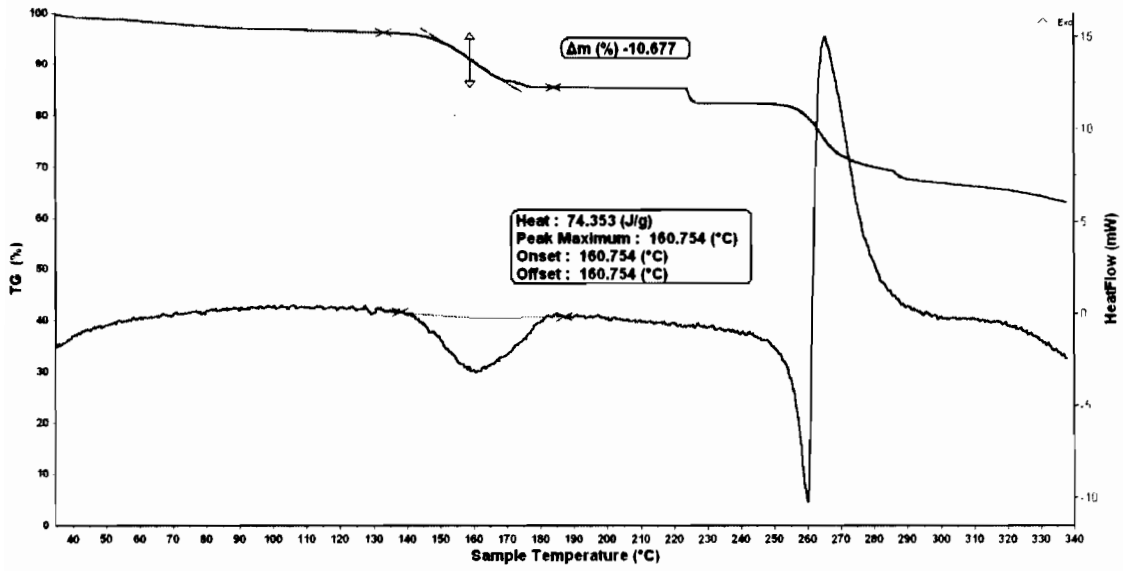


Figura 5. Termograma Formei VII

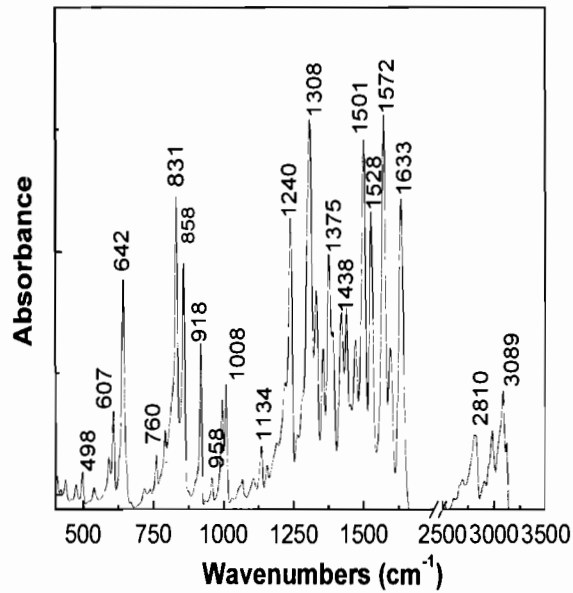
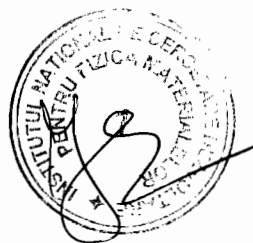


