РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2 320 655** (13) **C2**

(51) МПК
C07D 403/06 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2006101689/04, 12.07.2004**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
12.07.2004

(30) Конвенционный приоритет:
23.07.2003 (пп.1-11) GB 0317229.3

(43) Дата публикации заявки: **27.06.2006**

(45) Опубликовано: **27.03.2008 Бюл. № 9**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 0032589 A1, 08.06.2000. WO 9606842 A1, 07.03.1996. WO 0250063 A1, 27.06.2002. US 5348968 A, 20.09.1994. RU 2124012 C1, 27.12.1997.**

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу:
20.01.2006

(86) Заявка PCT:
IB 2004/002322 (12.07.2004)

(87) Публикация PCT:
WO 2005/007649 (27.01.2005)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517

(72) Автор(ы):
ФАРЛОНГ Патрик Джозеф (IE),
КЕЛЛИ Корнелиус Джозеф (IE),
ОГИЛВИ Рональд Джеймс (GB),
РАЙАН Винсент (IE)

(73) Патентообладатель(и):
ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

RU 2320655 C2

(54) УЛУЧШЕННЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ α-ПОЛИМОРФНОГО БРОМГИДРАТА ЭЛЕТРИПТАНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения α-полиморфного бромгидрата элетриптана, включающему стадии (a) обработки раствора элетриптана в 2-бутаноне бромистоводородной кислотой и (b) отгонки азеотропной смеси 2-бутанона/воды до завершения образования безводного α-полиморфного бромгидрата элетриптана, а также к способу получения кристаллической α-полиморфной формы бромгидрата элетриптана, включающему (a) обработку раствора исходного вещества бромгидрата элетриптана в смеси 2-бутанона и воды и (b) отгонку азеотропной смеси 2-бутанона/воды до завершения образования безводного α-полиморфного бромгидрата элетриптана. Настоящее изобретение направлено на уменьшение трудоемкости способа получения α-полиморфа бромгидрата элетриптана, обеспечивающего высокий выход получения α-полиморфа бромгидрата элетриптана. Получаемый заявленными способами продукт является исключительно безводным α-полиморфом бромгидрата элетриптана с высоким выходом, т.е. получение других полиморфных форм или сольватов бромгидрата элетриптана при осуществлении заявленных способов не наблюдается. 2 н. и 9 з.п. ф-лы.

RU 2320655 C2

RUSSIAN FEDERATION

(19) **RU** (11) **2 320 655** (13) **C2**

(51) Int. Cl.
C07D 403/06 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2006101689/04, 12.07.2004**

(24) Effective date for property rights: **12.07.2004**

(30) Priority:
23.07.2003 (cl.1-11) GB 0317229.3

(43) Application published: **27.06.2006**

(45) Date of publication: **27.03.2008 Bull. 9**

(85) Commencement of national phase: **20.01.2006**

(86) PCT application:
IB 2004/002322 (12.07.2004)

(87) PCT publication:
WO 2005/007649 (27.01.2005)

Mail address:
129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517

(72) Inventor(s):
FARLONG Patrik Dzhozef (IE),
KELLI Kornelius Dzhozef (IE),
OGILVI Ronal'd Dzhejms (GB),
RAJAN Vinsent (IE)

(73) Proprietor(s):
PFAJZER INK. (US)

(54) IMPROVED METHOD FOR PREPARING ALPHA-POLYMORPHOUS ELETRIPTANE BROMOHYDRATE

(57) Abstract:

FIELD: chemical technology.

SUBSTANCE: invention relates to a method for synthesis of α-polymorphous eletriptane bromohydrate that involves the following steps: (a) treatment of eletriptane solution in 2-butanone with hydrobromic acid and (b) distillation of azeotropic mixture 2-butanone/water up to termination of formation of anhydrous α-polymorphous eletriptane bromohydrate. Also, invention relates to a method for preparing crystalline α-polymorphous form of eletriptane bromohydrate involving the following steps: (a) treatment of the parent eletriptane bromohydrate substance solution in mixture of 2-butanone and water, and (b) distillation of azeotropic mixture 2-butanone/water up to termination of formation of anhydrous α-polymorphous eletriptane bromohydrate. Product synthesized by claimed methods represents exclusively anhydrous eletriptane bromohydrate and prepared with the high yield, i. e. formation of other polymorphous forms or eletriptane bromohydrate solvates in realization of claimed methods do not occur. Invention provides decreasing working ability of the method in synthesis of α-polymorphous eletriptane bromohydrate provides high yield of α-polymorphous eletriptane bromohydrate.

