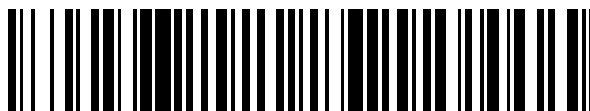


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 066**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2009 E 09751896 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 2421853**

54 Título: **Síntesis de 3-[[2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metil]-5-[2-(fenilsulfonyl)etil]-1H-indol**

30 Prioridad:

**22.04.2009 IT MI20090678**

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

**29.11.2013**

73 Titular/es:

**F.I.S. - FABBRICA ITALIANA SINTETICI S.P.A.  
(100.0%)**

**Viale Milano 26  
36075 Alte di Montecchio Maggiore (VI), IT**

72 Inventor/es:

**SERAFINI, SIRO;  
CASTELLIN, ANDREA y  
DAL SANTO, CLAUDIO**

74 Agente/Representante:

**ZEA CHECA, Bernabé**

**ES 2 432 066 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**

Síntesis de 3-[[2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metil]-5-[2-(fenilsulfonyl)etil]-1H-indol

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere a la síntesis de 3-[[2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metil]-5-[2-(fenilsulfonyl)etil]-1H-indol, un fármaco conocido con el nombre de Eletriptán, o de sus sales.

**Técnica anterior**

- 10 **[0002]** 3-[[2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metil]-5-[2-(fenilsulfonyl)etil]-1H-indol o Eletriptán, actualmente disponible en el mercado en forma de una sal de bromhidrato, es un agonista del receptor de 5-hidroxitriptamina (5-HT<sub>1B/1D</sub>) y se usa para tratar la migraña.

Se conocen diversos procedimientos de síntesis de dicha molécula, pero el usado normalmente es la síntesis que se muestra en el diagrama de la figura 1, que proporciona una reacción de Heck (etapa 4 o 4b) entre 5-bromo-3-[[2R)-

- 15 1-metilpirrolidin-2-il]metil]-1H-indol y fenil vinil sulfona para obtener la 1-(3-[[2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metil]-5-[(E)-2-(fenil-sulfonyl)etenil]-1H-indolo-1-il)etanona intermediaria.

- [0003]** Esta reacción usa un catalizador a base de paladio que es muy sensible a las impurezas presentes en el entorno de la reacción. Por lo tanto es fundamental que el 5-bromo-3-[[2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metil]-1H-indol intermedio esté totalmente purificado antes de que se le haga reaccionar con fenil vinil sulfona.

- [0004]** En los documentos de la técnica anterior (documento EP 0 592 438, patente US 5545644 y patente US 6100291), la purificación del 5-bromo-3-[[2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metil]-1H-indol intermedio se lleva a cabo por medio de columna cromatográfica, un procedimiento de aplicación casi exclusivamente en un laboratorio o con un alto coste, en cualquier caso, con largos tiempos de procesamiento a la vez que es ecológicamente desaconsejable debido a la gran cantidad de disolventes usados.

- [0005]** Además, se sabe que la cristalización del 5-bromo-3-[[2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metil]-1H-indol intermedio (documento WO 2008/150500 y patente US 5545644) proporciona un intermedio purificado con ensayos que no superan un 98% (establecido a través del análisis por HPLC).

- [0006]** Estas características del intermedio no son lo suficientemente buenas para garantizar un rendimiento ideal de la reacción de Heck posterior de una manera tal que se obtenga un producto suficientemente puro para las etapas posteriores.

**Descripción resumida de la invención**

- [0007]** Por lo tanto, el problema abordado por la presente invención es el de proporcionar un procedimiento para la síntesis de Eletriptán a través de un 5-bromoindol intermedio con alta pureza.

- [0008]** Dicho problema se resuelve a través de un procedimiento tal como el que se perfila en las reivindicaciones adjuntas, cuyas definiciones son una parte integral de la presente descripción.

**Breve Descripción de las figuras**

- [0009]** Para fines a modo de ejemplo:

La Figura 1 muestra un diagrama de síntesis de Eletriptán de acuerdo con el procedimiento de la técnica anterior;

- 50 La Figura 2 muestra un diagrama de síntesis de Eletriptán de acuerdo con una realización en particular de la invención;

La Figura 3 muestra un diagrama de PXRD de bromhidrato de Eletriptán obtenido de acuerdo con el procedimiento de la invención (Bruker AXS D8 Advance; CuK $\alpha$ ,  $\gamma$  = 1,5406 Å 40 kv y 0,02 %etapa de 3 seg/etapa a 40 mA);

- 55 La Figura 4 muestra un espectro de DSC de bromhidrato de Eletriptán obtenido de acuerdo con el procedimiento de la invención (Mettler Toledo DSC820; 20 °C/min.);

La Figura 5 muestra un espectro de FT-IR de bromhidrato de Eletriptán obtenido de acuerdo con el procedimiento de la invención (Perkin-Elmer; suspensiones muy espesas de nujol);

- 60 La Figura 6 muestra un espectro de FT-IR de bromhidrato de Eletriptán obtenido de acuerdo con el procedimiento de la invención, ampliado en un intervalo más estrecho de longitudes de onda;

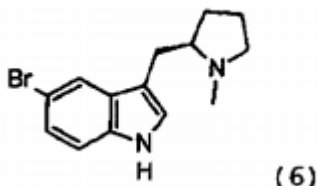
La Figura 7 muestra un espectro de ATR con FT-IR de bromhidrato de Eletriptán obtenido de acuerdo con el procedimiento de la invención (Spectrum 100 de ATR con FT-IR de Perkin-Elmer).

