(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 424 228**

(51) Int. Cl.:

C07D 451/04 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2006** **E 06723215 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2013** **EP 1853599**

(54) Título: **Nuevo polimorfo de mutilina**

(30) Prioridad:

02.03.2005 GB 0504314

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.09.2013

(73) Titular/es:

GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB

(72) Inventor/es:

COLLIER, ALAN;
FORTH, MICHAEL ANTHONY;
HEWITT, DARREN y
OXLEY, PAUL

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 424 228 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

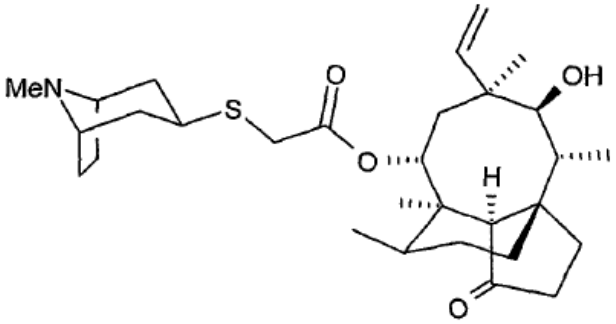
Nuevo polimorfo de mutilina

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un polimorfo nuevo, a un procedimiento para la preparación del polimorfo y al uso del polimorfo en medicina, en particular terapia antibacteriana.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La solicitud de patente internacional WO 99/21855 describe el compuesto de fórmula (I)



(I)

También conocido como 14–(exo–8–metil–8–azabiciclo[3.2.1]oct–3–ilsulfanil)–acetato de mutilina, que tiene actividad antibacteriana.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Se ha descubierto que 14–(exo–8–metil–8–azabiciclo[3.2.1]oct–3–ilsulfanil)–acetato de mutilina se puede obtener en forma polimórfica nueva, referida en el presente documento como “el Polimorfo”, que puede tener una o más propiedades que lo hacen particularmente útil como producto farmacéutico, por ejemplo, estabilidad.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 es un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) del Polimorfo.

La figura 2 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del Polimorfo.

La figura 3 es un termograma del análisis termogravimétrico (TGA) del Polimorfo.

La figura 4 es un espectro de infrarrojos del Polimorfo medido por reflectancia total atenuada (ATR).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona una forma polimórfica de 14–(exo–8–metil–8–azabiciclo[3.2.1]oct–3–ilsulfanil)–acetato de mutilina caracterizada por que proporciona:

(i) un patrón de XRPD que comprende picos, expresado en grados 2θ, a aproximadamente 7,9, aproximadamente 13,2, aproximadamente 16,3, aproximadamente 17,6 y aproximadamente 18,0; y/o

(ii) un termograma de DSC que comprende una reacción endotérmica con una temperatura de comienzo desde aproximadamente 142 ℃ hasta aproximadamente 145 ℃: y/o

(iii) un termograma de TGA sustancialmente de acuerdo con la figura 3; y/o

(iv) un espectro de infrarrojos medido por ATR que comprende picos a aproximadamente 3191, aproximadamente 2934, aproximadamente 1720, aproximadamente 1450, aproximadamente 1387, aproximadamente 1376, aproximadamente 1337, aproximadamente 1307, aproximadamente 1277, aproximadamente 1223, aproximadamente 1119, aproximadamente 1035, aproximadamente 982, aproximadamente 957, aproximadamente 943, aproximadamente 911, aproximadamente 867, aproximadamente 845, aproximadamente 786 y aproximadamente 762 cm^{-1}.

En una realización, la presente invención proporciona el Polimorfo caracterizado por que proporciona un patrón de

XRPD que comprende picos como se establece en la Tabla 1.

En otra realización, la presente invención proporciona el Polimorfo caracterizado por que proporciona un patrón de XRPD sustancialmente de acuerdo con la Figura 1.

En otra realización, la presente invención proporciona el Polimorfo caracterizado por que proporciona un termograma de DSC sustancialmente de acuerdo con la Figura 2.

En una realización adicional, la presente invención proporciona el Polimorfo caracterizado por que proporciona un espectro de infrarrojos medido por ATR sustancialmente de acuerdo con la Figura 4.

Cuando se indica en el presente documento que hay un pico en un patrón de XRPD a un valor dado, se refiere normalmente que el pico está dentro de ±0,1 del valor indicado.

Cuando se indica en el presente documento que hay un pico en un patrón de espectro de infrarrojos en un valor dado, se refiere normalmente que el pico está dentro de ±2 cm^{-1} del valor indicado.

La presente invención abarca el Polimorfo en forma pura y el Polimorfo mezclado con otros materiales, por ejemplo el Polimorfo mezclado con formas poliméricas alternativas de 14–(exo–8–metil–8–azabiciclo[3.2.1]oct–3–ilsulfanil)–acetato de mutilina, 14–(exo–8–metil–8–azabiciclo[3.2.1]oct–3–ilsulfanil)–acetato de mutilina amorfa, o cualquier otro material.

En una realización, la presente invención proporciona el Polimorfo en forma pura.

En otra realización, la presente invención proporciona una mezcla que comprende más de aproximadamente el 60 % del Polimorfo, por ejemplo más de aproximadamente el 80 % del Polimorfo, tal como más de aproximadamente el 90 % del Polimorfo.

En otra realización, la presente invención proporciona el Polimorfo en forma cristalina.

En una realización adicional, la presente invención proporciona el Polimorfo en forma aislada.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación del Polimorfo que comprende la cristalización a partir de isopropanol. Por ejemplo, 14–(exo–8–metil–8–azabiciclo[3.2.1]oct–3–ilsulfanil)–acetato de mutilina se puede disolver en isopropanol por calentamiento a desde aproximadamente 60 hasta aproximadamente 70 °C, por ejemplo aproximadamente 65 °C. La solución se puede filtrar opcionalmente y después se deja enfriar hasta desde aproximadamente 45 hasta aproximadamente 55 °C, por ejemplo aproximadamente 49 °C. La solución se puede sembrar con el Polimorfo y después se deja enfriar hasta aproximadamente 0 °C durante un periodo de hasta 6 horas, por ejemplo, durante desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 4 horas, por ejemplo aproximadamente 3 horas. El Polimorfo se puede aislar después por filtración y lavar con, por ejemplo, 1:1 isopropanol : heptano y heptano.

De forma alternativa, el Polimorfo se puede preparar por tratamiento por ultrasonidos en isopropanol. Por ejemplo, 14–(exo–8–metil–8–azabiciclo[3.2.1]oct–3–ilsulfanil)–acetato de mutilina se puede disolver en isopropanol por calentamiento a desde aproximadamente 60 hasta aproximadamente 70 °C, por ejemplo aproximadamente 65 °C. Después, la solución se puede transferir a un reactor precalentado, por ejemplo un reactor precalentado hasta aproximadamente 70 °C, y, en caso conveniente, se diluye la solución con isopropanol adicional. La temperatura se puede ajustar después hasta aproximadamente 50 °C y la solución se puede tratar con ultrasonido durante aproximadamente 3 minutos antes de enfriar hasta aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 3,5 horas. El Polimorfo se puede aislar después por filtración y lavar con, por ejemplo, 1:1 isopropanol : heptano y heptano.