EFFECT: improved method of synthesis.

11 cl, 9 ex

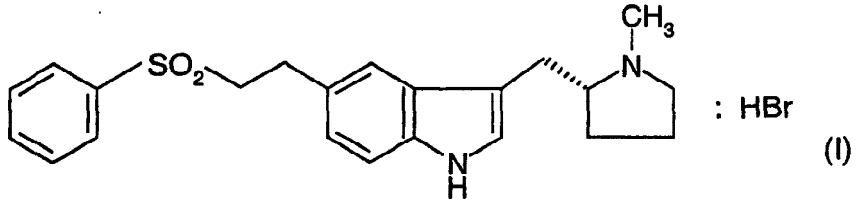
RU 2320655 C2

RU 2320655 C2

Настоящее изобретение относится к улучшенному способу получения α-полиморфной кристаллической формы бромгидрата элетриптана.

Элетриптан, 3-{[1-метилпирролидин-2(R)-ил]метил}-5-(2-фенилсульфонилэтил)-1H-индол и способ его получения описаны в US-B-5607951. Дополнительные способы получения элетриптана описаны в EP-B-1088817 и WO-A-02/50063.

Бромгидрат элетриптана имеет структуру формулы (I) ниже.



(I)

WO-A-96/06842 описывает бромгидрат элетриптана, две из его кристаллических форм и способы их получения. Одна из кристаллических форм, описанная в настоящем описании, обозначенная как α-форма, в настоящее время имеется на рынке для лечения мигрени под названием Relpax™.

WO-A-00/32589 описывает кристаллический моногидрат бромгидрата элетриптана и способы его получения.

Два способа для превращения свободного основания элетриптана в α-полиморф бромгидрата элетриптана описаны в WO-A-96/06842. В соответствии с первым способом раствор элетриптана в ацетоне обрабатывали водным раствором бромистого водорода и полученное масло кристаллизовали из 2-пропанола. В соответствии со вторым способом раствор элетриптана в ацетоне обрабатывали водным раствором бромистого водорода и реакционную смесь суспендировали, нагревали с обратным холодильником, охлаждали и суспендировали второй раз.

В широких масштабах выход бромгидрата элетриптана с использованием таких способов предшествующей области техники находится в области 73%.

Необходимо принимать во внимание, что в получении достаточных количеств бромгидрата элетриптана для удовлетворения общего рынка Relpax™ увеличение выхода, особенно на последней стадии промышленного способа, является чрезвычайно важным для уменьшения стоимости лекарственного продукта и, следовательно, является промышленно важным. Любой успешный способ должен также быть трудоемким в смысле надежного получения однородного продукта, содержащего такую же кристаллическую форму, свободную от других кристаллических форм и сольватов.

В настоящее время было неожиданно обнаружено, что надежный способ с высоким выходом получения α-полиморфа бромгидрата элетриптана обеспечивается (a) обработкой раствора элетриптана 2-бутаноном с бромистоводородной кислотой и (b) отгонкой азеотропной смеси 2-бутанон/вода, пока не завершится образование безводного α-полиморфного бромгидрата элетриптана.

Выход, получаемый при использовании этого способа в крупномасштабном производстве, составляет от 93 до 96%. Получаемый продукт является исключительно α-полиморфом бромгидрата элетриптана; не наблюдали других полиморфных форм или сольватов. Предпочтительно получаемый продукт имеет желаемое белое окрашивание.

Считают, что продукт стадии (a) является гидратом, вероятно, моногидратом, описанным в WO-A-00/32589. Этот гидрат затем превращается на стадии (b) с образованием желаемого продукта.

Исходное вещество элетриптана является предпочтительно сухим (менее чем 0,3% воды по анализу Карла Фишера) и свободным от загрязнения частицами (раствор в 2-бутаноне может быть отфильтрован, если необходимо). Бромистоводородная кислота является предпочтительно 48% водным раствором и преимущественно добавляется в реакционный сосуд в виде раствора в 2-бутаноне в течение, по меньшей мере, часа и при комнатной температуре. При таком добавлении pH реакционной смеси не падает ниже 5 и

образуется более чистая реакционная смесь с более высоким выходом. Применение от 0,95 до 1,05 молярных эквивалентов бромистоводородной кислоты является предпочтительным, применение 0,98 молярных эквивалентов является оптимальным. Всего около 21 литра 2-бутанона на килограмм исходного вещества элетриптана должно предпочтительно расходоваться. После добавления бромистоводородной кислоты реакционную смесь перемешивают предпочтительно в течение, по меньшей мере, 3 часов.