**Descripción detallada de la invención**

**[0010]** La presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de Eletriptán que comprende las siguientes etapas:

5

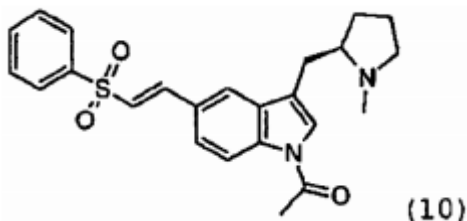
a) Salificar el intermedio de fórmula 6



10

usando un ácido dicarboxílico para obtener la sal correspondiente;  
 b) Opcionalmente, purificar dicha sal obtenida de acuerdo con la etapa a) por cristalización en disolvente para obtener una sal purificada del intermedio de fórmula 6;  
 c) Convertir dicha sal del intermedio de fórmula 6 de acuerdo con la etapa a) o dicha sal purificada de acuerdo con la etapa b) en un intermedio de fórmula 10

15



d) Convertir el intermedio de fórmula 10 en Eletriptán o su sal.

20 **[0011]** En una realización, las etapas a) y b) para salificar el intermedio 6 y cristalizar la sal obtenida de este modo se llevan a cabo en un disolvente orgánico o en una mezcla de agua y disolvente orgánico miscible en agua. Preferentemente, el disolvente orgánico es un alcohol, más preferentemente un alcohol seleccionado entre metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, terc-Butanol, pentanol. En una realización particularmente preferente, el alcohol es isopropanol.

25

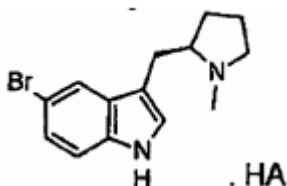
**[0012]** Cuando se usa un disolvente orgánico y una mezcla de agua, la cantidad de agua en la mezcla deberá estar comprendida preferentemente entre un 10% y un 20% en volumen.

30 **[0013]** Preferentemente, la cantidad en porcentaje de peso/volumen del intermedio crudo 6 con respecto al disolvente varía entre un 8% y un 15% y generalmente se establecerá a través de un experimento que depende del disolvente usado.

**[0014]** El ácido dicarboxílico se usa en cantidad estequiométrica con respecto al intermedio crudo 6 o con un exceso molar de hasta un 15%.

35

**[0015]** Por lo tanto, se obtiene un compuesto que tiene la fórmula:



40 donde HA es un ácido dicarboxílico.

**[0016]** El ácido dicarboxílico preferente es ácido fumárico o ácido oxálico, más preferentemente ácido oxálico.

**[0017]** En una realización, una solución del intermedio 6 en isopropanol se libera a temperatura ambiente en una solución de isopropanol/agua en la cual está disuelto el ácido oxálico o el ácido fumárico, en las cantidades que se han descrito anteriormente.

**[0018]** En una realización diferente, se añade ácido oxálico o fumárico en forma sólida a una solución del intermedio 6 en etanol.

10 **[0019]** Después de la precipitación de la sal del intermedio 6, éste se separa, se lava usando el disolvente y se seca para obtener la sal del intermedio 6 con una pureza mayor o igual que un 99%, determinada a través de análisis por HPLC.

15 **[0020]** En una realización en particular, la sal de oxalato del intermedio 6 se recristaliza con agua mediante redisolución con calor y reprecipitación, obteniendo - después de lavar y secar - la sal de oxalato del intermedio 6 con una pureza mayor o igual que un 99,5%, determinada a través de análisis por HPLC. En dicha realización, el agua se usará preferentemente en una cantidad en volumen/peso de intermedio 6 de aproximadamente 10:1.

20 **[0021]** En una realización, la etapa c) para convertir la sal del intermedio 6 en el intermedio 10 se obtiene a través de acilación del nitrógeno del indol y posterior condensación de Heck del intermedio obtenido de este modo con fenil vinil sulfona. Dicho procedimiento requiere, para hacer reaccionar las dos moléculas, la presencia de tri-*o*-tolilfosfina y un catalizador de Pd(Ac)<sub>2</sub>.

25 **[0022]** En una realización, la sal purificada del intermedio 6 se trata usando una solución acuosa básica, por ejemplo una solución acuosa de hidróxido sódico o potásico, de tal manera que el intermedio 6 de base se libera, el cual se aísla a continuación, se disuelve en un disolvente adecuado, preferentemente dimetilformamida o un disolvente aprótico dipolar análogo, y se trata con una base orgánica y un agente de acilación. En una realización, se usan anhídrido acético y trietilamina. Por lo tanto, el nitrógeno del indol se acetila. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura superior a 70 °C, preferentemente a aproximadamente 100 °C, durante un periodo de tiempo suficiente para obtener la conversión básica completa del intermedio 6 de base libre en el producto acetilado (molécula 8 de la figura 2), que se puede determinar a través de análisis por HPLC.

30 **[0023]** En una realización preferente, el intermedio 6 acetilado obtenido no se aísla, pero se añade en una solución en un disolvente adecuado, preferentemente el mismo disolvente usado en el procedimiento de acilación, que contiene Pd(Ac)<sub>2</sub>, tri-*o*-tolilfosfina, fenil vinil sulfona y trietilamina.

35 **[0024]** Las relaciones molares entre dichos reactivos y el intermedio 6 se determinan mediante la estequiometría convencional de la reacción de Heck y puede ser, por ejemplo, una relación de fenil vinil sulfona/intermedio 6 de aproximadamente 1:1, una relación de tri-*o*-tolilfosfina/intermedio 6 de aproximadamente 1:10 y una relación de Pd(Ac)<sub>2</sub>/intermedio 6 de 0,5-0,8:10. Es evidente que dichas relaciones molares pueden variar dentro de unos límites dados, bajo la supervisión de una persona experta en la materia, sin poner en peligro el desarrollo de la reacción.

40 **[0025]** La reacción de condensación se lleva a cabo preferentemente a una temperatura comprendida entre 70 °C y la temperatura de ebullición del disolvente durante un número de horas suficientes para completar la reacción.

45 **[0026]** En una realización, la etapa d) de convertir el intermedio de fórmula 10 obtenido de este modo en Eletriptán o su sal comprende:

50 d1) reacción de desacilación del intermedio de fórmula 10, y  
d2) reducción del doble enlace C=C adyacente al grupo sulfónico, de tal manera que se obtenga Eletriptán o su sal.

55 **[0027]** En una realización, la etapa d1) se lleva a cabo por reacción con una base. Preferentemente, se usa un carbonato de un metal alcalino o alcalinotérreo o una trialkilamina en un alcohol. Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de carbonato potásico o dimetiletalmina en metanol.

