



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 274 473**

(51) Int. Cl.:
C07D 403/06 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **04743983 .1**

(86) Fecha de presentación : **12.07.2004**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1660485**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **31.05.2006**

(54) Título: **Procedimiento mejorado para preparar hidrobromuro de eletriptan α -polimorfo.**

(30) Prioridad: **23.07.2003 GB 0317229**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2007

(73) Titular/es: **Pfizer, Inc.**
235 East 42nd Street
New York, New York 10017, US

(72) Inventor/es: **Furlong, Patrick Joseph;**
Kelly, Cornelius Joseph;
Ogilvie, Ronald James y
Ryan, Vincent

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

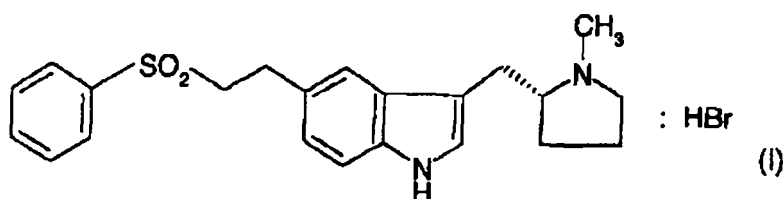
DESCRIPCIÓN

Procedimiento mejorado para preparar hidrobromuro de eletriptan α -polimorfo.

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de la forma cristalina α -polimorfa del hidrobromuro de eletriptan.

Eletriptan, 3-[[1-metilpirrolidin-2(R)-il]metil]-5-(2-fenilsulfoniletil)-1H-indol, y un procedimiento para su preparación, se describen en el documento de patente de los Estados Unidos US-B-5.607.951. Procedimientos adicionales para la preparación del eletriptan se describen en el documento de patente europea EP-B-1088817 y en el documento de patente internacional WO-A-02/50063.

El hidrobromuro de eletriptan tiene la estructura de la fórmula (I) mostrada a continuación:



El documento de patente internacional WO-A-96/06842 describe el hidrobromuro de eletriptan, dos de sus formas cristalinas y los procedimientos para la preparación de las mismas. Una de las formas cristalinas descritas allí, designada como la forma α , está comercializada actualmente para el tratamiento de la migraña con el nombre de Relpax™.

El documento de patente internacional WO-A-00/32589 describe un monohidrato cristalino de hidrobromuro de eletriptan y los procedimientos para su preparación.

Dos procedimientos para la conversión de la base libre de eletriptan al hidrobromuro de eletriptan α -polimorfo se describen en el documento de patente internacional WO-A-96/06842. Según el primer procedimiento, una solución de eletriptan en acetona se trata con una solución acuosa de ácido bromhídrico y el aceite obtenido se cristaliza con 2-propanol. Según el segundo procedimiento, una solución de eletriptan en acetona se trata con una solución acuosa de ácido bromhídrico y la mezcla de reacción se agita, calienta a reflujo, se enfría y agita una segunda vez.

En condiciones de preparación a gran escala, el rendimiento de hidrobromuro de eletriptan empleando estos procedimientos de la técnica anterior está en el orden del 73%.

Será apreciado que en la preparación de cantidades suficientes de hidrobromuro de eletriptan para satisfacer el mercado global de Relpax™, aumentos del rendimiento, particularmente en una etapa tardía del procedimiento comercial, son extremadamente significativos en reducir el coste del fármaco y son, por tanto, de gran importancia comercial. Cualquier procedimiento exitoso debe ser también robusto en el sentido de producir de forma confiable un producto homogéneo que contiene la misma forma cristalina, libre de otras formas cristalinas y solvatos.

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que un rendimiento alto y un procedimiento robusto para la preparación del hidrobromuro de eletriptan α -polimorfo se proporciona por (a) tratar una solución de eletriptan en 2-butanona con ácido bromhídrico y (b) eliminar por destilación un azeótropo butanona/agua hasta que la formación del hidrobromuro de eletriptan α -polimorfo está completa.

El rendimiento obtenido cuando se emplea este procedimiento en gran escala es del orden del 93 al 96%. El producto obtenido es exclusivamente hidrobromuro de eletriptan α -polimorfo; no se han observado otras formas polimorfas o solvatos. Ventajosamente, el producto obtenido tiene una coloración blanca deseable.

El producto de la etapa (a) se cree que es un hidrato, probablemente el monohidrato descrito en el documento de patente internacional WO-A-00/32589. Este hidrato es después transformado en la etapa (b) para formar el producto deseado.