Figura 6. Spectrul FT-IR al Formei III



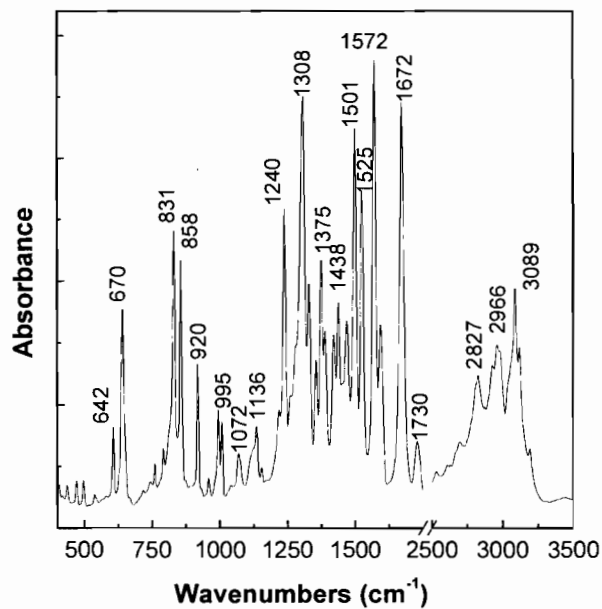


Figura 7. Spectrul FT-IR al Formei IV

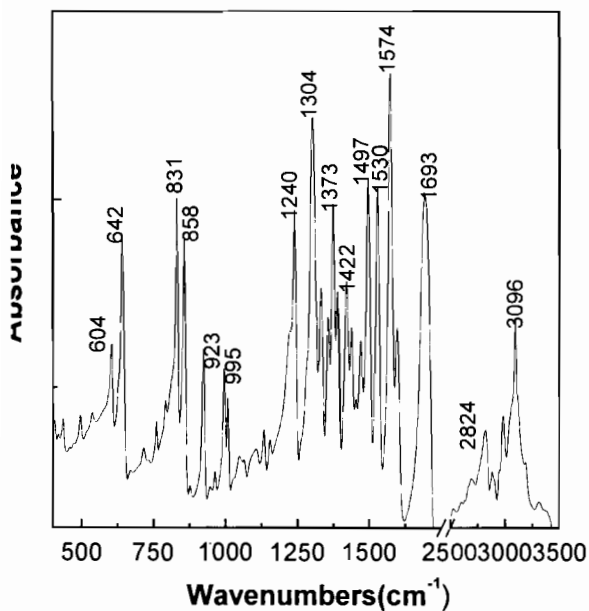


Figura 8. Spectrul FT-IR al Formei V



129

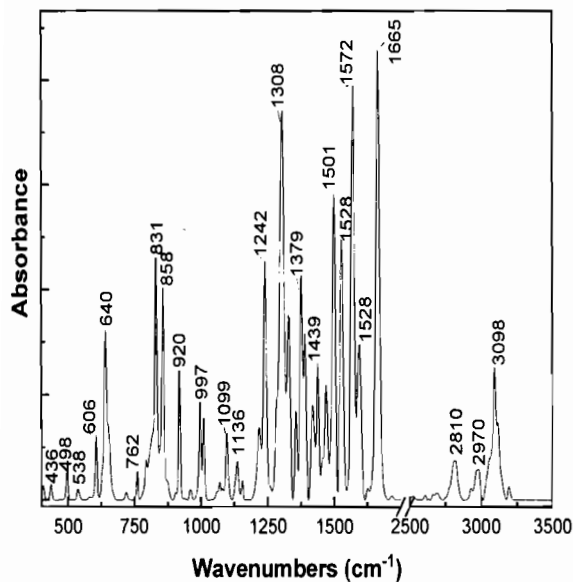


Figura 9. Spectrul FT-IR al Formei VI

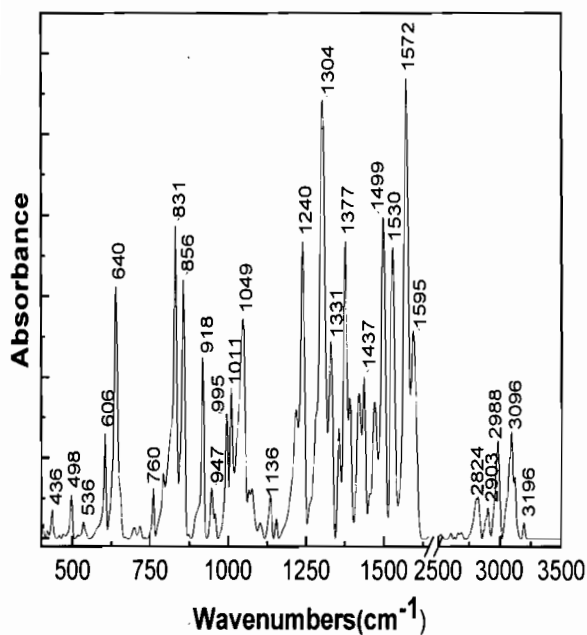


Figura 10. Spectrul FT-IR al Formei VII



[Handwritten signature]