**[0028]** En una realización, la etapa d2) se lleva a cabo por hidrogenación catalítica, por ejemplo en presencia de un catalizador de Pd/C.

60 **[0029]** En una realización, el intermedio 10 desacilado se salifica con ácido bromhídrico antes de ser sometido a hidrogenación catalítica, obteniendo directamente, después de dicha reacción de hidrogenación, bromhidrato de Eletriptán.

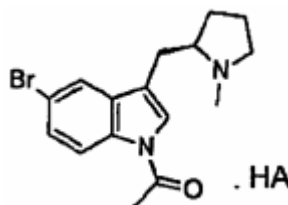
65 **[0030]** En una realización preferente, la etapa d1) y la etapa d2) se llevan a cabo en una etapa, es decir sin aislar los intermedios respectivos.

**[0031]** El intermedio de fórmula 6 se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con el diagrama de síntesis que se muestra en la figura 2, que proporciona la condensación entre R-benciloxicarbonil-prolina y 5-bromoindol, después de la activación del grupo carboxílico de la prolina, y la posterior eliminación del grupo protector de benciloxicarbonilo, por ejemplo a través de reducción usando hidruro de litio y aluminio. Además como un ejemplo, se muestra un detalle del procedimiento usado en los ejemplos 1, 2 y 3.

**[0032]** De acuerdo con una variación del procedimiento de la invención, el intermedio acetilado de fórmula 8 también se purifica mediante la formación de una sal, en particular una sal de ácido fumárico o ácido oxálico, y cristalización posterior. El oxalato del intermedio (8) se puede cristalizar posiblemente tal como se ha descrito anteriormente con respecto al intermedio de fórmula 6.

**[0033]** De acuerdo con una realización, el procedimiento de la invención puede evitar la etapa a) y b) de salificación y posiblemente purificación de la sal del intermedio 6, reemplazando en su lugar la salificación del intermedio 8 y la posible purificación de la sal obtenida de este modo.

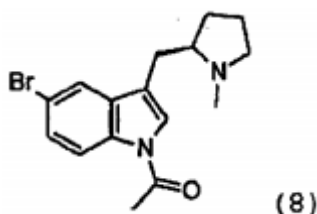
**[0034]** Por lo tanto, se obtiene el intermedio de fórmula:



20 donde HA es un ácido dicarboxílico, preferentemente ácido fumárico o ácido oxálico.

**[0035]** Por lo tanto, el procedimiento comprenderá las siguientes etapas:

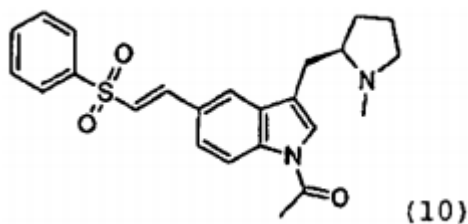
25 i) Salificar el intermedio de fórmula 8



30 usando un ácido dicarboxílico para obtener una sal derivada, preferentemente una sal de ácido fumárico o de ácido oxálico;

ii) opcionalmente, purificar dicha sal obtenida de acuerdo con la etapa i) por cristalización en disolvente para obtener una sal purificada del intermedio de fórmula 8;

35 iii) Convertir dicha sal del intermedio de fórmula 8 de acuerdo con la etapa i) o dicha sal purificada de acuerdo con la etapa ii) en un intermedio de fórmula 10;



iv) Convertir el intermedio de fórmula 10 en Eletriptán o su sal.

40 **[0036]** La salificación del intermedio 8 y la posible purificación del mismo por cristalización y recristalización

opcional se llevan a cabo siguiendo el mismo método que se describe con respecto al intermedio de fórmula 6 y por lo tanto no se describirá de nuevo.

5 **[0037]** En una realización, la pureza óptica de Eletriptán se puede potenciar hasta básicamente un 100% de la pureza óptica por disolución de la base libre de Eletriptán en etanol y tratándola con una cantidad de ácido oxálico que varía de un 2% a un 6% en peso con respecto al peso de Eletriptán. Este procedimiento permite la precipitación de oxalato de Eletriptán (enriquecido en la forma S), mientras que el isómero predominante (isómero R) permanece en disolución.

10 **[0038]** La solución de la base libre de Eletriptán purificada ópticamente se puede convertir a continuación en sal de bromhidrato de Eletriptán mediante su tratamiento con ácido bromhídrico y cristalizando la sal resultante.

15 **[0039]** Por lo tanto, es un objetivo adicional de la invención un procedimiento tal como se ha definido anteriormente, que comprende adicionalmente una etapa en la cual la base libre mencionada de Eletriptán se trata con una cantidad de aproximadamente un 2% a un 6% en peso, con respecto al peso de Eletriptán, de ácido oxálico en etanol, añadiendo opcionalmente carbón vegetal activado, eliminar por filtración el sólido formado y recuperar del filtrado la base libre de Eletriptán con una pureza óptica de aproximadamente un 100% y, opcionalmente, convertir la base libre purificada mencionada de Eletriptán en una sal de bromhidrato.

20 **[0040]** Se ha encontrado sorprendentemente que el procedimiento de la invención proporciona bromhidrato de Eletriptán en forma de un polimorfo monotrópico de forma Beta que es estable y no higroscópico. El polimorfo de forma estable Beta del bromhidrato de Eletriptán obtenido con el procedimiento de la invención comprende cristales con forma de aguja.

25 **[0041]** La forma Beta de bromhidrato de Eletriptán se conoce y se ha descrito en la patente US 6110940 en el nombre de Pfizer.