De forma alternativa, en lugar de o además del isopropanol se pueden emplear los siguientes disolventes o mezclas de los mismos en la preparación del Polimorfo de la invención: 1:1 isopropanol–heptano, isobutil metil cetona, acetona, acetonitrilo, metil acetato, 99:1 isopropanol/agua, 99:1 acetona/agua, 99:1 1,4–dioxano/agua, 99:1 acetonitrilo/agua, 1:1 metanol/agua, 99:1 metil acetato/agua, etil acetato, cloroformo, anisol y tetrahidrofurano/agua.

El 14–(exo–8–metil–8–azabiciclo[3.2.1]oct–3–ilsulfanil)–acetato de mutilina se puede preparar por medio de cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo por medio del procedimiento descrito en el presente documento.

Aunque sin querer estar sujeto a las limitaciones de ninguna teoría, se piensa que el Polimorfo descrito en el presente documento es un polimorfo denominado enantiotrópico, en que, cuando se conserva en condiciones relevantes, tales como en isopropanol a temperaturas por debajo de 4 °C se puede convertir a la forma polimórfica descrita en el documento WO2005/023257.

El Polimorfo de la presente invención tiene propiedades antimicrobianas y por tanto se usa en terapia, en particular para el tratamiento de infecciones microbianas en animales, especialmente mamíferos, incluyendo seres humanos,

en particular seres humanos y animales domesticados (incluyendo animales de granja). El Polimorfo se puede usar para el tratamiento de infecciones causadas por, por ejemplo, bacteria Gram–positiva y Gram–negativa y micoplasmas, incluyendo, por ejemplo, *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Enterococcus faecalis, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus sp., Neisseria sp., Legionella sp., Chlamydia sp., Moraxella catarrhalis, Mycoplasma pneumoniae o Mycoplasma gallisepticum*. En una realización, el Polimorfo de la presente invención se puede usar en el tratamiento de infecciones bacterianas de la piel y tejido blando. Por ejemplo, el Polimorfo de la presente invención se puede usar en el tratamiento de SITL (lesiones traumáticas secundariamente infectadas), SID (dermatosis secundariamente infectada) o impétigo.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona el Polimorfo para usar en terapia.

La presente invención también proporciona el Polimorfo para usar en terapia antimicrobiana.

La presente invención también proporciona el Polimorfo para usar en un procedimiento para tratar infecciones microbianas en animales, especialmente en humanos y mamíferos domesticados, que comprende la administración del Polimorfo, o una composición de acuerdo con la invención a un paciente que lo necesita.

La invención proporciona adicionalmente el uso del Polimorfo en la preparación de un medicamento para usar en el tratamiento de infecciones microbianas.

Se apreciará que la referencia al tratamiento incluye tratamiento o profilaxis agudos, así como el alivio de síntomas establecidos.

De forma típica, un medico determinará la dosificación real que será más adecuada para un sujeto individual. El nivel de dosis específica y la frecuencia de dosificación para cualquier individuo particular se podrá variar y dependerá de una diversidad de factores, entre los que se incluye la actividad del Polimorfo, la estabilidad metabólica y la duración de acción del Polimorfo, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación del fármaco, la gravedad de la afección particular, y la terapia que experimenta el individuo. El Polimorfo de acuerdo con la invención se puede administrar de forma adecuada por vía tópica a una dosis diaria desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 100 mg. Sin embargo, se podrán usar dosificaciones más altas o más bajas de acuerdo con la práctica clínica normal.

De forma típica, para uso en terapia, el Polimorfo de la presente invención se presentará en forma de una formulación farmacéutica, por ejemplo, cuando el agente está mezclado con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéutico adecuado seleccionado en relación con la vía prevista de administración y la práctica farmacéutica convencional.

De forma más específica, el Polimorfo y las composiciones de acuerdo con la invención se pueden formular para administración de cualquier forma conveniente para usar en medicina humana o veterinaria, por analogía con otros antibióticos.

Por consiguiente, en una realización, la presente invención proporciona una composición o formulación farmacéutica que comprende el Polimorfo junto con un excipiente, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptables. El excipiente, diluyente y/o vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el receptor del mismo.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el Polimorfo y un excipiente, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende, en forma de principio activo, el Polimorfo junto con un excipiente, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptables para usar en terapia, y en particular, en el tratamiento de sujetos humanos o animales que padecen una afección susceptible de mejora por medio de un compuesto antibacteriano.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del Polimorfo y un excipiente, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptables (incluyendo combinaciones de los mismos).

Además, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica, que comprende la mezcla del Polimorfo junto con un excipiente, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptables.

El Polimorfo de la invención se puede formular para la administración de cualquier forma conveniente para usar en medicina humana o veterinaria y, por tanto, la invención incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden el Polimorfo de la invención adaptado para uso en medicina humana o veterinaria. Tales composiciones se pueden presentar para usar de una manera convencional con la ayuda de uno o más excipientes, diluyentes y/o vehículos adecuados. Los excipientes, diluyentes y vehículos aceptables para uso

terapéutico son bien conocidos en la técnica farmacéutica, y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edic. 1985). La elección del excipiente, diluyente y/o vehículo farmacéutico se puede seleccionar con relación a la vía de administración prevista y a la práctica farmacéutica convencional. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender en forma del, o además del, excipiente, diluyente y/o vehículo cualquier aglutinante(s), lubricante(s), agente(s) de suspensión, agente(s) de recubrimiento o agente(s) solubilizante(s) adecuados.

En la composición farmacéutica se pueden proporcionar conservantes, estabilizantes, colorantes e incluso agentes aromatizantes. Los ejemplos de conservantes incluyen benzoato de sodio, ácido sórbico y ésteres del ácido p–hidroxibenzoico. También se pueden usar antioxidantes y agentes de suspensión.

El Polimorfo de la invención se puede triturar usando procedimientos de trituración conocidos tales como trituración húmeda para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Las preparaciones finamente divididas (nanoparticuladas) del Polimorfo de la invención se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo véase la solicitud de patente internacional WO 02/00196 (SmithKline Beecham).

Las vías de administración del fármaco (distribución) incluyen, pero no se limitan a, una o más de: oral (por ejemplo, en forma de comprimido, cápsula, o en forma de una solución ingerible) tópica, mucosa (por ejemplo, en forma de un nebulizador o aerosol nasal para inhalación), nasal, parenteral (por ejemplo, por una forma inyectable), gastrointestinal, intraespinal, intraperitoneal, intramuscular, intravenosa, intrauterina, intraocular, intradérmica, intracraneal, intratraqueal, intravaginal, intracerebroventricular, intracerebral, subcutánea, oftálmica (incluyendo intravitreal o intracameral), transdérmica, rectal, bucal, epidural y sublingual. De forma típica, el Polimorfo de la invención se administrará por vía tópica.

Si la composición comprende más de un componente activo, entonces esos componentes se pueden administrar por vías diferentes.