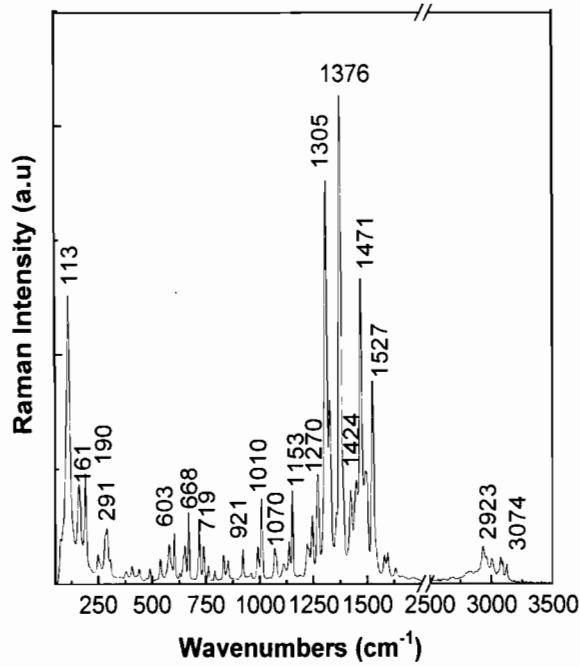


Figura 11. Spectrul FT-Raman al Formei III

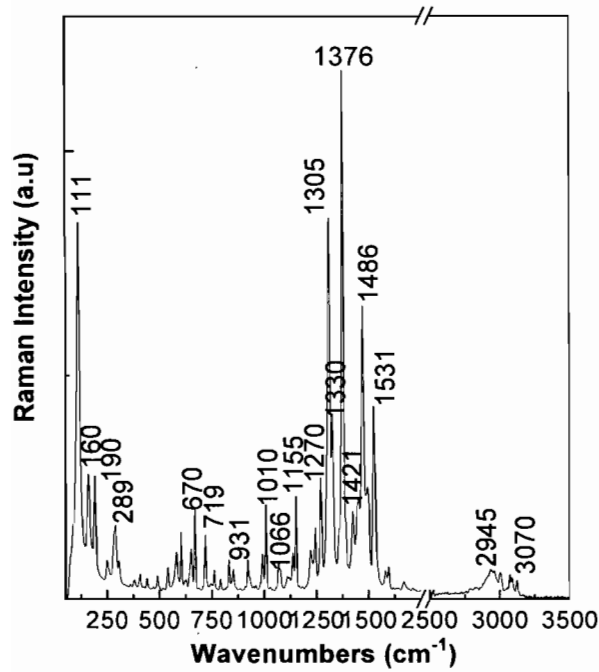


Figura 12. Spectrul FT-Raman al Formei IV



127

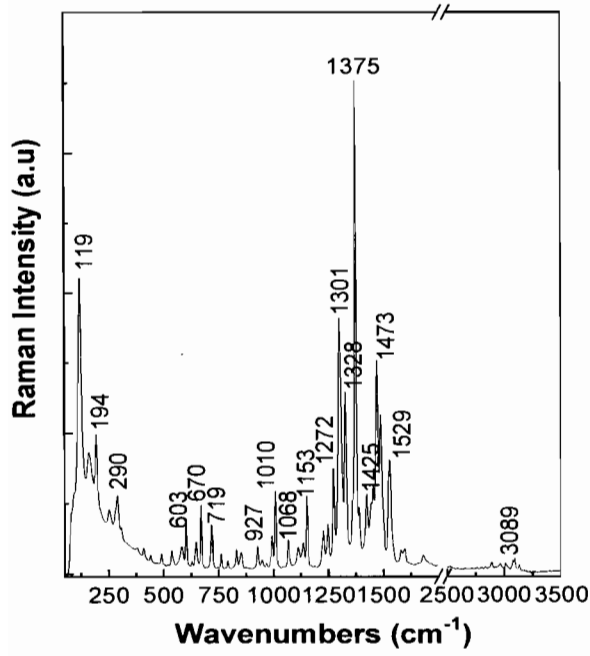


Figura 13. Spectrul FT-Raman al Formei V

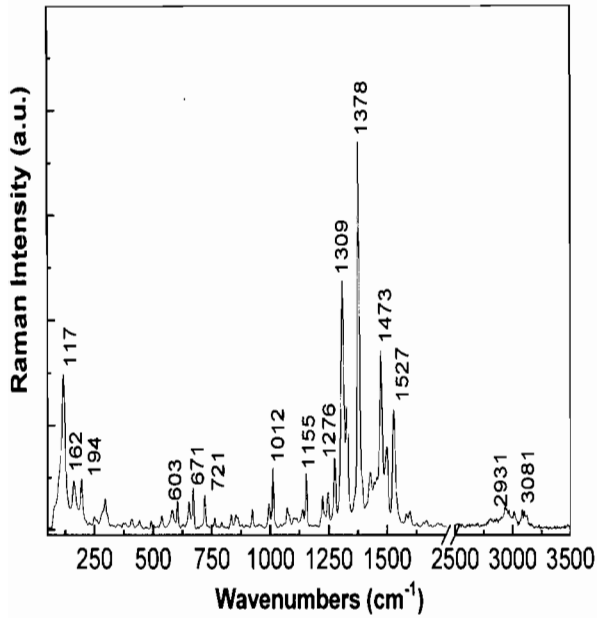


Figura 14. Spectrul FT-Raman al Formei VI



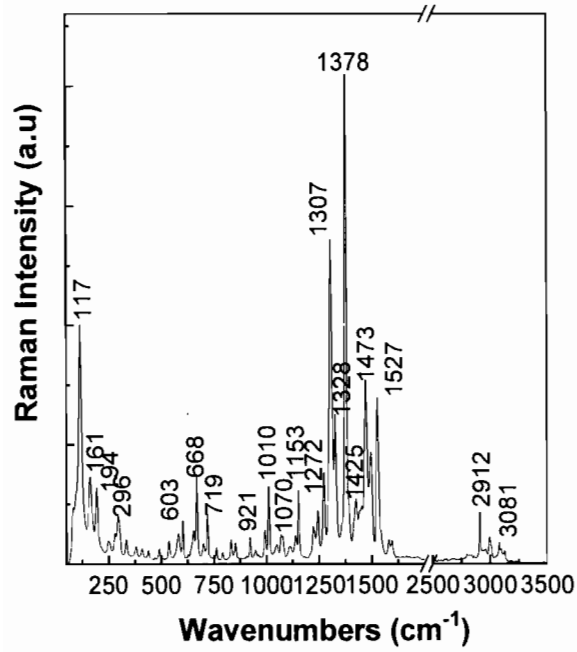


Figura 15. Spectrul FT-Raman al Formei VII

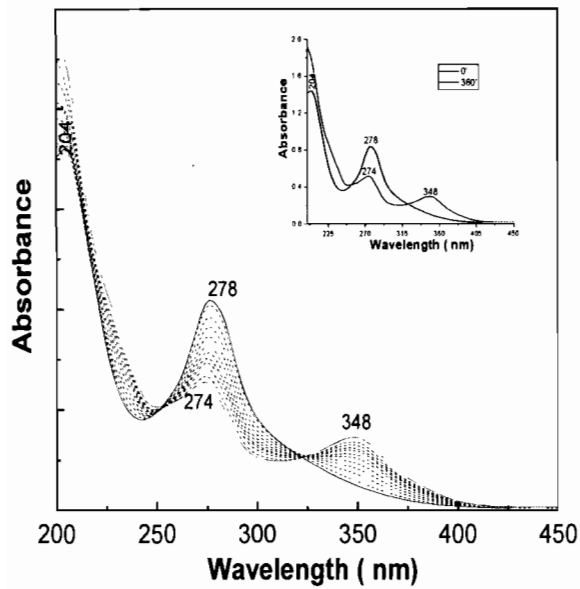


Figura 16. Spectrul UV-VIS al Formei III



125

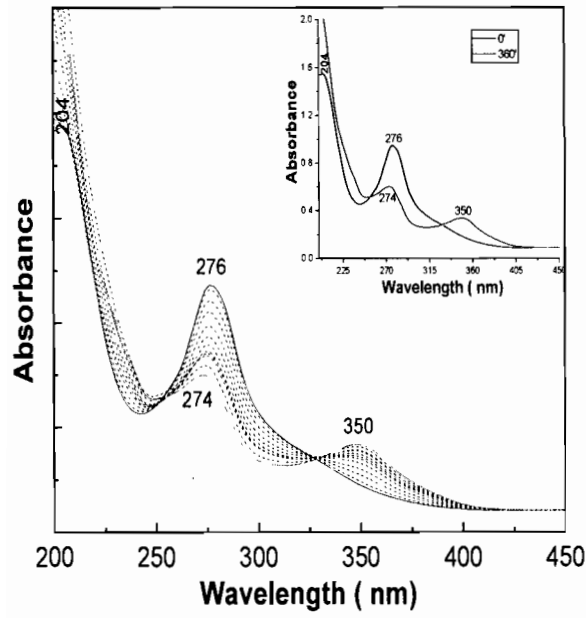


Figura 17. Spectrul UV-VIS al Formei IV