Sin embargo, en esta patente se informa que la Forma Beta del bromhidrato de Eletriptán no es estable y se convierte en la Forma Alfa que tiene un punto de fusión más elevado. La conversión de la forma Beta en la forma Alfa se lleva a cabo en acetona acuosa. En el documento EP1135381B1 posterior, Pfizer confirma la inestabilidad de la forma Beta del bromhidrato de Eletriptán. En el documento WO2008/137134, Teva Pharmaceuticals USA describe el procedimiento de conversión de la forma Beta en la forma Alfa por suspensión en disolventes orgánicos tales como isobutanol, acetato de metilo, mezclas de THF y agua, ciclohexano. Además, la forma Alfa se prepara por simple calentamiento de la forma Beta a 50 °C, al vacío durante 24 horas. En el mismo documento, también se describe un procedimiento de conversión de la forma Beta en Amorfa por suspensión de la forma Beta en THF/Agua o Acetato de etilo/Agua o MIBK a 80 °C o Etilenglicol a 25 °C.

30  
35

**[0042]** Los inventores de la presente solicitud han determinado que la forma Beta monotrópica de bromhidrato de Eletriptán preparada de acuerdo con el procedimiento descrito arriba no solamente es muy estable, sino que también es no higroscópica. Sin estar ligado a teoría alguna, se cree que el resultado obtenido con el presente procedimiento es obtener una sal de Eletriptán que está desprovista de una posible impureza, indetectable, realmente desconocida que puede ser responsable de la inestabilidad de la Forma Beta descrita por Pfizer y Teva. El procedimiento de preparación de la forma Beta de bromhidrato de Eletriptán descrita por Pfizer y Teva difiere del procedimiento de la invención, por ejemplo, debido a que la hidrogenación de la molécula 11 se lleva a cabo con la sal de mesilato en lugar de con la sal de bromhidrato. El procedimiento de la invención evita la formación potencial de impurezas genotóxicas relacionadas con los ésteres de Metansulfonato y el intercambio de contraiones.

40  
45

**[0043]** Las Figuras 3-7 indican los datos espectrales y el diagrama de PXRD, la curva de DSC y los espectros de FT-IR de la forma estable Beta de bromhidrato de Eletriptán obtenida con el procedimiento de la invención.

50 **[0044]** La forma estable Beta de bromhidrato de Eletriptán tal como se obtiene con el procedimiento de la presente invención está caracterizada por el hecho de que el diagrama de PXRD que presenta picos a 5,4, 10,7, 12,6, 13,0, 15,4, 17,3, 17,9, 18,9, 19,9, 22,3, 23,3, 24,5, 27,5 grados 2-Theta; pico máximo de la endoterma por DSC a 155 °C (20 °C/min.); bandas de absorción de FT-IR en nujol a 3240, 2673, 2528, 1449, 1409, 1302, 1293, 1237, 1152, 1138, 1122, 1086, 973, 926, 870, 811, 791, 771, 747, 689, 631 cm<sup>-1</sup>; bandas de absorción de ATR con FT-IR a 3237, 2941, 2656, 1479, 1447, 1432, 1409, 1302, 1293, 1237, 1152, 1122, 1087, 973, 926, 870, 790, 770, 745, 688 cm<sup>-1</sup>.

55

**[0045]** El ejemplo 18 que sigue a continuación indica algunos ensayos que se llevaron a cabo sobre la forma estable Beta de bromhidrato de Eletriptán de acuerdo con la invención, mostrando que el producto permaneció estable en todas las condiciones sometidas a ensayo, incluyendo también las descritas en el Estado de la Técnica para la conversión de la forma Beta en otras formas.

60

**[0046]** El ejemplo 19 que sigue a continuación indica el ensayo de higroscopicidad de la forma Beta estable de bromhidrato de Eletriptán de acuerdo con la invención, mostrando que el producto no es higroscópico.

## PARTE EXPERIMENTAL

Ejemplo 1 (molécula 02 en la figura 2)5 **(2R)-2-(Clorocarbonil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo**

[0047] Una mezcla compuesta por 40 ml de tolueno y 40 ml de cloruro de oxalilo se añadió - en 30 minutos a temperatura ambiente - a una solución de 100 g de 1-[(benciloxi)carbonil]-D-prolina en 200 ml de tolueno y 0,5 ml de DMF. Después de agitar durante 2 horas a 20-25 °C, la HPLC mostró la conversión completa y la mezcla de  
10 reacción se concentró hasta un aceite a aproximadamente 40 °C al vacío, se volvió a disolver en tolueno y se volvió a concentrar obteniendo 122,1 g de residuo. A 20-25 °C, el residuo se disolvió en 100,00 ml de THF y esta solución se usó en el ejemplo 2.

Ejemplo 2 (molécula 05 en la figura 2)

15

**(2R)-2-[(5-Bromo-1H-indolo-3-il)carbonil]pirrolidina-1-carboxilato de bencilo**

[0048] 290,00 ml de cloruro de metilmagnesio, 3 M en THF, se añadieron - en 45 minutos a temperatura ambiente - a una solución de 157,3 g de 5-bromo-1H-indol en 1200 ml de MTBE y 400 ml de THF. Después de breve  
20 agitación, la solución obtenida en el ejemplo 1 se añadió rápidamente entre 3 °C y 17 °C. Después de agitar durante 30 minutos a 20 °C, 800 ml de ácido cítrico acuoso al 10% se añadieron lentamente en la mezcla de reacción obteniendo dos fases disueltas con pH 3. Después de filtrar la interfase, la fase acuosa inferior se separó y se descartó. La fase acuosa superior se lavó con 200 ml de ácido cítrico al 10% y 200 ml de agua que contenían cloruro  
25 sódico, se concentró a continuación hasta residuo al vacío. Después de añadir 800 ml de MTBE, la suspensión resultante se calentó a reflujo durante 60 minutos eliminando el agua por destilación. La mezcla de reacción se enfrió a 20-25 °C y se filtró después de agitación durante 2 horas. El producto se lavó con 200 ml de MTBE en porciones y se secó obteniendo 109,6 g del compuesto del título con un 99,4% por ensayo de HPLC, un 0,47% por Karl Fischer.