Las composiciones de acuerdo con la invención previstas para administración tópica pueden, por ejemplo, estar en forma de pomadas, cremas, lociones, soluciones, polvos finos, pomadas oculares, colirios, gotas para el oído, gotas nasales, nebulizaciones nasales, vendajes impregnados y aerosoles, y pueden contener aditivos convencionales apropiados, incluyendo, por ejemplo, conservantes, disolventes para ayudar a la penetración del fármaco, y emolientes en pomadas y cremas. Tales formulaciones tópicas también pueden contener vehículos convencionales compatibles, por ejemplo bases de cremas o pomadas, etanol o alcohol oleílico para lociones y bases acuosas para nebulizadores. Tales vehículos pueden constituir desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 99 % en peso de la formulación. Por ejemplo, el Polimorfo de la presente invención se puede formular en forma de una pomada adecuada que contiene el Polimorfo suspendido o disuelto en, por ejemplo, una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto polioxietileno polioxipropileno, cera emulgente y agua. De forma alternativa, se puede formular en forma de una loción o crema adecuada, suspendida o disuelta en, por ejemplo, una mezcla de uno o más de los siguientes: aceite mineral, monoestearato de sorbitán, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de cetil ésteres, alcohol cetearílico, 2–octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Las composiciones de acuerdo con la invención previstas para administración tópica, además de lo anterior, pueden contener también un agente antiinflamatorio esteroideo; por ejemplo, betametasona.

Las composiciones de acuerdo con la invención también se pueden administrar por vía dérmica, por ejemplo, por medio del uso de un parche para la piel.

El Polimorfo o composición de acuerdo con la invención se administra de forma adecuada al paciente en una cantidad antimicrobianamente eficaz.

Para la administración tópica, una composición de acuerdo con la invención puede contener de forma adecuada del 1 % al 5 % en peso del Polimorfo de acuerdo con la invención (basado en el peso total de la composición).

El Polimorfo de la invención también se puede usar en combinación con otros agentes terapéuticos. La invención proporciona así pues, en un aspecto adicional, una combinación que comprende el Polimorfo junto con un agente terapéutico adicional.

Cuando el Polimorfo de la invención se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra el mismo estado patológico, la dosis de cada compuesto puede diferir de la del compuesto cuando se usa solo. Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente las dosis apropiadas. Se apreciará que la cantidad requerida del Polimorfo de la invención para usar en el tratamiento variará con la naturaleza de la afección que se esté tratando y la edad y la afección del paciente y será definitivamente a discreción del médico o veterinario que lo atienda. El Polimorfo de la invención se puede usar en combinación con otros fármacos antibacterianos tales como penicilina,

cefalosporina, sulfonamida o eritromicina.

Las combinaciones referidas anteriormente se pueden presentar de manera conveniente para usar en forma de una formulación farmacéutica y así pues las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se define anteriormente junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables comprenden un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de tales combinaciones se pueden administrar secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas por cualquier vía conveniente.

Cuando la administración es secuencial, ya sea el Polimorfo de la invención o el segundo agente terapéutico se puede administrar primero. Cuando la administración es simultánea, la combinación se puede administrar ya sea en la misma o diferente composición farmacéutica.

Cuando se combinan en la misma formulación se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y los otros componentes de la formulación. Cuando se formulan por separado, se pueden proporcionar en cualquier formulación conveniente, como se conocen convenientemente de tal manera para tales compuestos en la técnica.

La invención se ilustra con el siguiente Ejemplo.

EJEMPLO

PREPARACIÓN DE 14–(EXO–8–METIL–8–AZABICICLO[3.2.1]OCT–3–ILSULFANIL)–ACETATO DE MUTILINA

Se apreciará que, a menos que se indique lo contrario, en el siguiente ejemplo de cada uno de los productos intermedios y de los compuestos finales se puede preparar por cualquiera de los procedimientos alternativos descritos.

Etapa 1a – Preparación de pleuromutilina–22–mesilato

Se disolvió pleuromutilina (222,0 g, 0,59 mol) en diclorometano (2,25 l) bajo nitrógeno y se añadió trietilamina (92 ml, 66,45 g, 0,66 mol) a temperatura ambiente durante 15 minutos, momento en el cual se observó una ligera reacción exotérmica (16,5 ºC a 18,5 ºC). Después de agitar durante 30 minutos, la solución se enfrió a –15 ºC durante 20 minutos. Se añadió una solución de cloruro de metano sulfonilo (52 ml, 77,5 g, 0,68mol) en diclorometano (430 ml) durante 1,28 h a –9 ºC hasta –15 ºC. La mezcla se dejó en agitación en el baño de hielo / sal a ~ –9 ºC inicialmente. La mezcla se agitó durante un total de 1,5 horas tiempo durante el cual se calentó hasta 1 ºC. Se añadió agua desionizada (1,15 l) lentamente mientras se mantiene la temperatura por debajo de 12 ºC. La mezcla se agitó durante 20 minutos y se separaron las fases. La fase de diclorometano (peso = 3,70 kg) que contiene el compuesto del título (267,8 g a un rendimiento del 100 %) se usó directamente en la Etapa 5a.

Etapa 1b – Preparación alternativa de pleuromutilina–22–mesilato

Se enfrió pleuromutilina (69,95 g al 90 % de pureza) y trietilamina (26 ml, 18,33 g) en diclorometano (0,55 l) a –10 ºC. Se añadió cloruro de metano sulfonilo (14,5 ml, 20,87 g) en diclorometano (0,12 l) durante 0,5 horas a –5 ºC hasta –10 ºC. Después de 0,5 h la mezcla se calentó a 15 ºC – 20 ºC y agua (0,25 l) añadido. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (0,06 l). La solución de diclorometano combinada se concentró por destilación recogiendo 0,5 l. La destilación se continuó añadiendo lentamente propan–2–ol (0,3 l) y recogiendo un 0,3l adicional para llegar a una temperatura de solución de 78 ºC. Se añadió n–heptano (0,29 l) lentamente mientras se mantiene la temperatura entre 75 ºC – 80 ºC. La solución se volvió turbia con la cristalización del producto. La mezcla se enfrió a 0 ºC y se agitó durante 1 h. El producto separó por filtración, se lavó con 2:1 n–heptano/propan–2–ol enfriado (0,075 l) y se secó a vacío para dar el compuesto del título (75,33 g, 95,6 %).

Etapa 1c – Preparación alternativa de pleuromutilina–22–mesilato

Se enfrió pleuromutilina (20,1 g) y trietilamina (6,86 g) en isobutil metil cetona (0,21 l) a –10 ºC. Se añadió cloruro de metano sulfonilo (7,91 g) en isobutil metil cetona (0,04 l) a –5 ºC a –10 ºC. Después de 1 h se añadió agua (0,12 l) y la mezcla se calentó a 20 ºC – 22 ºC. Las fases se separaron y la fase de isobutil metil cetona se lavó sucesivamente con agua (0,09 l) y salmuera al 10 % (0,05 l). La solución de isobutil metil cetona se concentró por destilación a presión reducida para dejar un residuo de 57,4 g. Se añadió heptano (0,06 l) al residuo a 76 ºC –78 ºC para cristalizar el compuesto del título. Se añadió heptano adicional (0,04 l), la mezcla se enfrió a –5 ºC a – 8 ºC y se agitó durante 1 h. El compuesto del título separó por filtración, se lavó con heptano / isobutil metil cetona enfriado (3:1, 0,028 l) y se secó a <40 ºC para dar 21,94 g, rendimiento al 90,5 %.