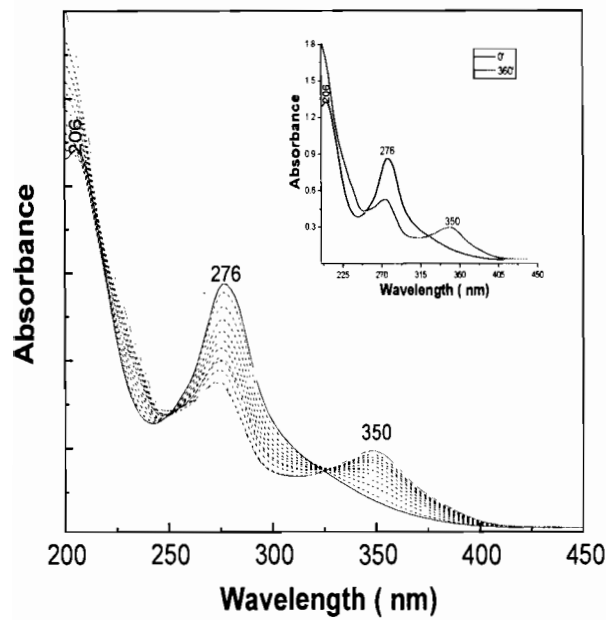


Figura 18. Spectrul UV-VIS al Formei V



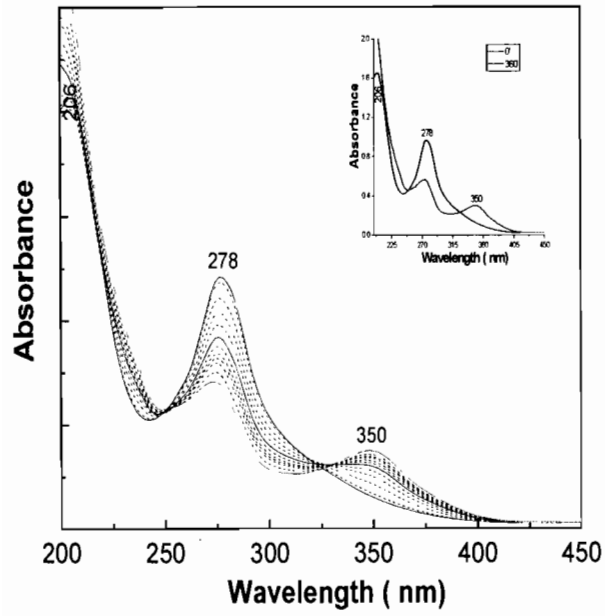


Figura 19. Spectrul UV-VIS al Formei VI

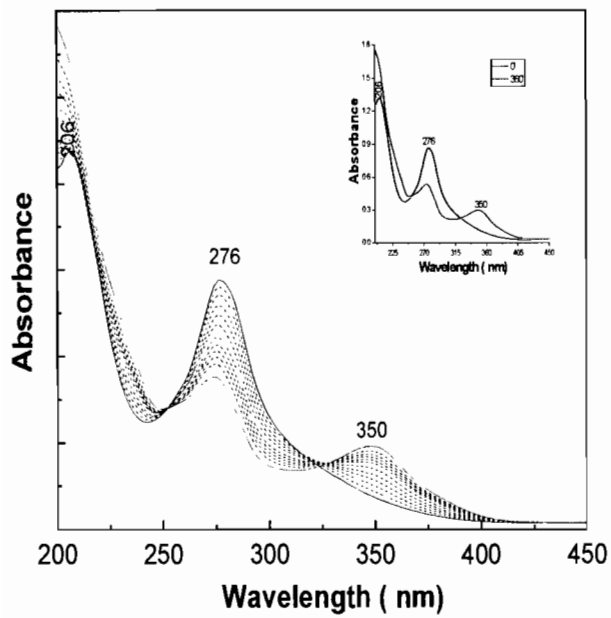


Figura 20. Spectrul UV-VIS al Formei VII



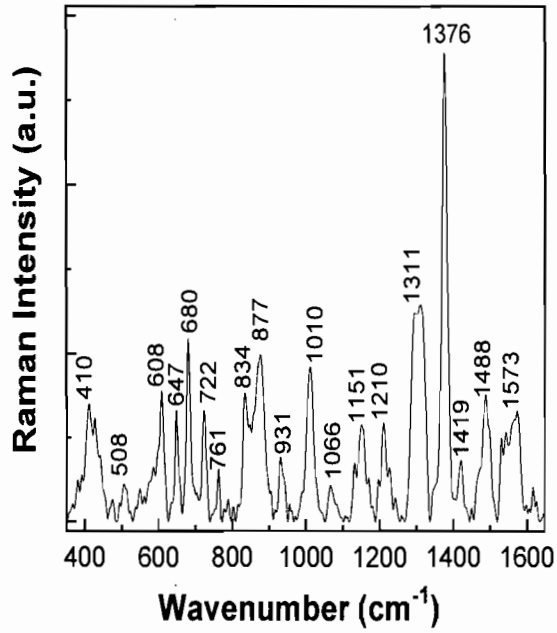


Figura 21. Spectrul SERS al Formei III

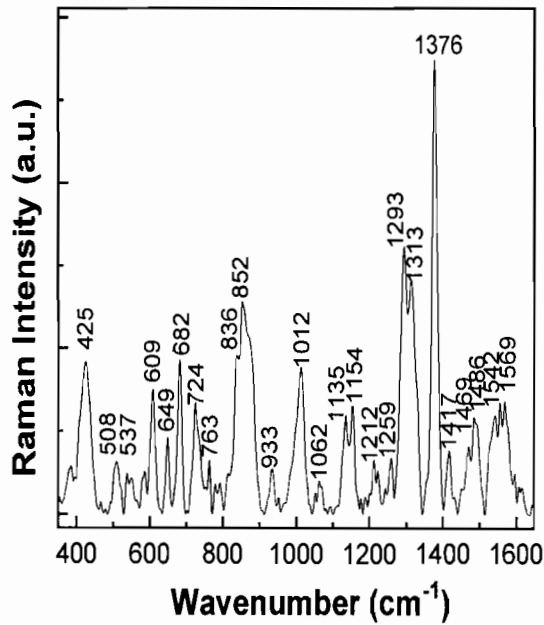


Figura 22. Spectrul SERS al Formei IV



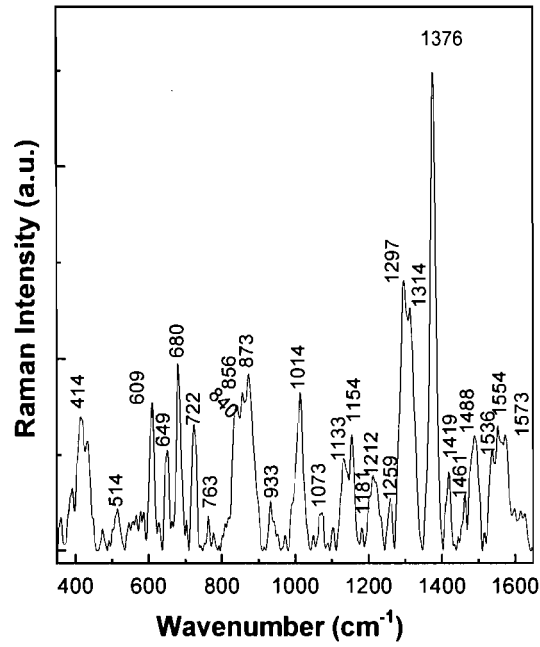


Figura 23. Spectrul SERS al Formei V

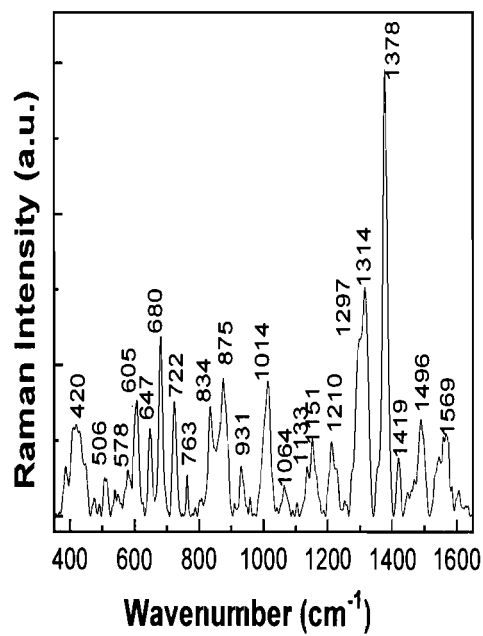
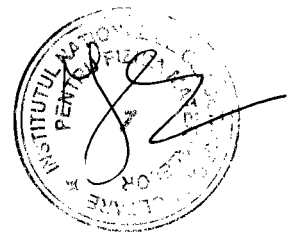