El material de partida del eletriptan está preferiblemente seco (menos del 0,3% de agua por análisis de Kart Fisher) y libre de partículas de impurezas (la solución de 2-butanona puede filtrarse si es necesario). El ácido bromhídrico es preferiblemente una solución acuosa al 48% y es ventajosamente añadido al matraz de reacción como una solución en 2-butanona, en un periodo de por lo menos una hora y a temperatura ambiente. Esta forma de adición asegura que el pH de la mezcla de reacción no cae por debajo de 5 y conduce a una reacción más limpia y a un rendimiento más alto. Se prefiere el uso de 0,95 a 1,05 equivalentes molares de ácido bromhídrico, es óptimo el empleo de 0,98 equivalentes

ES 2 274 473 T3

molares. Deberían preferiblemente usarse en total 21 litros de 2-butanona por kilogramo de eletriptan de materia de partida. Después de la adición del ácido bromhídrico, la reacción se agita, durante un periodo de al menos 3 horas preferiblemente.

- 5 Durante la destilación azeotrópica, sustancialmente debería eliminarse toda el agua de la mezcla de reacción. Se prefiere un contenido de agua final de menos de 0,5% peso/peso.

Donde se ha usado alrededor de 21 litros de 2-butanona por kilogramo de eletriptan de materia prima en conjunción con 0,98 equivalentes de ácido bromhídrico del 48%, un volumen final de alrededor de 11 litros por kilogramo de
10 eletriptan es ideal.

El producto se aísla convenientemente por filtración. Típicamente, se deja que la mezcla de reacción se enfríe lentamente a temperatura ambiente, opcionalmente se granula, se filtra, se lava con más 2-butanona y se seca.

- 15 El hidrobromuro de eletriptan α -polimorfo preparado según el procedimiento anteriormente descrito puede opcionalmente estar sujeto a una etapa más de procedimiento, conocido como la etapa de anelación polimorfa, que aumenta su resistencia a la hidratación posterior. Así, según la etapa opcional (c), el producto de la etapa (b) se agita en tolueno a reflujo y se elimina una proporción del tolueno por destilación. Preferiblemente, al menos el 12% del tolueno se elimina; más preferiblemente alrededor del 16,5%. La etapa (c) puede repetirse opcionalmente.

20 Se prefiere un volumen inicial de 15 litros de tolueno por kilogramo de hidrobromuro de eletriptan. Para resultados óptimos, la destilación del tolueno debería repetirse dos veces y la mezcla de reacción debería calentarse a una temperatura por debajo de la temperatura de reflujo durante un mínimo de dos horas entremedias de las destilaciones. Una temperatura por debajo de la temperatura de reflujo de alrededor de 106°C es ideal. El producto final se aísla convenientemente por filtración. Típicamente, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se granula, filtra,
25 lava después con tolueno y se seca.

La etapa (c) se lleva a cabo ventajosamente en atmósfera de nitrógeno para prevenir la decoloración del producto.

- 30 Una realización adicional de la invención proporciona un procedimiento para la generación del hidrobromuro de eletriptan α -polimorfo estable a partir de cualquier otra forma polimorfa y/o solvatada/hidratada del hidrobromuro de eletriptan o a partir de una mezcla de diferentes formas polimorfas y/o formas solvatadas/hidratadas (incluyendo una mezcla que comprende la forma α -polimérica misma).