Etapa 2a – Preparación de tropina–3–mesilato

Se mezcló tropina (500 g, 3,54 mol) y trietilamina (590 ml, 430 g, 4,25 mol) en diclorometano (10 l) y se enfrió a < –5

ºC bajo una corriente de nitrógeno. Se añadió una solución de cloruro de metano sulfonilo (329 ml, 487g, 4,25 mol) en diclorometano (2 l) durante 4,33 h entre –10,4 ºC y –4,9 ºC. La mezcla se agitó durante 15 minutos, se eliminó el baño de enfriamiento, y se añadió una solución de carbonato de potasio (2,5 l, documento GB98596–043)) y agua desionizada (1,25 l). Las adiciones llevaron 4 minutos y causaron una reacción exotérmica aumentando la temperatura a 2,8 ℃. La mezcla se calentó a 15 ℃ a 20 ℃, se filtró y se dejó que las fases se separaran. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2,5 l). Las fases orgánicas combinadas se calentaron para destilarse con diclorometano a presión atmosférica; se recogieron 10 l durante 1,75 h alcanzando una temperatura base de 42,8 ℃ y temperatura de vapor de 42 ℃. Se añadió hexano (7,5 l) y después de dejar que la mezcla se enfríe (durante la noche), la mezcla se filtró y el filtrado se devolvió a un matraz limpio. La solución se volvió a calentar para destilar a presión atmosférica; se recogieron 7,5 l hasta las temperaturas base y de vapor de 60,5 ℃ y 62 ℃ respectivamente. La mezcla se enfrió a 0 a 5 ºC, se agitó durante 1 h, el producto separó por filtración y se lavó con hexano (1,5 l). El producto se secó bajo vacío en un desecador. La cristalización a partir de acetato de etilo / hexano o diclorometano / hexano dio el compuesto cristalino del título que se usó a continuación en la Etapa 3.

Etapa 2b – Preparación alternativa de tropina–3–mesilato

Se enfriaron tropina (50 g) y trietilamina (60 ml, 43,56 g) en diclorometano (1 litro) a – 10 ºC. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (36 ml, 53,28 g) en diclorometano (0,2 litros) en 1 h a –5 +/–2 ºC. Después de 0,5 h se añadió una solución de carbonato potásico (150 g) en agua (0,4 litros) y la mezcla se calentó a 20 ºC. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con diclorometano adicional (1 x 0,2 litros). Las soluciones de diclorometano combinadas se concentraron por destilación recogiendo 1 litro. Se añadió n–heptano (0,875 litros) y la mezcla se agitó durante 0,5 h. La solución se decantó y después se concentró por destilación de 610 a 650 mbar hasta alcanzar una temperatura de la solución de 63 ºC. La solución se enfrió a 0 ºC produciéndose la cristalización durante el enfriamiento. La mezcla se agitó durante 1 h, el producto se aisló por filtración, se lavó y se secó a <30 ºC para dar el compuesto del título (60,62 g, 78,1 %).

Etapa 2c – Preparación alternativa de tropina–3–mesilato

Se enfriaron tropina (50 g) y diisopropiletilamina (48,05 g) en diclorometano (0,5 litros) a –10 ºC. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (44,7 g) en diclorometano (0,125 litros) en 0,75 h a <–5 ºC. Después de 0,5 h se añadió una solución de carbonato potásico (75 g) en agua (0,2 litros) y la mezcla se calentó a 20 ºC. Se separaron las fases y la solución de diclorometano se concentró por destilación a presión reducida a <20 ºC para dejar un residuo en el que el contenido de diclorometano era del 51 % en p/p. Se añadió heptano (0,05 litros) y la solución se enfrió a 0 ºC para cristalizar el compuesto del título. Se añadió más heptano (0,45 litros) y la mezcla se mantuvo con vacío (350 mbar) a 20–25 ºC hasta que el contenido de diclorometano del 8 % en p/p. La mezcla se enfrió a 0 ºC y se agitó durante 1 h. El producto se aisló por filtración, se lavó y se secó a <30 ºC para dar el compuesto del título (68,5 g, 88,1 %).

Etapa 3a – Preparación de tropina–3–xantato

Se añadieron tropina–3–mesilato (243,6 g, 1,11 mol) y etilxantato de sodio (245,1 g, 1,70 mol) a tolueno agitado (1,25 litros) a 36 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se volvió a calentar a 35–37 ºC (desde 30 ºC) y se mantuvo a esta temperatura durante la noche (–18 h). Se quitó el baño de aceite y se añadió agua (500 ml). Después de agitar 2 h la mezcla se filtró y se separaron las fases. La fase de tolueno se lavó con agua desionizada (1 x 500 ml, 1 x 300 ml). Se encontró que el rendimiento era 192,36 g, 70,6 %, basado en la solución al 14,42 % en p/p, por análisis de CL frente a un patrón de referencia. La solución se conservó a 4 ºC antes de usarla en la etapa 4a.

Etapa 3b – Preparación alternativa de tropina–3–xantato

Se añadieron tropina–3–mesilato (25 g, 0,114 mol) y etilxantato de sodio (19,7 g, 0,137 mol) a tolueno agitado (0,075 litros) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla agitada se mantuvo a 30 ºC durante 6 h. Se añadió agua (0,05 litros) y después de 15 min de agitación se separaron las fases. La fase de tolueno que contenía el compuesto del título, se usó directamente en la preparación de la tropina–3–tiol como en la etapa 4a.

Etapa 4a – Preparación de tropina–3–tiol

Se mezclaron la solución de xantato en tolueno (Etapa 3a) y una solución de hidróxido sódico (94,88 g, 2,37 mol) en etanol (950 ml) y se calentaron a 32–33 ºC en 30 min. Se tomaron muestras periódicamente para el análisis por CL y CL/EM; después de 4 h se encontró que la reacción se había completado (con respecto a la desaparición del xantato). La mezcla se enfrió a 25 ºC y el pH inicial de > 12,8 se ajustó a < 1 por adición de HCl 2 M; la adición a lo largo de 1 h era ligeramente exotérmica (de 24 a 28 ºC). Las fases se separaron y la fase acuosa (2,87 litros, 2,83 kg) se sometió a destilación a presión reducida (evaporador rotatorio Buchi); se separaron 1,4 litros usando una bomba Edwards y una temperatura del baño de 35–37 ºC. La solución residual del compuesto del título se conservó a 4 ºC antes de usarla en la etapa 5a.

Etapa 4b – Preparación alternativa de tropina–3–tiol

La solución de xantato en tolueno (Etapa 3b), hidróxido de sodio (11,17 g, 0,279 mol) y etanol (0,05 litros) se calentó a 30 ºC durante 6 h. La mezcla se enfrió a 25 ºC y el pH se ajustó a < 1,5 por adición de HCl 4M (se necesitaron 0,095 litros). Se separaron las fases y la fase acuosa se sometió a destilación a presión reducida para dejar un volumen de ~0,09 litros. La solución residual del compuesto del título se conservó a 4 ºC antes de usarla en la etapa 5d.