Figura 24. Spectrul SERS al Formei VI



121

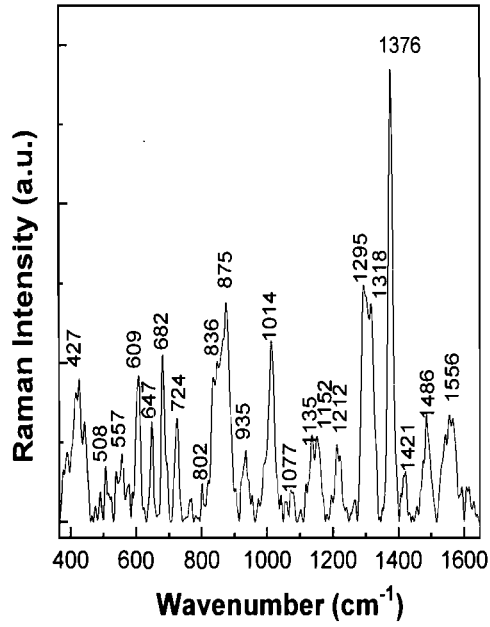


Figura 25. Spectrul SERS al Formei VII

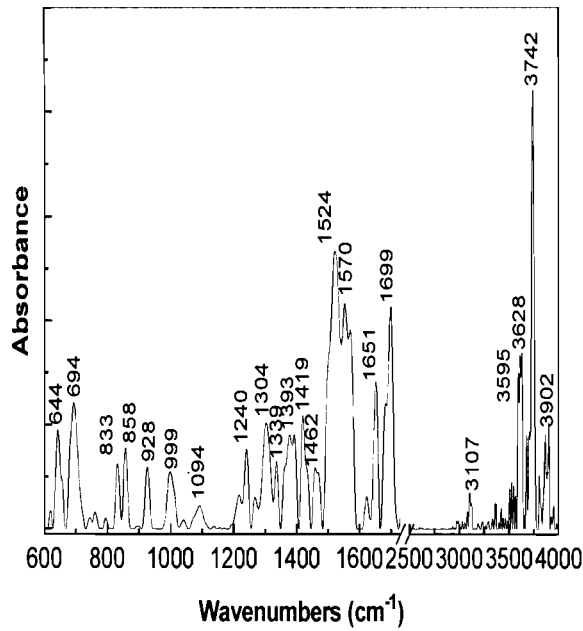


Figura 26. Spectrul SEIRA al Formei III



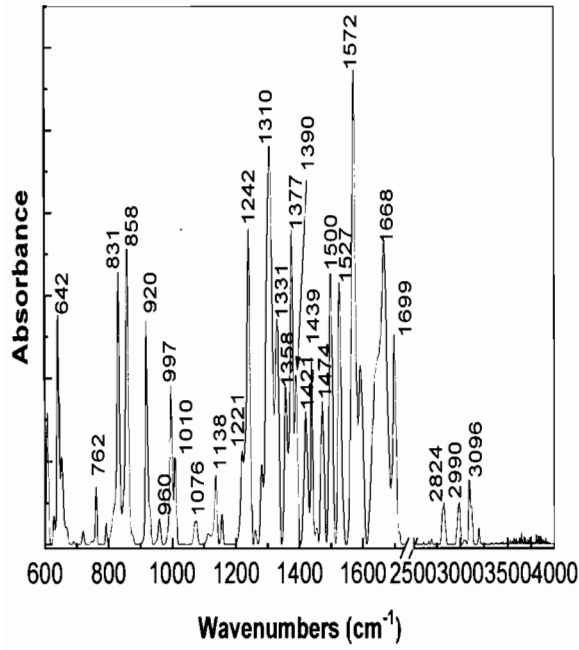


Figura 27. Spectrul SEIRA al Formei IV

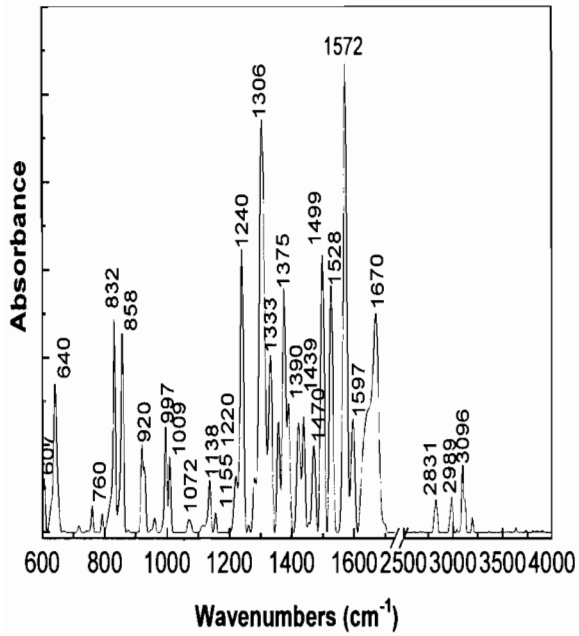
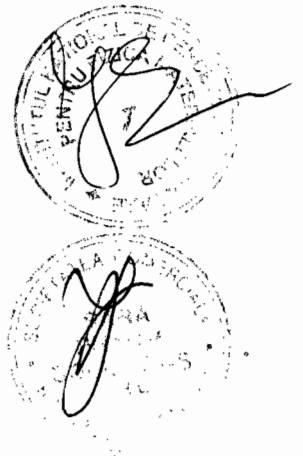


Figura 28. Spectrul SEIRA al Formei V



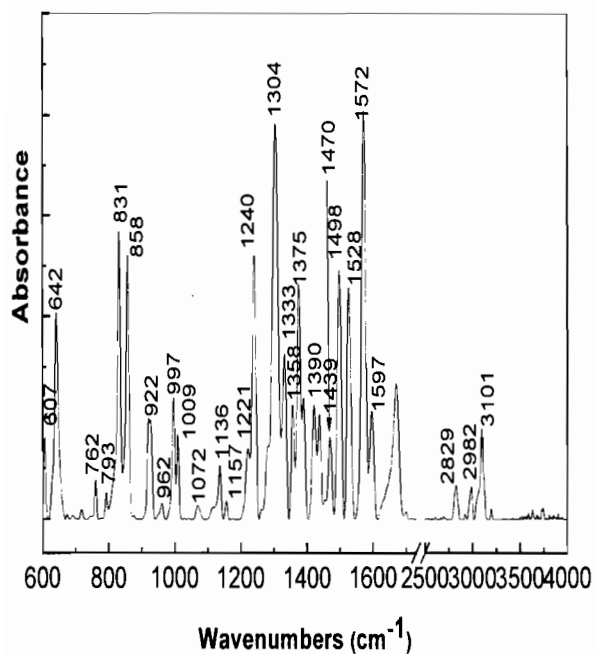


Figura 29. Spectrul SEIRA al Formei VI

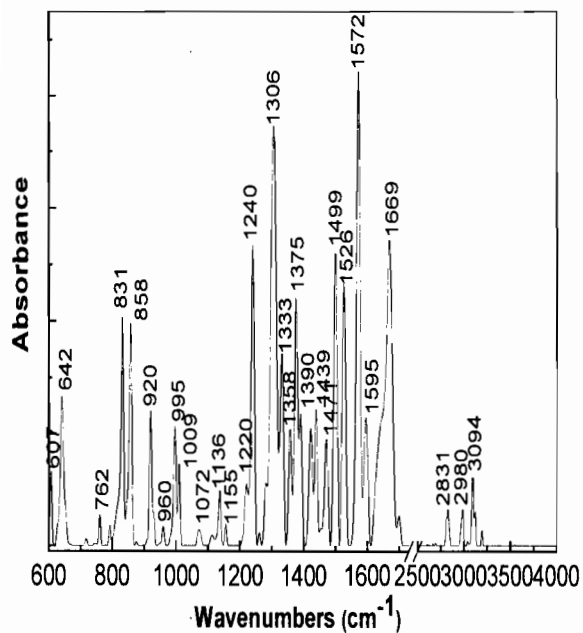
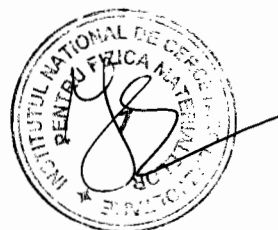