Во время азеотропной перегонки практически вся вода должна быть удалена из реакционной смеси. Остаточное содержание воды менее чем 0,5% мас./мас. является предпочтительным. Когда около 21 литра 2-бутанона на килограмм исходного вещества элетриптана расходуется в сочетании с 0,98 эквивалентами 48% бромистоводородной кислоты, окончательный объем около 11 литров на килограмм элетриптана является идеальным.

Продукт легко выделяют фильтрацией. Обычно реакционной смеси давали медленно остыть до комнатной температуры, необязательно гранулировали, фильтровали, далее промывали 2-бутаноном и сушили.

α-Полиморфный бромгидрат элетриптана, полученный вышеуказанным способом, необязательно подвергать последующей стадии, известной как стадия прокаливания полиморфа, которая увеличивает его устойчивость к последующему гидрированию. Следовательно, в соответствии с необязательной стадией (c) продукт со стадии (b) суспендировали при орошении толуолом и часть толуола удаляли дистилляцией. Предпочтительно удаляли, по меньшей мере, 12% толуола; наиболее предпочтительно удаляли около 16,5%. Стадию (c) можно повторить, если нужно.

Исходный объем 15 литров толуола на килограмм бромгидрата элетриптана является предпочтительным. Для оптимальных результатов перегонка толуола должна повторяться дважды, и необходимо поддерживать нагревание реакционной смеси при субтемпературе флегмы в течение минимум двух часов между перегонками. Субтемпература флегмы около 106°C является идеальной. Конечный продукт обычно выделяют фильтрацией. Обычно реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гранулировали, фильтровали, промывали дополнительным количеством толуола и сушили.

Стадию (c) преимущественно проводили в атмосфере азота для предотвращения обесцвечивания продукта.

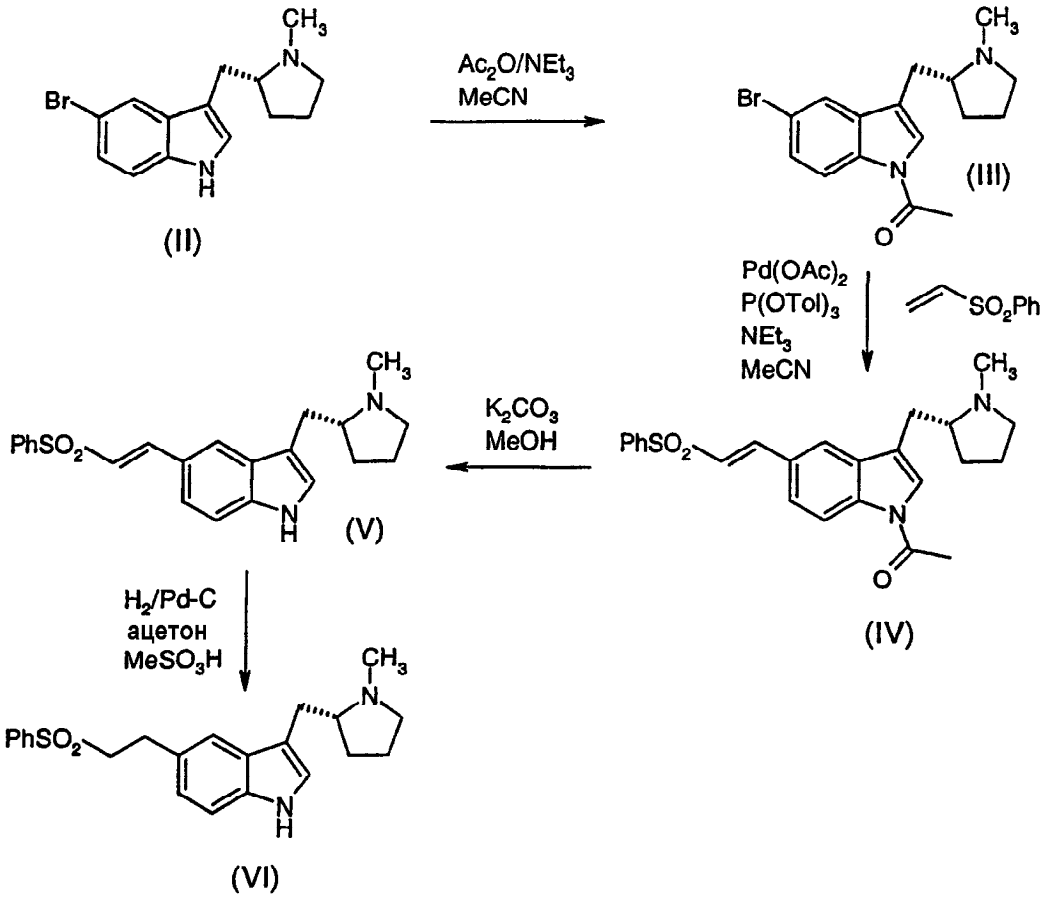
Следующий вариант воплощения изобретения обеспечивает способ образования стабильного α-полиморфного бромгидрата элетриптана из любой другой полиморфной и/или сольватированной/гидратированной формы бромгидрата элетриптана или из смеси различных полиморфных и/или сольватированных/гидратированных форм (включая смесь, содержащую α-полимерную форму как таковую).