Ejemplo 3 (molécula 06 en la figura 2)

30

**5-bromo-3-[[[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metil]-1H-indol**

[0049] Una solución compuesta de 205 g de (2R)-2-[(5-bromo-1H-indolo-3-il)carbonil]pirrolidina-1-carboxilato de bencilo en 820 ml de THF se añadió gota a gota a 60 °C en 30 minutos en un matraz que contenía 307,5 ml de THF  
35 y 479,2 ml de LiAlH<sub>4</sub> al 10%. Después de 3 horas de reflujo, la HPLC de control mostró la finalización de la reacción y la mezcla de reacción se enfrió a 20-25 °C. A esta temperatura, una mezcla compuesta de 20,5 ml de H<sub>2</sub>O y 82 ml de THF se añadió gota a gota en 15 minutos aproximadamente. A continuación, los otros 20,5 ml de H<sub>2</sub>O se añadieron en aproximadamente 15 minutos, a continuación 41 ml de NaOH al 15% en aproximadamente 15 minutos, y por último los otros 123 ml de H<sub>2</sub>O en 15 minutos. Después de agitar durante 30 minutos, las sales se filtraron,  
40 lavando la torta con 410 ml de isopropanol. La mezcla de reacción (un 65,3% por ensayo de HPLC) se concentró hasta residuo, obteniendo 165,3 g de aceite. Este residuo se diluyó con 410 ml de isopropanol y se usó para obtener la sal de oxalato.

Ejemplo 4 (molécula 07 en la figura 2)

45

**Etanodioato de 5-bromo-3-[[[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metil]-1H-indol crudo**

[0050] La mitad de la solución obtenida en el ejemplo 3 se añadió gota a gota en 2 horas en agitación a temperatura ambiente en un matraz que contenía 666,2 ml de isopropanol, 153,5 ml de agua y 21,6 g de ácido  
50 oxálico. Después de agitar durante 2 horas a 20-25 °C, el cristal obtenido se filtró y se lavó con 103 ml de isopropanol. Después de secar a 50 °C, el producto pesó 67,2 g (un 96,5% de pureza por HPLC).

Ejemplo 5 (molécula 07)55 **Etanodioato de 5-bromo-3-[[[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metil]-1H-indol puro**

[0051] El producto en crudo obtenido en el ejemplo 4, combinado con otros productos en crudo para un total de 244 g (un 96,4% de ensayo medio de HPLC), se disolvió a reflujo en 2440 ml de agua, se trató con calor con 12,2 g de carbón vegetal activado, se filtró con calor y se enfrió a 0 °C durante aproximadamente 40 minutos. Después de  
60 agitar durante 1 hora a 0 °C, el producto cristalino se filtró y se lavó con 244 ml de agua para obtener, después de secar, 199 g de la molécula 7 de oxalato que tenía un 99,5% por ensayo de HPLC, un 0,14% por Karl Fischer.

Ejemplo 6 (molécula 07)65 **Etanodioato de 5-bromo-3-[[[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metil]-1H-indol**

**[0052]** Una solución de 10 g de 5-bromo-3-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metil]-1H-indol (como trazas que contienen aceite de tolueno, un 98,3% de pureza por HPLC) en 20 ml de isopropanol, se añadió gota a gota durante aproximadamente 2 horas a 20-25 °C en una solución compuesta por 65 ml de isopropanol, 15 ml de agua y 3,4 g de ácido oxálico anhidro. Después de agitar durante 2 horas a 20-25 °C, la mezcla de reacción se filtró y el producto cristalino se secó a 80 °C obteniendo 8,72 g (un 0,09% por Karl Fischer, un 99,6% de pureza por HPLC). El producto (molécula 7 de oxalato) tiene un punto de fusión de 192,5 °C (10%/min de DSC), espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,30 (s a, 1H), 7,81 (d a, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,21 (dd, j = 1,9 Hz y 8,7 Hz, 1H), 3,64-3,48 (m, 2H), 3,32 (dd, j = 14 Hz y 4,9 Hz, 1H), 3,11-3,00 (m, 1H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,04-1,84 (m, 3H), 1,80-1,67 (m, 1H) y un ensayo con NaOH que se corresponde con una estequiometría 1:1 con ácido oxálico.

Ejemplo 7 (fumarato de la molécula 07)

**(2E) But-2-enodioato de 5-bromo-3-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metil]-1H-indol**

**[0053]** 3,46 g de ácido fumárico se añadieron a una solución de 8,75 g de 5-bromo-3-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]metil]-1H-indol crudo (un 64,9% por ensayo de HPLC) en 43,75 ml de etanol. Después de agitar durante 2 horas la mezcla de reacción se filtró lavando con 10 ml de etanol/heptano en una relación de 1/1 y el cristal se secó en horno al vacío hasta que se obtuvo un peso constante de 7,1 g (un 91,7% de pureza por HPLC).

Ejemplo 8 (fumarato de la molécula 07)

**(2E) But-2-enodioato de 5-bromo-3-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metil]-1H-indol**

**[0054]** Una solución de 10 g de 5-bromo-3-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metil]-1H-indol (en forma de aceite que contenía trazas de tolueno, un 98,3% de pureza por HPLC) en 20 ml de isopropanol, se añadió gota a gota en aproximadamente 2 horas a 30-35 °C en una solución compuesta por 65 ml de isopropanol, 15 ml de agua y 4,4 g de ácido fumárico anhidro. Después de agitar durante 2 horas a 20-25 °C, la mezcla de reacción se filtró y el producto cristalino se secó a 80 °C obteniendo 7,12 g (un 0,08% por Karl Fischer, un 99,4% de pureza por HPLC). Por enfriamiento de las aguas madres a -15 °C, se obtuvieron adicionalmente 1,23 g (un 0,17% por Karl Fischer, un 99,0% pureza por HPLC). El producto (fumarato de la molécula 7) tiene un punto de fusión de 199,4 °C (10%/min de DSC), espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,18 (s a, 1H), 7,75 (d, j = 1,9 Hz, 1H) 7,3 (d, j = 8,6 Hz, 1 H) 7,3 (d, j = 2,3 Hz, 1H), 7,18 (dd, j = 1,9 Hz y 8,6 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 3,41-3,31 (m, 1H), 3,21 (dd, j = 14 Hz y 4,5 Hz, 1H), 3,13-3,02 (m, 1H), 2,8-2,65 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,92-1,72 (m, 3H), 1,70-1,56 (m, 1H) y un ensayo con NaOH que se corresponde con una estequiometría 1:1 con ácido fumárico.