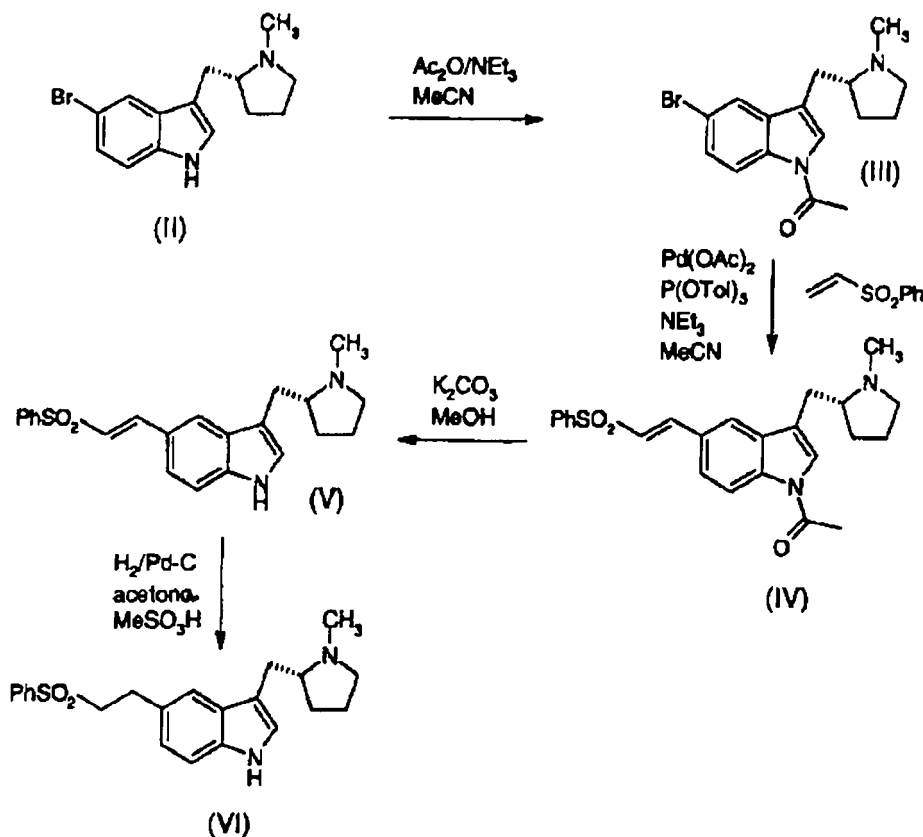
- 35 Este procedimiento de conversión comprende las etapas de (a) cristalizar una solución del material de partida del hidrobromuro de eletriptan en una mezcla de 2-butanona y agua y (b) eliminar por destilación un azeótropo 2-butanona/agua hasta que la formación del hidrobromuro de eletriptan α -polimorfo anhidro se completa. Una etapa de anelación opcional (c), como se describió anteriormente, puede también llevarse a cabo.

- 40 Este procedimiento es particularmente ventajoso ya que previamente el único procedimiento viable a gran escala para convertir las formas mixtas polimorfas y/o solvatadas/hidratadas del hidrobromuro de eletriptan a la forma de hidrobromuro de eletriptan α -polimorfo envolvía la rotura de la sal a la base libre como etapa preliminar.

45 El eletriptan se prepara preferiblemente según el esquema 1 a continuación.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 1



El compuesto (II) ((R)-5-bromo-3-(N-metilpirrolidin-2-ilmetil)-2H-indol) puede prepararse por los métodos descritos en el documento de patente de los Estados Unidos US-B-5.607.951 o el documento de patente europea EP-B-1088817.

El compuesto (III) ((R)-1-acetil-5-bromo-3-(N-metilpirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol) puede prepararse por tratamiento de una solución del compuesto (II) en acetonitrilo, con anhídrido acético y trietilamina. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a reflujo.

El compuesto (IV) ((R)-1-acetil-5-(2-fenilsulfoniletenil)-3-N-metilpirrolidin-2-ilmetil-1H-indol) puede prepararse por tratamiento de una solución del compuesto (III) en acetonitrilo con trietilamina, tri-o-tolilfosfina, acetato de paladio y fenilvinilsulfona. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a reflujo.

Convenientemente, el compuesto (II) puede convertirse al compuesto (IV) sin aislamiento del compuesto (III).

El compuesto (V) ((R)-5-(2-fenilsulfoniletenil)-3-(N-metilpirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol) puede prepararse por tratamiento de una solución del compuesto (IV) en metanol con carbonato potásico. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperatura ambiente. Un procedimiento similar, descrito en la técnica anterior (véase el ejemplo 58 del documento de patente de los Estados Unidos US-B-5.607.951) emplea la recrystalización para purificar y aislar el compuesto (V). La recrystalización es sin duda un medio eficaz de purificación, particularmente en una mezcla de acetonitrilo y agua o una mezcla de acetona y agua, pero el rendimiento del producto obtenido no es óptimo. Sorprendentemente, se ha encontrado que la cromatografía en columna es un método más eficiente de purificación del compuesto bruto (V), aún en gran escala del orden de multikilogramos, y puede aislarse con un significativo mayor rendimiento de esta forma.

Cuando se usa la cromatografía para purificar el compuesto (V), la solución metanólica resultante de la reacción se filtra y neutraliza con una solución acuosa ácida, preferiblemente ácido fosfórico. La mezcla es después descargada dentro de una columna empaquetada con una fase estacionaria adecuada (preferiblemente un polímero de estireno tal como una resina CG-161, comercializada por Tosoh Bioscience). La columna se eluye con una mezcla de acetona y un ácido acuoso (preferiblemente ácido acético o fosfórico) y las fracciones que contienen el producto se combinan y concentran. La acetona se añade a la solución concentrada y el pH se ajusta de 10 a 11 usando una base adecuada, tal como carbonato potásico, para precipitar el producto. El producto se recoge, lava con agua y se seca.