Этот процесс превращения включает стадии (a) кристаллизации раствора исходного вещества бромгидрата элетриптана в смеси 2-бутанона и воды и (b) отгонки азеотропа 2-бутанона/воды до завершения образования безводного α-полиморфного бромгидрата элетриптана. Необязательная стадия прокаливания (c), как описано выше, также может быть проведена.

Этот способ является особенно преимущественным, так как ранее только осуществимый крупномасштабный способ превращения смешанных полиморфных и/или сольватированных/гидратированных форм бромгидрата элетриптана в чистый α-полиморф бромгидрата элетриптана в качестве предварительной стадии включал разрушение соли до свободного основания.

Элетриптан предпочтительно получают в соответствии со схемой 1 ниже.

Схема 1



Соединение (II) ((R)-5-бром-3-(N-метилпирролидин-2-илметил)-1H-индол) может быть получено способами, описанными в US-B-5607951 или EP-B-1088817.

Соединение (III) ((R)-1-ацетил-5-бром-3-(N-метилпирролидин-2-илметил)-1H-индол) может быть получено обработкой раствора соединения (II) в ацетонитриле ангидридом уксусной кислоты и триэтиламином. Реакцию предпочтительно проводят при нагревании с обратным холодильником.

Соединение (IV) ((R)-1-ацетил-5-(2-фенилсульфонилэтенил)-3-(N-метилпирролидин-2-илметил)-1H-индол) может быть получено обработкой раствора соединения (III) в ацетонитриле триэтиламином, три-о-толилфосфином, ацетатом палладия и фенилвинилсульфоном. Реакцию предпочтительно проводят при нагревании с обратным холодильником.

Соединение (II) может быть легко преобразовано в соединение (IV) без выделения соединения (III).

Соединение (V) ((R)-5-(2-фенилсульфонилэтенил)-3-(N-метилпирролидин-2-илметил)-1H-индол) может быть получено обработкой раствора соединения (IV) в метаноле карбонатом калия. Реакцию предпочтительно проводят при комнатной температуре. Подобный способ, описанный в предшествующей области техники (см. пример 58 US-B-5607951), использует перекристаллизацию для очистки и выделения соединения (V). Перекристаллизация является самым эффективным средством очистки, особенно из смеси ацетонитрила и воды или смеси ацетона и воды, но выход полученного продукта ниже оптимального. Неожиданно было обнаружено, что колоночная хроматография является более эффективным способом очистки сырого соединения (V), даже в большом многокилограммовом объеме, и значительно больший выход продукта может быть достигнут этим способом.

Когда используется хроматография для очистки соединения (V), метанольный раствор, получающийся в реакции, фильтровали и нейтрализовали водной кислотой, предпочтительно фосфорной кислотой. Затем смесь загружали в колонку, упакованную с подходящей стационарной фазой (предпочтительно полимером стирола, таким как смола

CG-161, доступная от Tosoh Bioscience). Колонку элюировали смесью ацетона и водной кислоты (предпочтительно уксусной или фосфорной кислоты) и фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали. Ацетон добавляли к концентрированному раствору и pH доводили до от 10 до 11 с использованием подходящего основания, такого как карбонат калия, для того чтобы осадить продукт. Продукт собирали, промывали водой и сушили.