Ejemplo 9 (molécula 10)

**1-(3-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metil]-5-[(E)-2-(fenilsulfonil)etenil]-1H-indolo-1-il)etanona**

**[0055]** Una mezcla de 570 gramos de etanodioato de 5-bromo-3-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metil]-1H-indol, 4360 ml de tolueno, 4360 ml de agua y 436 ml de KOH acuoso al 50% en peso se cargó en un reactor y se agitó durante 15 minutos a 21-25 °C, a continuación después de decantar, la fase acuosa inferior se descartó y la fase orgánica se grabó con 436 ml de agua y se concentró hasta residuo, obteniendo 512 g de aceite. Este residuo se disolvió en 349 ml de dimetilformamida, a continuación se añadieron 289 ml de trietilamina y 196 ml de anhídrido acético. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 horas en agitación, a continuación un control por HPLC mostró la conversión completa en el compuesto acetilado. En otro matraz, se añadieron 959 ml de DMF desgasificada, 20,7 g de acetato de paladio y 56,7 g de tri-o-tolilfosfina. Después de agitar durante 30 minutos, se añadieron 313 g de fenil vinil sulfona, 436 ml de trietilamina y el compuesto acetilado en solución preparado anteriormente. Después de 5 horas a reflujo (aproximadamente 115 °C) y posterior enfriamiento 50 °C, la mezcla de reacción se añadió en un reactor que contenía 2550 ml de acetato de isopropilo y 436 ml de agua a 55 °C. Se añadieron 44 g de carbón vegetal activado y, después de agitación durante 1 hora, la mezcla de reacción se filtró sobre cartucho, lavando con 939 ml de acetato de isopropilo. Se usaron otros 500 ml de acetato de isopropilo para lavar el cartucho y a continuación se destiló al vacío para volver al volumen. Se añadieron 3489 ml de agua - entre 20 y 23 °C - en 1 hora, dejando en agitación durante aproximadamente 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a continuación, el producto en crudo se lavó con 1310 ml de agua y se secó a 35 °C hasta que se alcanzó el peso de 460,3 g (un 6,9% por Karl Fischer, un 97,0% de pureza por HPLC).

Ejemplo 10 (oxalato de la molécula 08)

**Etanodioato de 1-(5-bromo-3-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metil]-1H-indolo-1-il)etanona**

**[0056]** El compuesto acetilado obtenido de una manera similar a la del ejemplo 9 (14,2 g de aceite en crudo, puro a un 93% aproximadamente, que contenía tolueno) se disolvió en 14,2 ml de etanol y se añadió gota a gota en una solución de 3,79 g de ácido oxálico anhidro en 47,3 ml de etanol. Después de cristalización, el producto se filtró, se



lavó con etanol y se secó obteniendo 9,0 g de etanodioato de 1-(5-bromo-3-[[2R]-1-metilpirrolidin-2-il]metil)-1H-indolo-1-il)etanona, puro en un 99,5%. El producto (molécula 8 de oxalato) tiene un punto de fusión de 150 °C (10°/min de DSC), espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,27 (d, j = 8,8 Hz, 1H), 7,93 (d a, j = 1,9 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,51 (dd, j = 1,9 Hz y 8,8 Hz, 1H), 3,67-3,53 (m, 2H), 3,33 (dd a, j = 13,9 Hz y 4,7 Hz, 1H), 3,12-3,00 (m, 1H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,12-1,86 (m, 3H), 1,82-1,69 (m, 1H) y un título con NaOH que se corresponde con una estequiometría 1:1 con ácido oxálico.

Ejemplo 11 (molécula 10)

10 **1-(3-[[2R]-1-metilpirrolidin-2-il]metil)-5-[(E)-2-(fenilsulfonil)etil]-1H-indolo-1-il)etanona**

**[0057]** Para purificación, 160 g del producto obtenido en el ejemplo 9 se disolvieron en acetona y se cargó en una columna rellena con 400 g de gel de sílice, eluyendo con 4 litros de acetona/trietilamina en una relación de 99:1. Después de concentrar las fracciones que contenían el producto, se obtuvieron 143,3 g de producto. De éstos, 130 g se disolvieron en 390 ml de acetona y se volvieron a precipitar lentamente añadiendo 520 ml de agua. Después de 2 horas a 20-25 °C, el producto se filtró y se secó a 35 °C hasta que se alcanzó un peso constante, obteniendo 134,8 g (un 0,54% por Karl Fischer, un 99,1% de pureza por HPLC).

Ejemplo 12 (molécula 10)

20 **1-(3-[[2R]-1-metilpirrolidin-2-il]metil)-5-[(E)-2-(fenilsulfonil)etil]-1H-indolo-1-il)etanona**

**[0058]** Para purificación, 160 g del producto obtenido en el ejemplo 9 se disolvieron en acetona y se cargó en una columna rellena con 400 g de gel de sílice, eluyendo con 4 litros de acetona / trietilamina en una relación de 99:1. Después de concentrar las fracciones que contenían el producto, se obtuvieron 142,6 g de producto. De éstos, 120 g se disolvieron en 623 ml de tolueno y, después del tratamiento con 5 g de carbón vegetal decolorante, se volvió a precipitar mediante adición lentamente de 623 ml de heptano. Después del fin de semana a 20-25 °C, el producto se filtró y se secó a 35 °C hasta que se alcanza un peso constante, obteniendo 105,6 g (un 0,27% por Karl Fischer, un 98,6% de pureza por HPLC).

Ejemplo 13 (molécula 10)

30 **1-(3-[[2R]-1-metilpirrolidin-2-il]metil)-5-[(E)-2-(fenilsulfonil)etil]-1H-indolo-1-il)etanona**

**[0059]** Para purificación, 121 g de producto crudo, obtenido de una manera similar a la del ejemplo 9, se diluyeron con 484 ml de tolueno y 484 ml de heptano. Después de tratamiento y posterior filtración en caliente con 6 g de carbón vegetal decolorante, se añadieron 484 ml de heptano - a 20-25 °C - en 1 hora. Después de 2 horas a 20-25 °C, el producto se filtró y se secó a 35 °C hasta que se alcanza un peso constante, obteniendo 110,2 g (un 0,23% por Karl Fischer, un 99,0% de pureza por HPLC).