ES 2 274 473 T3

El compuesto (VI) (eletriptan) puede prepararse por tratamiento de una solución del compuesto (V) en una mezcla de acetona y agua con paladio sobre carbono y ácido metanosulfónico en una atmósfera de hidrógeno. Se prefiere un catalizador que comprende 5% de paladio sobre carbono. Un catalizador particularmente ventajoso para usar en este procedimiento es PMC 2020C (suministrado por Precious Metals Corporation), que requiere una carga de catalizador tan baja como 7%.

Los ejemplos siguientes ilustran los caminos particulares de llevar la invención a efecto. La calorimetría de escaneo diferencial (DSC) se llevó a cabo utilizando un aparato Perkin Elmer DSC-7. Aproximadamente 10 mg de cada muestra se pesaron con exactitud en un muestrario de aluminio de 50 microlitros. Las muestras se calentaron a 20°C/min dentro de un intervalo de 40°C a 220°C con una purga de nitrógeno.

Ejemplo 1

(a) Se cargaron en un recipiente recubierto de vidrio (R)-5-bromo-3-(N-metilpirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol (256 kg), acetonitrilo (380 kg), trietilamina (115 kg) y anhídrido acético (115 kg). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo y se mantuvo a esta temperatura durante 4,5 horas.

(b) Se agitó una mezcla de acetonitrilo (375 kg), acetato de paladio (12,5 kg), y tri-*o*-tolilfosfina (60 kg) durante 1 hora. Se añadieron fenilvinilsulfona (160 kg), trietilamina (92 kg) y finalmente se añadió la solución preparada en la parte (a) y se calentó la mezcla a reflujo durante 7,5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se añadió una solución de 190 kg de ácido clorhídrico concentrado en 1.200 kg de agua durante 4 horas. La mezcla resultante se filtró para eliminar el catalizador usado y se añadieron 3.000 kg adicionales de agua y 300 kg de 50% peso/peso de una solución acuosa de hidróxido sódico al filtrado para precipitar el producto. La suspensión resultante se filtró y lavó con agua (500 kg) para proporcionar (R)-1-acetil-5-(2-fenilsulfoniletenil)-3-(N-metilpirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol bruto como un sólido marrón oscuro húmedo cristalino (535 kg húmedo equivalente a 338 kg seco). Se añadió este producto bruto a 530 kg de acetona y se calentó la mezcla a 60°C. Al alcanzar esta temperatura se añadió 814 kg de agua durante 2 horas mientras que simultáneamente se enfriaba la mezcla a temperatura ambiente. Se granuló el lote a continuación durante 2 horas y se filtró para proporcionar el producto purificado (350 kg húmedo equivalente a 280 kg seco, 83%).

Ejemplo 2

Se cargaron en un recipiente metanol (660 kg) y (R)-1-acetil-5-(2-fenilsulfoniletenil)-3-(N-metilpirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol (77 kg equivalente en seco del producto recristalizado del Ejemplo 1) y se agitó la mezcla resultante durante 5 minutos. Se añadió carbonato potásico (8,9 kg) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se calentó la mezcla de reacción a 35°C y se añadieron carbón Norit (11,6 kg) y agua (235 kg). La mezcla resultante se filtró, se diluyó el filtrado con la adición de agua (1.300 kg añadida durante dos horas) y se granuló durante dos horas a temperatura ambiente. La filtración proporcionó (R)-5-(2-fenilsulfoniletenil)-3-(N-metilpirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol bruto (75 kg húmedo, equivalente a 60,5 kg en seco, 88%).

Ejemplo 3

Se calentó a 55°C una mezcla de acetonitrilo (940 kg) y (R)-5-(2-fenilsulfoniletenil)-3-(N-metilpirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol bruto (478 kg equivalente en seco, producto del proceso del Ejemplo 2). Se añadió agua (720 kg) y la mezcla se enfrió a 20°C y se granuló durante dos horas a esa temperatura. Se recuperó por filtración (R)-5-(2-fenilsulfoniletenil)-3-(N-metilpirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol puro (482 kg húmedo, equivalente a 393 kg seco, 82%).