Figura 30. Spectrul SEIRA al Formei VII



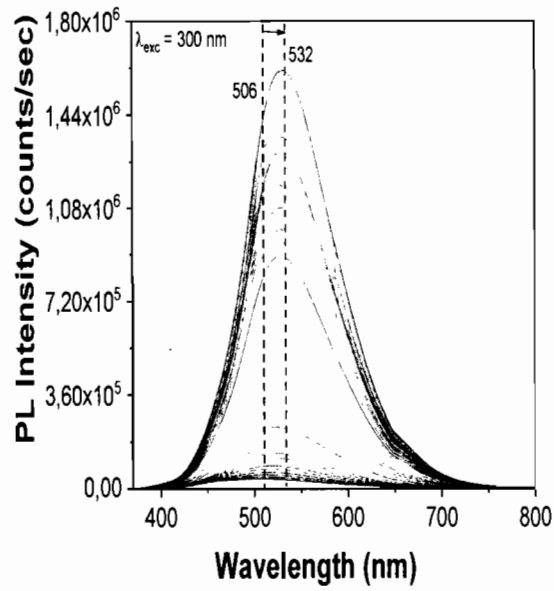


Figura 31. Spectrul de PL al Formei III

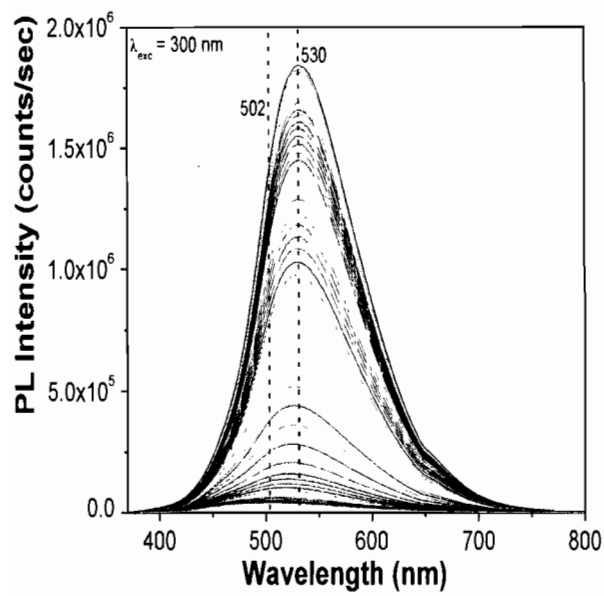


Figura 32. Spectrul de PL al Formei IV



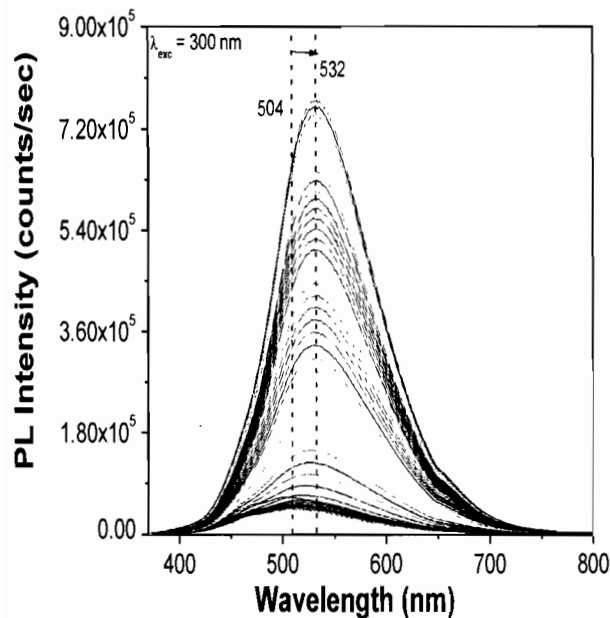


Figura 33. Spectrul de PL al Formei V

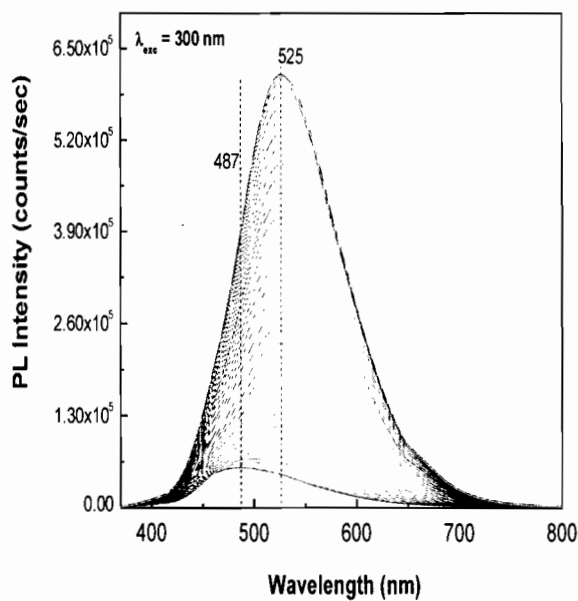


Figura 34. Spectrul de PL al Formei VI