Etapa 5a – Preparación de 14–(exo–8–metil–8–azabiciclo[3.2.1]oct–3–ilsulfanil)–acetato de mutilina bruto

Se mezclaron la solución acuosa del tiol (etapa 4a), la solución en diclorometano del mesilato (etapa 1a) y cloruro de tetra–n–butilamonio (10,59 g, 38,1 mmol) en atmósfera de nitrógeno (la temperatura después de la mezcla era 15 ºC). El pH se ajustó a 13,05 por adición de 980 ml de una solución de hidróxido sódico (preparada a partir de 140 g en 1,75 litros de agua); durante el tiempo de adición de 1 h la temperatura se mantuvo a 15 ºC. La mezcla se agitó de 12 a 15 ºC y después de 40 min, 1 h y 2 h se añadieron porciones adicionales de solución de hidróxido sódico para ajustar el pH de –12,7 a 13,05. El análisis por CL después de 2 h mostró el mesilato residual al 0,6 % (PAR). La mezcla se agitó durante 1,58 h adicionales, se separaron las fases y se añadió agua (2 litros) a la solución de diclorometano (el pH de la fase acuosa resultante era 11,75). El pH se ajustó a 6,29 por adición de HCl 1 M (490 ml). Se separaron las fases y la solución de diclorometano se lavó por agitación (15 min) con 2 litros de solución saturada de bicarbonato sódico (preparada a partir de 200 g en 2 litros de agua desionizada). Después de la separación, la solución de diclorometano (2,88 kg) se concentró usando un evaporador rotatorio Buchi (temperatura del baño 34 ºC – 36 ºC) para dejar un residuo de espuma amarilla de 307,26 g.

Etapa 5b – Preparación alternativa de 14–(exo–8–metil–8–azabiciclo[3.2.1]oct–3–ilsulfanil)–acetato de mutilina bruto

Se mezclaron pleuromutilina–22–mesilato (11 g, 24,09 mmol) y n–Bu_4NHSO_4 (360,3 mg, 1,3 mmol) en MIBK (130 ml) y tropina–3–tiol en HCl (al 6,3 % en p/p, 73,9 g, –4,65 g de tropina–3–tiol, 29,58 mmol) a 20–22 ºC en atmósfera de nitrógeno. Se ajustó el pH (~1) de la mezcla agitada a 12,8 por adición de solución de NaOH 2 M (37 ml) en aproximadamente 20 min. El pH se volvió a ajustar 1 h después, de 12,4 a 12,8 por adición de NaOH 2 M (1 ml), la reacción se siguió por cromatografía hasta completarse. La fase acuosa se separó y se descartó. Se añadió agua (60 ml) y el pH se ajustó de 7,3 a 7,5 (desde 11,4) por adición de HCl 2 M (9,5 ml). Se separó la fase acuosa y se descartó. Se añadió agua (60 ml) y el pH se ajustó a 1,25 por adición de HCl 2 M (13 ml). Después de la separación, el pH de la fase acuosa inferior se ajustó a 7,25 usando 12 ml de NaOH 2 M, y en este punto la mezcla se volvió turbia y al sembrarla se produjo la cristalización. Después de 20 min de agitación, se añadió NaOH 2 M adicional para ajustar el pH de 9,5 a 10, para hacer precipitar el resto del producto. Después de 30 min de agitación, el producto se aisló por filtración, se lavó con agua (25 ml) y se secó (10,8 g, 86,6 % en peso).

Etapa 5c – Preparación alternativa de 14–(exo–8–metil–8–azabiciclo[3.2.1]oct–3–ilsulfanil)–acetato de mutilina bruto

Se disolvieron pleuromutilina–22–mesilato (40 g) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (1,4 g) en isobutil metil cetona (200 ml) a 20–25 ºC. Se añadió tropina–3–tiol (sal de clorhidrato) (20,36 g, 100 %) en forma de una solución acuosa. Se ajustó el pH a 13 – 13,5 usando solución de hidróxido sódico 4 M (~100 ml) y la mezcla se agitó hasta completarse la reacción. La fase acuosa se descartó y se añadió agua (100 ml). El pH se ajustó a 8,3 ± 0,2 por adición de solución de ácido clorhídrico 4 M (~11 ml). La fase acuosa se descartó, se añadió agua adicional (200 ml) y el pH se ajustó a <4 por adición de solución de ácido clorhídrico 4 M (~ 25 ml). La fase de MIBK se descartó y el pH de la fase acuosa se ajustó a 7,5 por adición de hidróxido sódico 4 M. Se añadió una semilla de 14–(exo–8–metil–8–azabiciclo[3.2.1]oct–3–ilsulfanil)–acetato de mutilina (40 mg) y la mezcla se agitó hasta que se produjo la cristalización (normalmente <30 min). Se añadió solución de hidróxido sódico 4 M adicional (se usó un total de 26 ml para ambos ajustes) en 1 h. La suspensión se agitó durante 1 h, se aisló el producto, se lavó con agua (80 ml) y se secó a vacío (50 ºC) para dar 44,83 g de 14–(exo–8–metil–8–azabiciclo[3.2.1]oct–3–ilsulfanil)–acetato de mutilina (ensayo del 92,9 %, rendimiento a partir de pleuromutilina–22–mesilato del 92,0 %).

Etapa 5d – Preparación alternativa de 14–(exo–8–metil–8–azabiciclo[3.2.1]oct–3–ilsulfanil)–acetato de mutilina bruto

Se disolvieron pleuromutilina–22–mesilato (50 g) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (1,75 g) en isobutil metil cetona (250 ml) a 20–25 ºC. Se añadió tropina–3–tiol (sal de clorhidrato) (28,65 g, 100 %), preparada como en la etapa 4b, en forma de una solución acuosa. El pH se ajustó a 13 – 13,5 usando solución de hidróxido de sodio 5 M (~95 ml) y la mezcla se agitó hasta completarse la reacción. El pH se ajustó a 8,3 ± 0,2 por adición de solución de ácido clorhídrico 5,5 M (~24 ml). La fase acuosa se descartó, se añadió agua adicional (200 ml) y el pH se ajustó a <4 por adición de solución de ácido clorhídrico 5,5 M (~25 ml). La fase de MIBK se descartó y el pH de la fase acuosa se ajustó a 7,5 por adición de hidróxido de sodio 5 M (~6,5 ml). Se añadió una semilla de 14–(exo–8–metil–

8–azabiciclo[3.2.1]oct–3–ilsulfanil)–acetato de mutilina (50 mg) y la mezcla se agitó hasta que se produjo la cristalización (normalmente <30 min). Se añadió solución de hidróxido de sodio 5 M adicional (~12,5 ml) en 1 h. La suspensión se agitó durante 1 h, se aisló el producto, se lavó con agua (100 ml) y se secó a vacío (40–50 ºC) para dar el compuesto del título con un rendimiento del 90–95 % basado en el ensayo.

Etapa 6a – Purificación de 14–(exo–8–metil–8–azabiciclo[3.2.1]oct–3–ilsulfanil)–acetato de mutilina

El producto bruto de la etapa 5a (626,54 g) se suspendió en una mezcla agitada de acetato de etilo (2,5 litros) y agua desionizada y filtrada (2 litros). El pH se ajustó de 8,35 a 1,05 por adición de ácido clorhídrico 2 M (430 ml) y después de agitar durante aproximadamente 15 min se separaron las fases. La fase acuosa ácida se lavó con acetato de etilo adicional (650 ml). Después de la separación, la fase acuosa se agitó con diclorometano (1,5 litros) y solución de bicarbonato de sodio (200 g en 2 litros de agua desionizada) durante 15 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano adicional (1 litro). Los extractos de diclorometano combinados se concentraron usando un evaporador rotatorio Buchi (temperatura del baño 40 ºC y bomba Edwards) para dejar un residuo de 266,33 g. Este se disolvió en 2–propanol (900 ml) por calentamiento a 60 ºC y la solución se filtró. El filtrado se calentó a reflujo y se añadió agua desionizada (1,23 litros) para dar una solución ligeramente turbia a 60 ºC. Al volver a calentar a 62 ºC, esta se volvió transparente; la solución se dejó enfriar durante la noche a temperatura ambiente para dar el producto cristalino. Se añadió lentamente agua desionizada filtrada adicional (200 ml) a la mezcla, que después se enfrió a 5 ºC y se agitó durante 1,25 h. El producto se separó por filtración, se lavó con una mezcla enfriada de agua/2–propanol 3:2 (250 ml) y se secó en un desecador con alto vacío durante 64 h, para dar el compuesto del título, 201,5 g (66,5 % a partir de pleuromutilina).