Соединение (VI) (элетриптан) может быть получено обработкой раствора соединения (V) в смеси ацетона и воды палладием на угле и метансульфоновой кислотой в атмосфере водорода. Катализатор, включающий 5% палладия на угле, является предпочтительным. Особенно преимущественным катализатором для использования в этом способе является PMC 2020C (поставляемый Precious Metals Corporation), требующий такую же низкую загрузку катализатора, как 7% палладия на угле.

Следующие примеры иллюстрируют определенные способы осуществления изобретения. Дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК) проводили с использованием прибора DSC-7 Perkin Elmer. Приблизительно 10 мг каждого образца тщательно отвешивали в 50-микролитровый алюминиевый лоток. Образцы нагревали при 20°C/минуту в диапазоне от 40°C до 220°C с продувкой газообразным азотом.

Пример 1

(a) (R)-5-Бром-3-(N-метилпирролидин-2-илметил)-1H-индол (256 кг), ацетонитрил (380 кг), триэтиламин (115 кг) и ангидрид уксусной кислоты (115 кг) загружали в сухой остеклованный сосуд. Реакционную смесь нагревали до образования обратного тока и поддерживали при такой температуре в течение 4,5 часов.

(b) Смесь ацетонитрила (375 кг), ацетата палладия (12,5 кг) и три-о-толилфосфина (60 кг) перемешивали в течение 1 часа. Добавляли фенилвинилсульфон (160 кг), триэтиламин (92 кг) и, наконец, раствор, полученный в части (a), и смесь нагревали до образования обратного тока в течение 7,5 часов. Реакционную смесь охлаждали и добавляли раствор 190 кг концентрированной соляной кислоты в 1200 кг воды в течение 4 часов. Полученную смесь фильтровали для удаления отработанного катализатора и добавляли еще 3000 кг воды и 300 кг 50% масс./масс. водного раствора гидроксида натрия к фильтрату для осаждения продукта. Полученную суспензию фильтровали и промывали водой (500 кг) для получения сырого (R)-1-ацетил-5-(2-фенилсульфонилэтенил)-3-(N-метилпирролидин-2-илметил)-1H-индола в виде темно-коричневого, влажного, кристаллического твердого вещества (535 кг влажного, эквивалентного 338 кг сухого). Такой сырой продукт добавляли к 530 кг ацетона и смесь нагревали до 60°C. При достижении этой температуры добавляли 814 кг воды в течение 2 часов, при этом одновременно охлаждая смесь обратно до температуры окружающей среды. Затем партию гранулировали в течение 2 часов и фильтровали для получения очищенного продукта (350 кг влажного, эквивалентные 280 кг сухого, 83%).

Пример 2

Метанол (660 кг) и (R)-1-ацетил-5-(2-фенилсульфонилэтенил)-3-(N-метилпирролидин-2-илметил)-1H-индол (77 кг сухого эквивалента перекристаллизованного продукта примера 1) загружали в сосуд и полученную смесь перемешивали в течение 5 минут. Добавляли карбонат калия (8,9 кг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь нагревали до 35°C и добавляли фолиевый углерод (11,6 кг) и воду (235 кг). Полученную смесь фильтровали и фильтрат разводили добавлением воды (1300 кг, добавленной в течение двух часов) и гранулировали в течение 2 часов при комнатной температуре. Фильтрация давала сырой (R)-5-(2-фенилсульфонилэтенил)-3-(N-метилпирролидин-2-илметил)-1H-индол (75 кг влажного, эквивалентные 60,5 кг сухого, 88%).

Пример 3

Смесь ацетонитрила (940 кг) и сырого (R)-5-(2-фенилсульфонилэтенил)-3-(N-метилпирролидин-2-илметил)-1H-индола (478 кг сухого эквивалента, продукт способа примера 2) нагревали до 55°C. Добавляли воду (720 кг) и смесь охлаждали до 20°C и

гранулировали в течение 2 часов при этой температуре. Чистый (R)-5-(2-фенилсульфонилэтенил)-3-(N-метилпирролидин-2-илметил)-1H-индол (482 кг влажного, эквивалентные 393 кг сухого, 82%) извлекали фильтрацией.