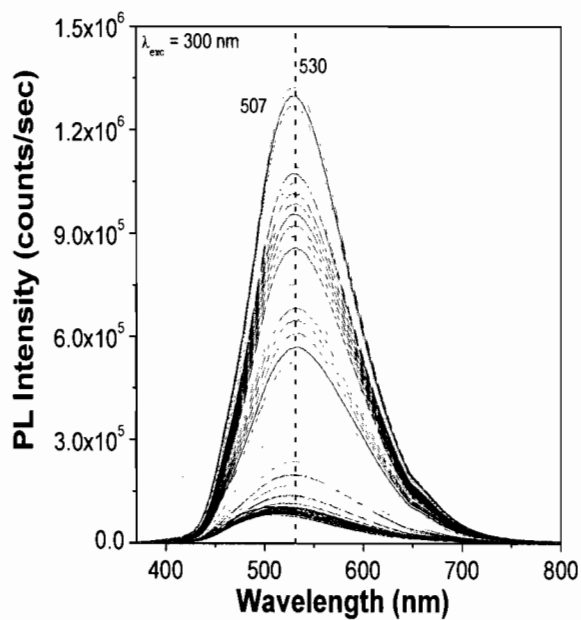


Figura 35. Spectrul de PL al Formei VII

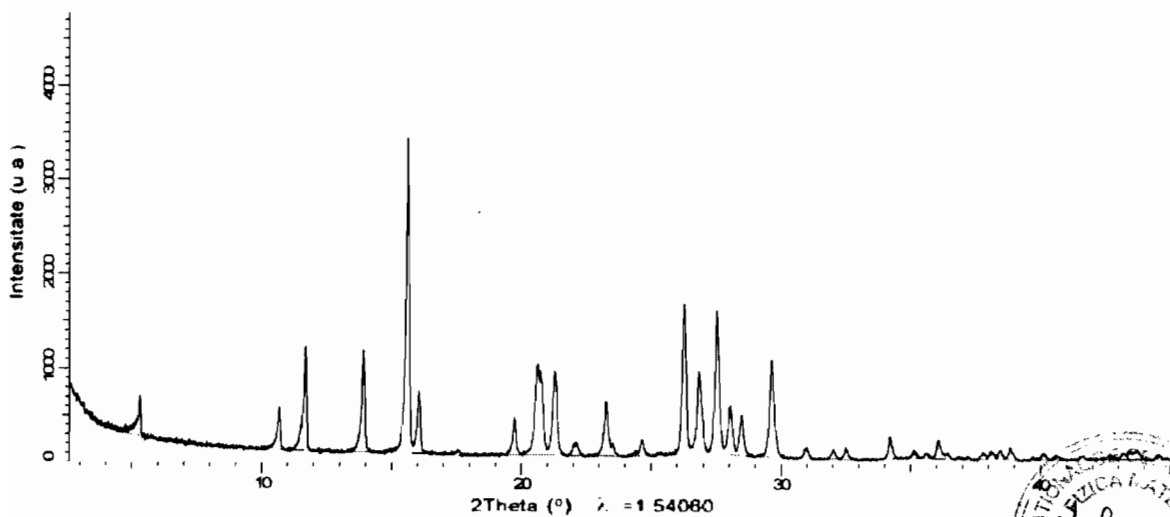


Figura 36. Difractograma Formei I



115

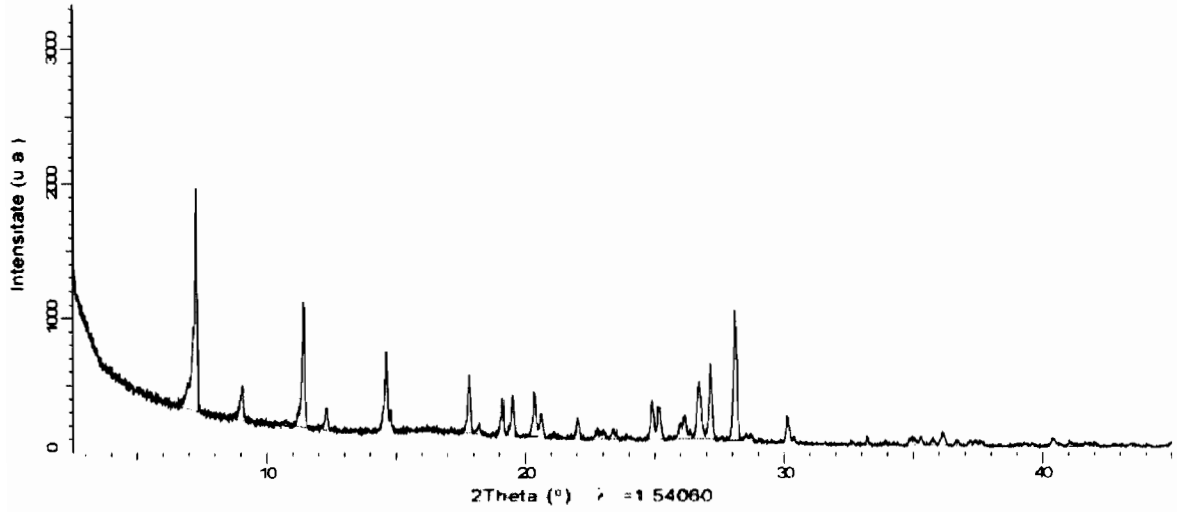


Figura 37. Difractograma Formei Monohidrat

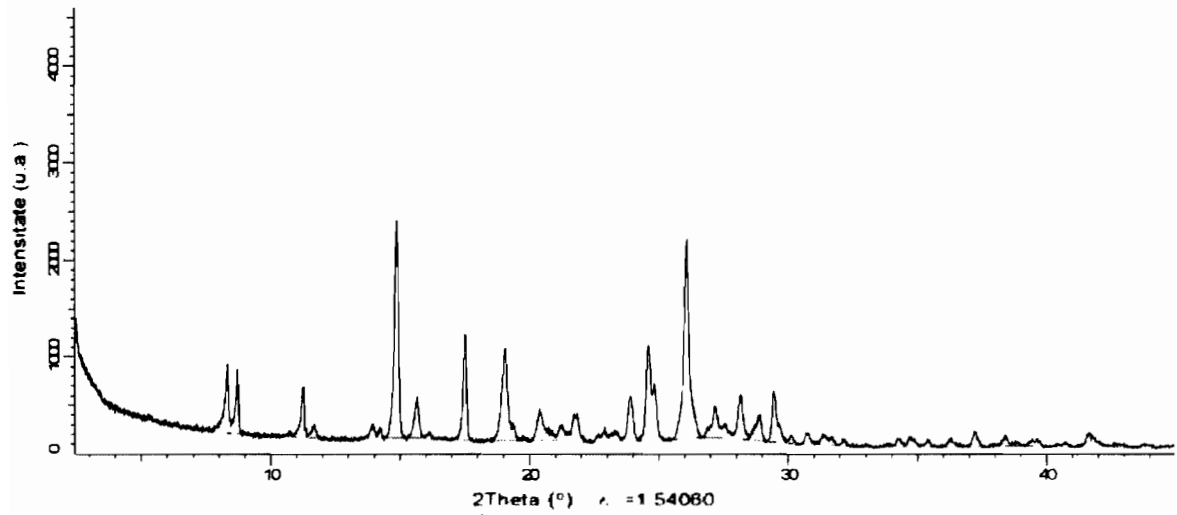
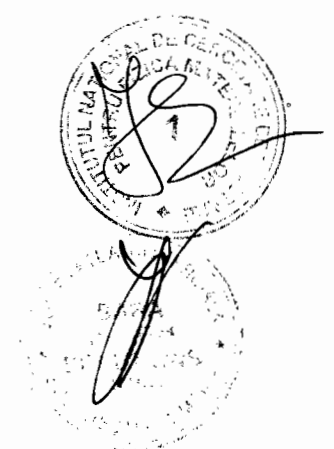