Etapa 6b – Purificación alternativa of 14–(exo–8–metil–8–azabiciclo[3.2.1]oct–3–ilsulfanil)–acetato de mutilina

El 14–(exo–8–metil–8–azabiciclo[3.2.1]oct–3–ilsulfanil)–acetato de mutilina (10,5 g), preparado como en la etapa 5b, c o d, se calentó a 80 ºC en acetato de isopropilo (41 ml) (se obtiene una solución a 55–60 ºC) para dar una solución turbia. La solución se filtró (se recogieron ~0,78 g de sólidos) y se dejó enfriar a 50 ºC. Después la solución se sembró y se enfrió a 47–48 ºC. La solución se volvió turbia y se produjo la cristalización. La solución se enfrió a 0 ºC y la temperatura se mantuvo durante 2 h. El producto se filtró, se lavó con (1) acetato de isopropilo enfriado (5 ml), (2) acetato de isopropilo/heptano (10 ml) y (3) heptano (10 ml) y se secó (6,72 g, 64 %).

Etapa 6c – Purificación alternativa de 14–(exo–8–metil–8–azabiciclo[3.2.1]oct–3–ilsulfanil)–acetato de mutilina

El 14–(exo–8–metil–8–azabiciclo[3.2.1]oct–3–ilsulfanil)–acetato de mutilina (96,2 g), preparado como en la etapa 5b, c o d, se calentó a 65–70 ºC en propan–2–ol (335 ml) hasta obtener una solución. La solución se filtró y se enfrió a 35–38 ºC. Después la solución se sembró y se agitó a 35–38 ºC durante 30 min para dejar que se produjera la cristalización. La solución se enfrió de –5 a –10 ºC en 3 h. El compuesto del título se aisló por filtración, se lavó sucesivamente con heptano/propan–2–ol (2:1) y heptano y se secó a vacío a 35–40 ºC para dar 72 g, 75 %.

PREPARACIÓN DEL POLIMORFO

PROCEDIMIENTO A

El 14–(exo–8–metil–8–azabiciclo[3.2.1]oct–3–ilsulfanil)–acetato de mutilina (4,0g), que se puede preparar de acuerdo con la Etapa 6c, se disolvió en isopropanol (13 ml) a 65 ℃. La solución se filtró en un reactor precalentado a 70 ℃ y se diluyó con isopropanol (1 ml). La temperatura se ajustó a 50 ℃, la solución se trató con ultrasonido durante 3 minutos y la mezcla se enfrió a 0 ℃ durante 3,5 horas. La suspensión se filtró, se lavó con una mezcla 1:1 de heptano y el isopropanol, después heptano y se secó a 20 ℃ para dar el polimorfo.

El ultrasonido se generó usando un disruptor celular Microson, modelo XL2005 (Heat Systems Inc, USA).

PROCEDIMIENTO B

El 14–(exo–8–metil–8–azabiciclo[3.2.1]oct–3–ilsulfanil)–acetato de mutilina (150 g), que se puede preparar de acuerdo con la Etapa 6c, se disolvió en isopropanol (525 ml) a 65 ℃. La solución se filtró y se enfrió a 49 ℃. Se añadió el material de siembra del polimorfo (0,4g) a 49 ℃ y la mezcla se enfrió a 0 ℃ en 3 horas. La suspensión se filtró, se lavó con 1:1 isopropanol–heptano y después heptano y se secó a 50 ℃ para dar el Polimorfo.

DATOS DE CARACTERIZACIÓN PARA EL POLIMORFO

1. Difracción de polvo de rayos X (XRPD) (XRPD)

El análisis de difracción de polvo de rayos X (XRPD) del producto se muestra en la Figura 1 y se llevó a cabo en un difractómetro de polvo PANalytical X'Pert Pro, modelo PW3040/60, número de serie DY1379 usando un detector

X'Celerator. Las condiciones de adquisición fueron: radiación: Cu Kα, tensión de generador: 40 kV, corriente de generador: 45 mA, ángulo de inicio: 2,0 °2θ ángulo final: 40,0 °2θ, tamaño de la etapa: 0,0167 °2θ, tiempo por etapa: 305 segundos. La muestra se preparó usando una técnica de relleno. Los ángulos de XRPD característicos y espacios d se registran en la Tabla 1.

Tabla 1

Pos. [–2Th.]	Espacio d [†]
7,9	11,1
8,8	10,0
9,6	9,2
10,8	8,2
11,0	8,0
11,6	7,6
12,2	7,2
12,5	7,1
13,2	6,7
13,9	6,4
14,8	6,0
15,7	5,6
15,9	5,6
16,3	5,4
17,0	5,2
17,6	5,0
18,0	4,9
18,8	4,7
19,1	4,6
19,6	4,5
20,3	4,4
20,5	4,3
20,7	4,3
21,5	4,1
22,0	4,0
22,5	3,9
23,3	3,8
23,6	3,8
24,5	3,6
25,3	3,5
25,7	3,5
26,5	3,4
26,8	3,3
27,1	3,3
27,6	3,2
27,9	3,2
28,8	3,1
29,2	3,1
29,4	3,0

(cont.)

29,7	3,0
30,2	3,0
31,0	2,9
31,6	2,8
31,9	2,8
32,3	2,8
32,8	2,7
33,3	2,7
33,8	2,7
34,3	2,6
34,9	2,6

2. Datos térmicos

(a) Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

El termograma de DSC del producto (Figura 2) se obtuvo usando un calorímetro TA Instruments Q1000. La muestra se pesó en una celda de aluminio, se puso una tapa de celda en la parte superior y se dobló ligeramente hacia dentro sin cerrar la celda. El experimento se llevó a cavo usando una velocidad de calentamiento de 10 ºC min−1.

(b) Análisis termogravimétrico (TGA)

El TGA del producto (Figura 3) se obtuvo usando un equilibrio del TA Instruments Q500 y una velocidad de calentamiento de 10 ºC min−1. Se observó pérdida de agua en forma de una disminución del 0,6 % en peso de la muestra en un intervalo de 22,5 ºC a 231,4 ºC. La pérdida de peso subsiguiente está relacionada con la descomposición de la muestra.

3. Infrarrojo

El espectro infrarrojo del polimorfo se registró usando un espectrómetro Perkin Elmer Spectrum One FT–IR equipado con un accesorio Diamond universal ATR a una resolución de 2cm^{-1}. Los datos fueron digitalizados a intervalos de 1 cm^{-1}. El espectro obtenido es como se muestra en la Figura 4.

El Polimorfo de la presente invención puede tener una o más de las siguientes propiedades ventajosas tales como: biodisponibilidad, y / o propiedades físicas mejoradas, por ejemplo la solubilidad o propiedades de flujo, etc, sobre las formas conocidas del compuesto.