Ejemplo 4

Se cargaron en un recipiente acetona (1140 kg) y (R)-5-(2-fenilsulfoniletenil)-3-(N-metilpirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol (482 kg equivalente en seco, producto recristalizado del Ejemplo 3) y la mezcla se calentó a 55°C. Se añadió agua (1520 kg) y la mezcla se enfrió a 20°C y se granuló durante dos horas. Se aisló por filtración (R)-5-(2-fenilsulfoniletenil)-3-(N-metilpirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol recristalizado (492 kg húmedo, 343 kg equivalente en seco, 87%).

Ejemplo 5

Se cargaron en un recipiente seco recubierto de vidrio (R)-5-(2-fenilsulfoniletenil)-3-(N-metilpirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol (200 kg de equivalente seco) y acetona (1186,5 kg). Se añadieron agua desionizada (300 kg), más acetona (237 kg), ácido metanosulfónico (55 kg) y una suspensión de paladio sobre carbono (22,4 kg de peso seco equivalente) en agua desionizada (200 kg) y la mezcla se hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno gas. La suspensión de reacción se filtró para eliminar el catalizador. Se añadieron agua desionizada (1300 kg) y solución acuosa de hidróxido sódico al 48% (60 kg) para precipitar el producto, que se aisló por filtración y se lavó con una mezcla de agua desionizada (210 kg), acetona (83 kg) y más agua desionizada (710 kg) para proporcionar 3-[(1-metilpirrolidin-2(R)-il)metil]-5-(2-fenilsulfoniletenil)-1H-indol (220 kg húmedo, 157,65 kg cuando seco, 78,41%).

ES 2 274 473 T3

Ejemplo 6

- Se cargaron en un recipiente seco recubierto de vidrio 3-[[1-metilpirrolidin-2(R)-il]metil]-5-(2-fenilsulfoniletil)-1H-indol (15 kg) y 2-butanona (204 kg). Se añadió una solución acuosa de ácido bromhídrico al 48% (6,45 kg) en 2-butanona (63 kg) y la suspensión resultante se sometió a destilación azeotrópica hasta que se obtuvo un volumen de 150 litros. La mezcla de reacción se enfrió hasta 17,5°C y el producto se aisló por filtración. El producto se lavó con 2-butanona (16 kg) para proporcionar la forma α polimorfa del hidrobromuro de 3-[[1-metilpirrolidin-2(R)-il]metil]-5-(2-fenilsulfoniletil)-1H-indol (18,2 kg húmedo, 17,5 kg cuando seco, 96,3%).
- DSC Se observó una endoterma única mayoritaria con un pico máximo en el intervalo de 173°-179°C indicativa de la forma α polimorfa (véase el documento de patente internacional WO-A-96/06842).

Ejemplo 7

- Se cargaron en un recipiente seco recubierto de vidrio la forma α polimorfa del hidrobromuro de 3-[[1-metilpirrolidin-2(R)-il]metil]-5-(2-fenilsulfoniletil)-1H-indol (300 kg) y tolueno (3.892 kg). La suspensión resultante se calentó a reflujo y se eliminaron aproximadamente 666 kg de tolueno por destilación. Se enfrió la suspensión a 100-105°C y a continuación se eliminó una cantidad adicional de 666 kg de tolueno por destilación. Se enfrió a continuación la suspensión de reacción a 22,5°C y se aisló el producto por filtración. Se lavó el producto con tolueno (908 kg) para proporcionar la forma α polimorfa del hidrobromuro de 3-[[1-metilpirrolidin-2(R)-il]metil]-5-(2-fenilsulfoniletil)-1H-indol (289 kg de peso en seco, 96,3%).
- DSC Se observó una endoterma única mayoritaria con un pico máximo en el intervalo de 173°-179°C indicativa de la forma α polimorfa (véase el documento de patente internacional WO-A-96/06842).

Ejemplo 8

- Se cargaron en un recipiente seco recubierto de vidrio el hidrobromuro de 3-[[1-metilpirrolidin-2(R)-il]metil]-5-(2-fenilsulfoniletil)-1H-indol (10 kg), 2-butanona (63 kg) y agua desionizada (0,65 kg) y se calentó la mezcla a 67,5°C para formar una solución. A continuación se enfrió la solución a 60°C y se añadió una cantidad adicional de 2-butanona (42 kg) para precipitar el producto. La suspensión resultante se sometió a destilación azeotrópica que dejó un volumen de reacción final de 50 litros que se enfrió a continuación a 22,5°C. El producto se aisló por filtración y se lavó con 2-butanona (10,5 kg) para proporcionar la forma α polimorfa del hidrobromuro de 3-[[1-metilpirrolidin-2(R)-il]metil]-5-(2-fenilsulfoniletil)-1H-indol (9,3 kg de peso en seco, 93%).
- DSC Se observó una endoterma única mayoritaria con un pico máximo en el intervalo de 173°-179°C indicativa de la forma α polimorfa (véase el documento de patente internacional WO-A-96/06842).