Figura 38. Difractograma Formei II



114

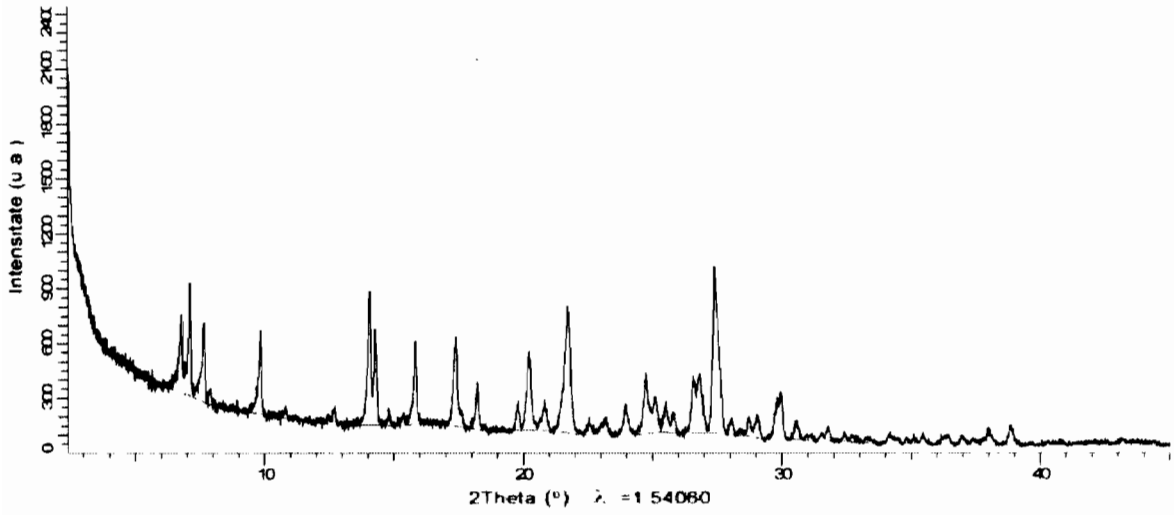


Figura 39. Difractograma Formei III

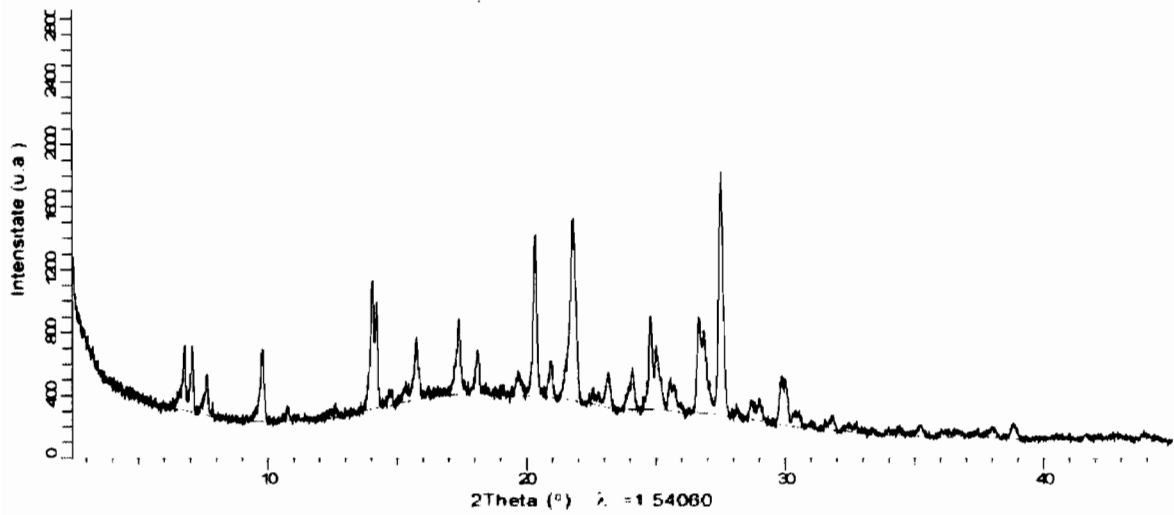


Figura 40. Difractograma Formei IV



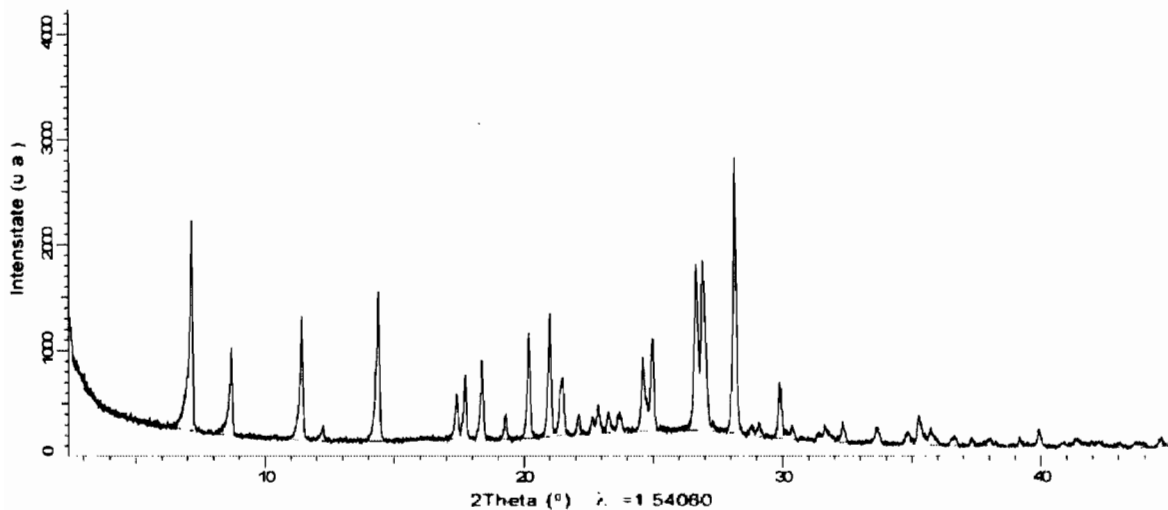


Figura 41. Difractograma Formei V

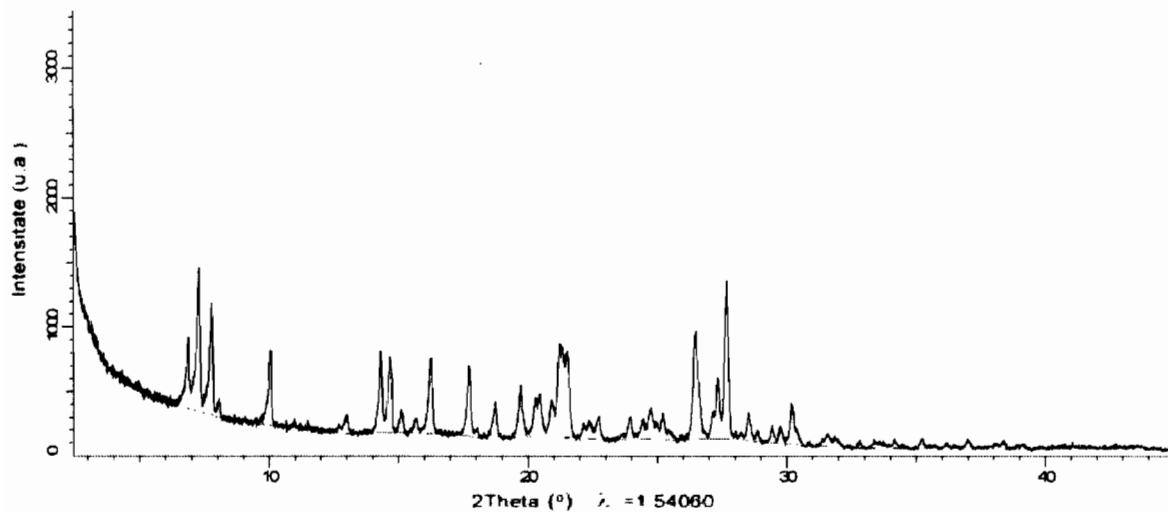


Figura 42. Difractograma Formei VI



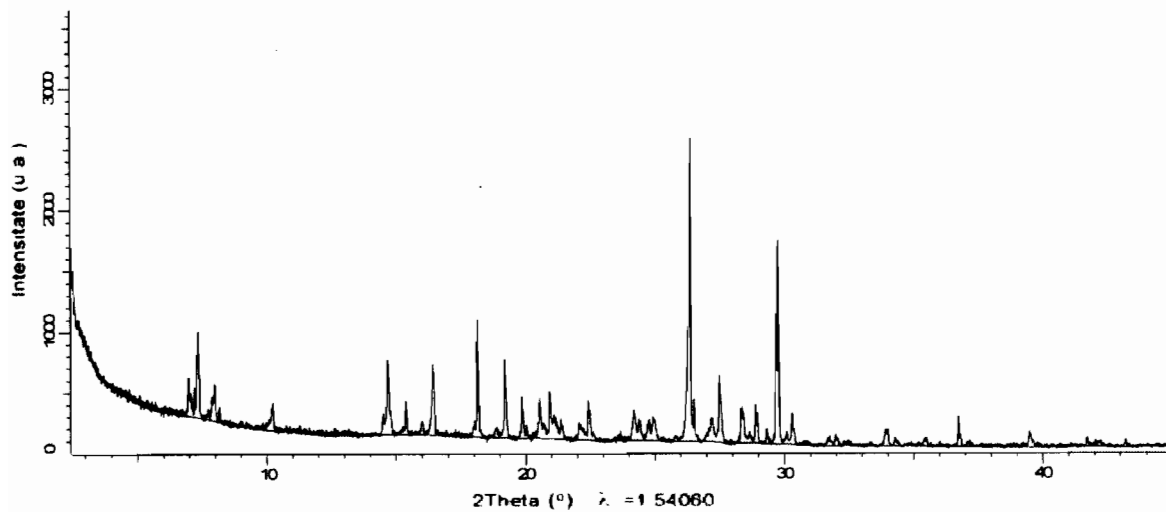


Figura 43. Difractograma Formei VII



Figura 44. Comparație între noile forme cristaline solvate ale 6-(3-metil-5-nitroimidazol-4-il)sulfanil-9H-purinei