Пример 4

Ацетон (1140 кг) и (R)-5-(2-фенилсульфонилэтенил)-3-(N-метилпирролидин-2-илметил)-1H-индол (482 кг сухого эквивалента, перекристаллизованный продукт примера 3) загружали в сосуд и смесь нагревали до 55°C. Добавляли воду (1520 кг) и смесь охлаждали до 20°C и гранулировали в течение 2 часов. Перекристаллизованный (R)-5-(2-фенилсульфонилэтенил)-3-(N-метилпирролидин-2-илметил)-1H-индол (492 кг влажного, 343 кг сухого эквивалента, 87%) выделяли фильтрацией.

Пример 5

(R)-5-(2-фенилсульфонилэтенил)-3-(N-метилпирролидин-2-илметил)-1H-индол (200 кг сухого эквивалента) и ацетон (1186,5 кг) загружали в сухой, остеклованный сосуд. Добавляли деионизированную воду (300 кг), дополнительный ацетон (237 кг), метансульфоновую кислоту (55 кг) и суспензию палладия на угле (22,4 кг сухого эквивалента) в деионизированной воде (200 кг) и смесь гидрировали в атмосфере газообразного водорода. Реакционную взвесь фильтровали для удаления катализатора. Добавляли деионизированную воду (1300 кг) и 48% водный раствор гидроксида натрия (60 кг) для осаждения продукта, который выделяли фильтрацией и промывали смесью деионизированной воды (210 кг), ацетона (83 кг) и дополнительной деионизированной воды (710 кг) для получения 3-{[1-метилпирролидин-2(R)-ил]метил}-5-(2-фенилсульфонилэтил)-1H-индола (220 кг влажного, 157,65 кг сухого, 78,41%).

Пример 6

3-{[1-Метилпирролидин-2(R)-ил]метил}-5-(2-фенилсульфонилэтил)-1H-индол (15 кг) и 2-бутанон (204 кг) загружали в сухой остеклованный сосуд. Добавляли раствор 48% водной бромистоводородной кислоты (6,45 кг) в 2-бутаноне (63 кг) и полученную взвесь подвергали азеотропной перегонке до остаточного объема 150 литров. Реакционную смесь охлаждали до 17,5°C и продукт выделяли фильтрацией. Продукт промывали 2-бутаноном (16 кг) для получения α-полиморфной формы бромгидрата 3-{[1-метилпирролидин-2(R)-ил]метил}-5-(2-фенилсульфонилэтил)-1H-индола (18,2 кг влажного, 17,5 кг сухого), 96,3%).

ДКС: Наблюдали один основной эндотерм с максимумом пика в диапазоне 173°C-179°C, показательный для α-полиморфа (см. WO-A-96/06842).

Пример 7

α-Полиморфный бромгидрат 3-{[1-метилпирролидин-2(R)-ил]метил}-5-(2-фенилсульфонилэтил)-1H-индола (300 кг) и толуол (3892 кг) загружали в сухой остеклованный сосуд. Полученную взвесь нагревали с обратным холодильником и приблизительно 666 кг толуола удаляли перегонкой. Суспензию охлаждали до 100-105°C и затем еще 666 кг толуола удаляли перегонкой. Затем реакционную взвесь охлаждали до 22,5°C и продукт выделяли фильтрацией. Продукт промывали толуолом (908 кг) для получения α-полиморфного бромгидрата 3-{[1-метилпирролидин-2(R)-ил]метил}-5-(2-фенилсульфонилэтил)-1H-индола (289 кг сухой массы, 96,3%).

ДКС: Наблюдали один основной эндотерм с максимумом пика в диапазоне 173°C-179°C, показательный для α-полиморфа (см. WO-A-96/06842).

Пример 8

Бромгидрат 3-{[1-метилпирролидин-2(R)-ил]метил}-5-(2-фенилсульфонилэтил)-1H-индола (10 кг), 2-бутанон (63 кг) и деионизированную воду (0,65 кг) загружали в сухой остеклованный сосуд и нагревали до 67,5°C для образования раствора. Раствор затем охлаждали до 60°C и добавляли еще 2-бутанон (42 кг) для осаждения продукта. Полученную взвесь подвергали азеотропной перегонке до остаточного объема реакционной смеси 50 литров и затем охлаждали до 22,5°C. Продукт выделяли фильтрацией и промывали 2-бутаноном (10,5 кг) для получения α-полиморфного бромгидрата 3-{[1-метилпирролидин-2(R)-ил]метил}-5-(2-фенилсульфонилэтил)-1H-индола

(9,3 кг сухой массы, 93%).