Ejemplo 14 (molécula 13)

45 **Bromhidrato de 3-[[2R]-1-metilpirrolidin-2-il]metil)-5-[2-(fenilsulfonil)etil]-1H-indol (bromhidrato de Eletriptán)**

**[0060]** Una solución compuesta por 2,8 g de carbonato potásico en 5,6 ml de agua se añadieron gota a gota en un matraz que contenía una mezcla de 55,6 g de 1-(3-[[2R]-1-metilpirrolidin-2-il]metil)-5-[(E)-2-(fenilsulfonil)etil]-1H-indolo-1-il)etanona en 222 ml de metanol. Después de 20 minutos, la HPLC mostró la conversión cuantitativa en 3-[[2R]-1-metilpirrolidin-2-il]metil)-5-[(E)-2-(fenilsulfonil)etil]-1H-indol, añadiendo a continuación 333 ml de agua el disolvente, por lo tanto, se evaporó al vacío hasta que se consiguió un residuo de 277 ml y se añadieron 278 ml de metiltetrahidrofurano en agitación para formar dos fases transparentes. Después de separación, la fase acuosa se extrajo de nuevo con 83 ml de metiltetrahidrofurano y las fases orgánicas de combinadas se lavaron con 138 ml de agua. Después de concentración hasta residuo (obteniendo 50,4 g de aceite, un 99,1% de pureza por HPLC), se añadieron 350 ml de acetona y 100 ml de agua. Después de tratamiento con carbón vegetal activado, se añadieron lentamente 10 ml de ácido bromhídrico acuoso al 62% hasta un pH 1,5. Después de tratamiento con carbón vegetal, la mezcla de reacción se sometió a hidrogenación en un autoclave a 20 °C y a continuación a 50 °C usando 18,5 g de paladio sobre carbono al 5% - humedad de un 50% - añadido en dos porciones, en forma de un catalizador. Después de la finalización de la reacción, después de filtrar el catalizador, la mezcla de reacción se concentró hasta residuo y se diluyó con 500 ml de acetona en agitación durante aproximadamente 16 horas. El producto se filtró y se secó a 40 °C hasta que se alcanzó un peso constante, obteniendo 38,5 g (un 0,19% por Karl Fischer, un 99,6% de pureza por HPLC).

Ejemplo 15 (molécula 13)

65 **Bromhidrato de 3-[[2R]-1-metilpirrolidin-2-il]metil)-5-[2-(fenilsulfonil)etil]-1H-indol (bromhidrato de**

**Eletriptán)**

**[0061]** La preparación del ejemplo 14 se ha repetido por hidrólisis del derivado de acetilo (molécula 10) con una amina orgánica.

5

**[0062]** 3 g de la molécula 10 se han disuelto en 12 ml de metanol, a continuación se añadieron gota a gota 1,58 ml de dimetiletilamina. Después de 1 h en agitación a temperatura ambiente y 5 h a reflujo, la mezcla de reacción se concentró y se volvió a disolver en 15 ml de metanol y esta operación se repitió de nuevo. El residuo se disolvió en 27 ml de metanol y se añadieron gota a gota 0,54 ml de una solución de HBr al 60% en agua. Después de 2 h, el producto cristalizado se filtró y se lavó con isopropanol, para dar 2,3 g de la molécula 12 que tenía una pureza de un 99,8%. Este intermedio se puede someter a hidrogenación tal como se describe en el ejemplo 14.

10

Ejemplo 16 (molécula 13)**15 Bromhidrato de 3-[[2(R)-1-metilpirrolidin-2-il]metil]-5-[2-(fenilsulfonil)etil]-1H-indol (bromhidrato de Eletriptán)**

**[0063]** Una solución de 2,5 g de carbonato potásico anhidro en 5 ml de agua se añadió gota a gota en una solución de 50 g de la molécula 10 en 200 ml de metanol, durante 15 minutos. La reacción se llevó a cabo en agitación a 20-25 °C y se controló por HPLC. Cuando el compuesto de partida estaba presente en una cantidad inferior a un 0,5%, la mezcla de reacción se llevó a pH 8 por adición de 5 ml de ácido acético y se trató con carbón vegetal decolorante. Después de la evaporación de la mayoría del disolvente, se añadieron 300 ml de agua y el disolvente se evaporó de nuevo hasta un residuo de 250 ml. Se añadió metiltetrahidrofurano (250 ml) y la mezcla se llevó a un pH de aproximadamente 12 con 6 ml de solución acuosa de NaOH al 30%. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 75 ml de metiltetrahidrofurano. Las fases orgánicas se recogieron y se lavaron con agua. La fase orgánica resultante se concentró al vacío a 50 °C, obteniendo 46,8 g de la molécula 11 en forma de un aceite.

20

25

**[0064]** Este aceite se disolvió en 450 ml de metanol y se trató gota a gota con 9 ml de HBr acuoso al 62% hasta que se alcanzó un pH 1,5, obteniendo la molécula 12. Después de 1 h en agitación a 20-25 °C, se añadieron a la suspensión 16,25 g de Pd al 5%/C (50% en húmedo), y la mezcla de reacción se hidrogenó en autoclave a 5 atm de hidrógeno y 20-25 °C. La reacción se controló por HPLC hasta que el producto de partida estaba presente en una cantidad inferior a un 0,5%, a continuación el catalizador se retiró por filtración y la mezcla se concentró al vacío hasta un aceite. El residuo se disolvió en 135 ml de isopropanol y de nuevo se concentró al vacío hasta un aceite. El residuo se diluyó con 450 ml de isopropanol y se calentó a reflujo durante 30 minutos. Se añadieron 200 ml adicionales de isopropanol, la mezcla se filtró sobre carbono activo y se concentró hasta el volumen inicial.