Ejemplo comparativo

- Se cargaron en un recipiente seco recubierto de vidrio 3-[[1-metilpirrolidin-2(R)-il]metil]-5-(2-fenilsulfoniletil)-1H-indol (274 kg) y acetona (3.419 kg). Se añadió una solución acuosa de ácido bromhídrico al 48% (114,7 kg) en acetona (1.383 kg) a una temperatura de 50 a 55°C durante una hora y la suspensión resultante se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió de 30 a 35°C y se aisló el producto por filtración. Se lavó el producto con acetona (861 kg) para proporcionar la forma α polimorfa del hidrobromuro de 3-[[1-metilpirrolidin-2(R)-il]metil]-5-(2-fenilsulfoniletil)-1H-indol (242,4 kg en seco, 73%).
- DSC Se observó una endoterma única mayoritaria con un pico máximo en el intervalo de 173°C-179°C indicativa de la forma α polimorfa (véase el documento de patente internacional WO-A-96/06842).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de la forma α polimorfa del hidrobromuro de eletriptan que comprende las etapas de (a) tratar una solución de eletriptan en 2-butanona con ácido bromhídrico y (b) destilar el azeótropo de la mezcla 2-butanona/agua hasta que la formación de la forma α polimorfa del hidrobromuro anhidro de eletriptan se ha completado.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde el contenido acuoso de la mezcla de reacción se reduce a menos del 5% peso/peso durante la etapa (b).

3. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, que comprende la etapa adicional de formar una suspensión con el producto de la etapa (b) con tolueno a reflujo y eliminar una parte del tolueno por destilación.

4. Un procedimiento según la reivindicación 3, en donde se elimina al menos 12% del tolueno.

5. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde se prepara el material de partida, eletriptan tratando una solución de (R)-5-(2-fenilsulfoniletenil)-3-(N-metilpirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol en acetona con paladio sobre carbono y ácido metanosulfónico en atmósfera de hidrógeno.

6. Un procedimiento según la reivindicación 5, en donde el compuesto (R)-5-(2-fenilsulfoniletenil)-3-(N-metilpirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol se prepara tratando una solución de (R)-1-acetil-5-(2-fenilsulfoniletenil)-3-(N-metilpirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol en metanol con carbonato potásico.

7. Un procedimiento según la reivindicación 6, en donde el compuesto (R)-5-(2-fenilsulfoniletenil)-3-(N-metilpirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol se purifica por cromatografía en columna.

8. Un procedimiento según la reivindicación 6 ó 7, en donde el compuesto (R)-1-acetil-5-(2-fenilsulfoniletenil)-3-(N-metilpirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol se prepara tratando una solución de (R)-1-acetil-5-bromo-3-(N-metilpirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol en acetonitrilo con trietilamina, tri-*o*-tolilfosfina, acetato de paladio y fenilvinilsulfona.

9. Un procedimiento según la reivindicación 8, en donde el compuesto (R)-1-acetil-5-bromo-3-(N-metilpirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol se prepara tratando una solución de (R)-5-bromo-3-(N-metilpirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol en acetonitrilo con anhídrido acético y trietilamina.

10. Un procedimiento para la preparación de una forma α polimorfa cristalina del hidrobromuro de eletriptan a partir de otras formas polimorfas y/o solvatadas/hidratadas del hidrobromuro de eletriptan o de una mezcla de formas distintas polimorfas y/o solvatadas/hidratadas, incluyendo una mezcla que comprende la forma α polimorfa misma que comprende (a) cristalizar una solución del material de partida, hidrobromuro de eletriptan, en una mezcla de 2-butanona y agua y (b) destilar el azeótropo de 2-butanona/agua hasta que la formación de la forma α polimorfa del hidrobromuro de eletriptan anhidro se ha completado.

11. Un procedimiento según la reivindicación 10, que comprende la etapa adicional de formar una suspensión con el producto de la etapa (b) con tolueno a reflujo y eliminar una parte del tolueno por destilación.