ДКС: Наблюдали один основной эндотерм с максимумом пика в диапазоне 173°C-179°C, показательный для α-полиморфа (см. WO-A-96/06842).

Сравнительный пример

3-{[1-Метилпирролидин-2(R)-ил]метил}-5-(2-фенилсульфонилэтил)-1H-индол (274 кг) и ацетон (3419 кг) загружали в сухой остеклованный сосуд. Добавляли раствор 48% водной бромистоводородной кислоты (114,7 кг) в ацетоне (1383 кг) при температуре от 50 до 55°C в течение 1 часа и полученную суспензию перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до от 30 до 35°C и продукт выделяли фильтрацией. Продукт промывали ацетоном (861 кг) для получения α-полиморфной формы бромгидрата 3-{[1-метилпирролидин-2(R)-ил]метил}-5-(2-фенилсульфонилэтил)-1H-индола (242,4 кг сухого, 73,0%).

ДКС: Наблюдали один основной эндотерм с максимумом пика в диапазоне 173°C-179°C, показательный для α-полиморфа (см. WO-A-96/06842).

Формула изобретения

1. Способ получения α-полиморфного бромгидрата элетриптана, включающий стадии (a) обработки раствора элетриптана в 2-бутаноне бромистоводородной кислотой и (b) отгонки азеотропной смеси 2-бутанона/воды до завершения образования безводного α-полиморфного бромгидрата элетриптана.

2. Способ по п.1, где содержание воды в реакционной смеси уменьшено до менее чем 0,5 мас.% /мас. на стадии (b).

3. Способ по п.1 или 2, включающий дополнительную стадию суспендирования продукта стадии (b) в орошающем толуоле и удаления части толуола перегонкой.

4. Способ по п.3, где, по меньшей мере, 12% толуола удаляют.

5. Способ по любому из предшествующих пунктов, где исходное вещество элетриптана получают обработкой раствора (R)-5-(2-фенилсульфонилэтенил)-3-(N-метилпирролидин-2-илметил)-1H-индола в ацетоне палладием на угле и метансульфоновой кислотой в атмосфере водорода.

6. Способ по п.5, где (R)-5-(2-фенилсульфонилэтенил)-3-(N-метилпирролидин-2-илметил)-1H-индол получают обработкой раствора (R)-1-ацетил-5-(2-фенилсульфонилэтенил)-3-(N-метилпирролидин-2-илметил)-1H-индола в метаноле карбонатом калия.

7. Способ по п.6, где (R)-5-(2-фенилсульфонилэтенил)-3-(N-метилпирролидин-2-илметил)-1H-индола очищают колоночной хроматографией.

8. Способ по п.6 или 7, где (R)-1-ацетил-5-(2-фенилсульфонилэтенил)-3-(N-метилпирролидин-2-илметил)-1H-индол получают обработкой раствора (R)-1-ацетил-5-бром-3-(N-метилпирролидин-2-илметил)-1H-индола в ацетонитриле триэтиламином, три-о-толилфосфином, ацетатом палладия и фенилвинилсульфоном.

9. Способ по п.8, где (R)-1-ацетил-5-бром-3-(N-метилпирролидин-2-илметил)-1H-индол получают обработкой раствора (R)-5-бром-3-(N-метилпирролидин-2-илметил)-1H-индола в ацетонитриле ангидридом уксусной кислоты и триэтиламином.

10. Способ получения α-полиморфной формы бромгидрата элетриптана из сольватированной/гидратированной формы бромгидрата элетриптана, включающий (a) обработку раствора исходного вещества бромгидрата элетриптана в смеси 2-бутанона и воды и (b) отгонку азеотропной смеси 2-бутанона/воды до завершения образования безводного α-полиморфного бромгидрата элетриптана.

11. Способ по п.10, включающий дополнительную стадию суспендирования продукта стадии (b) в орошающем толуоле и удаления части толуола перегонкой.