A través de la memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto indique lo contrario, la palabra "comprenden" y variaciones tales como "comprende" y "que comprende", se entenderá que implica la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros indicados pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

REIVINDICACIONES

1. Una forma polimórfica de 14–(exo–8–metil–8–azabiciclo[3.2.1]oct–3–ilsulfanil)–acetato de mutilina caracterizada por que proporciona:

(i) un patrón de XRPD que comprende picos, expresado en grados 2θ, a 7,9, 13,2, 16,3, 17,6 y 18,0; y/o

(ii) un termograma de DSC que comprende una reacción endotérmica con una temperatura de comienzo desde 142 °C hasta 145 °C: y/o

(iii) un termograma de TGA de acuerdo con la Figura 3; y/o

(iv) un espectro de infrarrojos medido por ATR que comprende picos a 3191, 2934, 1720, 1450, 1387, 1376, 1337, 1307, 1277, 1223, 1119, 1035, 982, 957, 943, 911, 867, 845, 786 y 762 cm^{-1}.

2. Un polimorfo de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado por que proporciona un patrón de XRPD que comprende picos sustancialmente como se establece en la Tabla 1

Pos. [–2Th.]	Espacio d [†]
7,9	11,1
8,8	10,0
9,6	9,2
10,8	8,2
11,0	8,0
11,6	7,6
12,2	7,2
12,5	7,1
13,2	6,7
13,9	6,4
14,8	6,0
15,7	5,6
15,9	5,6
16,3	5,4
17,0	5,2
17,6	5,0
18,0	4,9
18,8	4,7
19,1	4,6
19,6	4,5
20,3	4,4
20,5	4,3
20,7	4,3
21,5	4,1
22,0	4,0
22,5	3,9
23,3	3,8
23,6	3,8
24,5	3,6
25,3	3,5
25,7	3,5
26,5	3,4
26,8	3,3

(cont.)

27,1	3,3
27,6	3,2
27,9	3,2
28,8	3,1
29,2	3,1
29,4	3,0
29,7	3,0
30,2	3,0
31,0	2,9
31,6	2,8
31,9	2,8
32,3	2,8
32,8	2,7
33,3	2,7
33,8	2,7
34,3	2,6
34,9	2,6

3. Un polimorfo de acuerdo con la reivindicación 1 ó la reivindicación 2 caracterizado por que proporciona un patrón de XRPD de acuerdo con la Figura 1.

4. Un polimorfo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado por que proporciona un termograma de DSC de acuerdo con la Figura 2.

5. Un polimorfo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado por que proporciona un espectro de infrarrojos medido por ATR de acuerdo con la Figura 4.

6. Un procedimiento para preparar un polimorfo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende la cristalización de isopropanol.

7. Un procedimiento para preparar un polimorfo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende sonicación en isopropanol.

8. Una composición farmacéutica que comprende un polimorfo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 junto con un excipiente, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptables.

9. Un polimorfo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para usar en terapia.

10. Un polimorfo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para usar en terapia antimicrobiana.

11. El uso de un polimorfo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la preparación de un medicamento para usar en el tratamiento de infecciones microbianas.

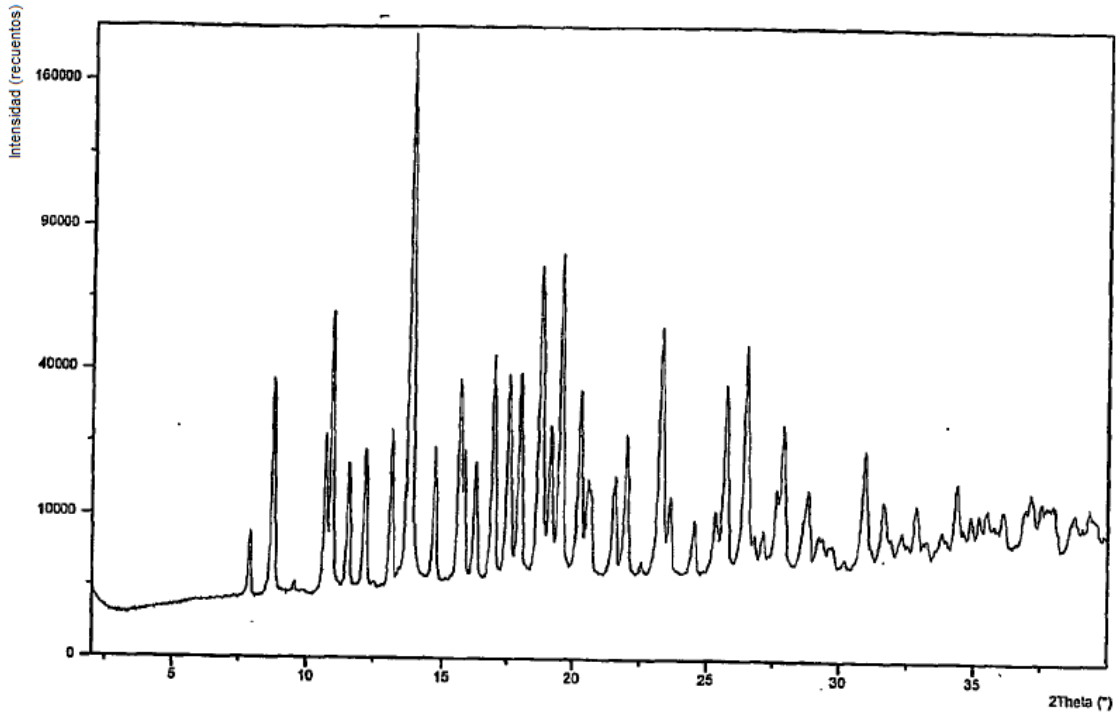


FIGURA 1

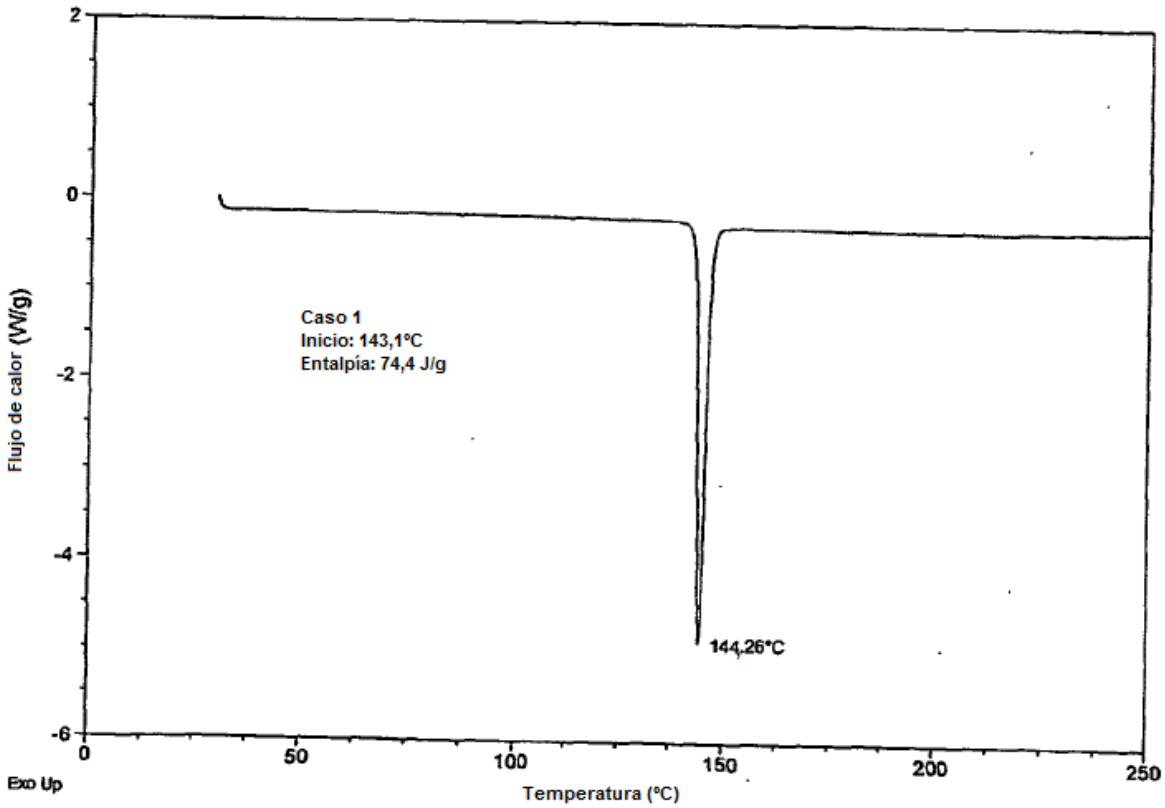


FIGURA 2

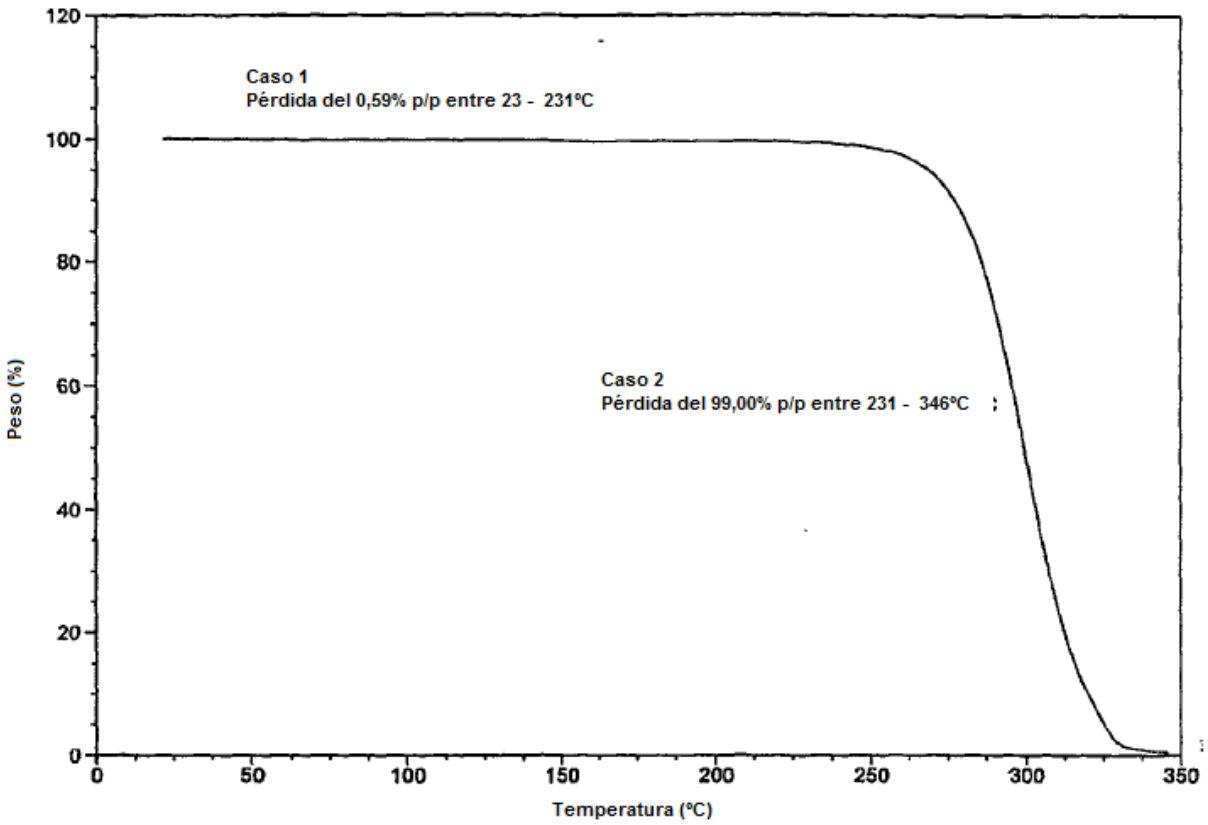


FIGURA 3

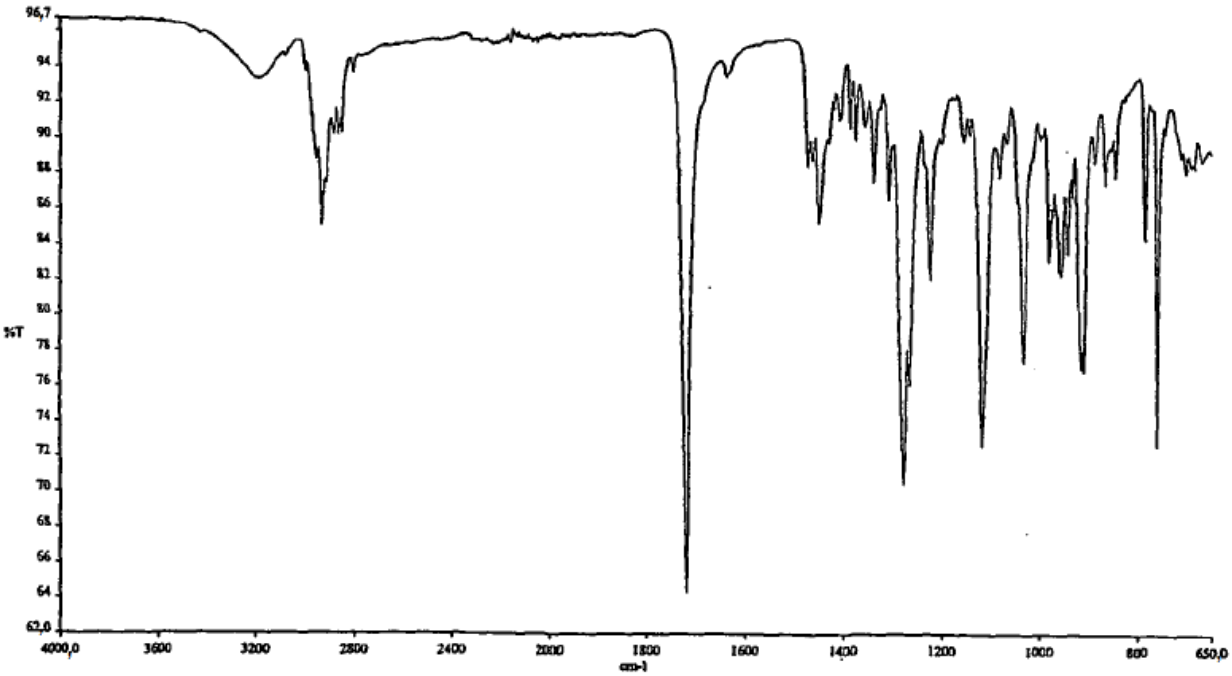


FIGURA 4