30

35

**[0065]** La temperatura se llevó lentamente a 20-25 °C, a continuación la suspensión se agitó a 20-25 °C y se filtró, lavando con 45 ml de isopropanol. El sólido se secó para dar 37,9 g de la molécula 13 sin procesar, rendimiento de un 69,1% y un 99,7% de pureza por HPLC.

40

**[0066]** La molécula 13 sin procesar (70 g) se diluyó con 168 ml de acetona y 672 ml de isopropanol. La mezcla resultante se calentó a reflujo hasta disolución, se trató con carbón vegetal decolorante y el disolvente se retiró. El residuo se diluyó con 154 ml de acetona y 616 ml de isopropanol, a continuación se enfrió en 1 hora a 10 °C y se agitó durante al menos 2 h a 10 °C. El sólido se filtró y se lavó con 140 ml de isopropanol, después se secó para dar 61,6 g de bromhidrato de Eletriptán, un 88% de rendimiento por cristalización, un 99,7% de pureza por HPLC.

45

Ejemplo 17 (molécula 13)**50 Purificación óptica de 3-[[2(R)-1-metilpirrolidin-2-il]metil]-5-[2-(fenilsulfonil)etil]-1H-indol (Eletriptán)**

**[0067]** 71 g de bromhidrato de Eletriptán (con una pureza enantiomérica de un 91% para la forma R y de un 9% para la forma S) se tratan con 355 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y aproximadamente 190 ml de NaOH al 2% en agua. El pH se ajusta a 12, a continuación la fase acuosa se separa y se extrae con 106 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las dos fases orgánicas se combinan y se lavan con 106 ml de H<sub>2</sub>O. Después de tratamiento con carbón vegetal decolorante y sulfato sódico, el disolvente se retira por evaporación rotatoria y se obtienen 56,3 g de base libre de eletriptán en forma de un aceite.

55

**[0068]** 53 g de base libre de Eletriptán con una pureza enantiomérica de un 91% para la forma R y de un 9% para la forma S, se disolvieron en 530 ml de etanol y se añadió gota a gota una solución de 2,5 g de ácido oxálico anhidro en 265 ml de etanol. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche, a continuación se filtró y el sólido se descartó (oxalato de Eletriptán enriquecido en enantiómero S)). El filtrado se trató con 2 g de carbono, se filtró y se concentró a sequedad produciendo 31,3 g de base libre de Eletriptán, un 100% de la forma R.

60

**[0069]** Opcionalmente, el producto obtenido de este modo se disuelve en 300 ml de cloruro de metileno y 100 ml de agua y el pH se lleva a pH 12 por adición de KOH acuoso al 10%. La fase acuosa se separa, mientras que la fase orgánica se concentra para dar un residuo de 29,6 g. Este residuo se disuelve en 592 ml de isopropanol y se trata

65

con 5,8 ml de ácido bromhídrico acuoso al 62% para alcanzar un pH final de 2,5. La sal de bromhidrato cristaliza. Después de 2 h en agitación, se filtra y se lava con 60 ml de isopropanol. Después de secar, se obtienen 29,8 g de bromhidrato de Eletriptán, un 100% de la forma R.

## 5 Ejemplo 18

### Ensayos de estabilidad del polimorfo en forma Beta de Bromhidrato de Eletriptán

**[0070]** La forma Beta de bromhidrato de Eletriptán obtenida de acuerdo con el procedimiento de la invención se ha sometido a una serie de experimentos para evaluar su estabilidad frente a la conversión en la Forma Alfa de punto de fusión más elevado o en amorfo.

**[0071]** Estos experimentos se han llevado a cabo en diversos disolventes y en diversas condiciones de temperatura y de tiempo. En todos los experimentos, la Forma Beta del bromhidrato de Eletriptán no se convirtió en la Forma A, amorfo u otras formas cristalinas o en cualquier forma hidratada. La traza de DSC es la misma para todos los productos preparados de acuerdo con el Ejemplo 18 y es la misma que la del polimorfo Beta.

**[0072]** Los resultados se presentan en la siguiente tabla.

| Eletriptán.HBr (mg) | Disolvente 1 (ml) | Disolvente 2 (ml) | Temperatura °C | Tiempo h          |
|---------------------|-------------------|-------------------|----------------|-------------------|
| 250                 | t-BuOH (18)       | -                 | Δ/TA           | 48                |
| 250                 | t-BuOH (33)       | Agua (0,525)      | Δ/TA           | 48                |
| 250                 | MEK (2,5)         | Agua (0,075)      | TA             | durante una noche |
| 250                 | Ciclohex. (2,5)   | -                 | 80 °C          | 6                 |
| 250                 | Heptanos (2,5)    | -                 | 80 °C          | 6                 |
| 250                 | Xileno (2,5)      | -                 | 80 °C          | 6                 |
| 250                 | iPrOAc (2,5)      | -                 | 80 °C          | 6                 |
| 250                 | tBuOAc (2,5)      | -                 | 80 °C          | 6                 |
| 250                 | nBuOAc (2,5)      | -                 | 80 °C          | 6                 |
| 250                 | i-BuOH (2,5)      | -                 | 80 °C          | 6                 |
| 250                 | Me/i-Bu carbinol  | -                 | 80 °C          | 6                 |

20

|      |                                       |              |       |                   |
|------|---------------------------------------|--------------|-------|-------------------|
|      | (2,5)                                 |              |       |                   |
| 250  | Carbonato de dietilo (2,5)            | -            | 80 °C | 6                 |
| 250  | Carbonato de dimetilo (2,5)           | -            | 80 °C | 6                 |
| 250  | CH <sub>2</sub> C <sub>12</sub> (2,5) | -            | 80/TA | durante una noche |
| 250  | MeTHF (2,5)                           | -            | 80/TA | 5                 |
| 250  | Me/i-BuK (2,5)                        | -            | 80/TA | 5                 |
| 250  | DEK (2,5)                             | -            | 80/TA | 5                 |
| 250  | PhCl (2,5)                            | -            | 80/TA | 5                 |
| 100  | Agua (2)                              | -            | Δ/TA  | durante una noche |
| 1000 | Acetona (2,5)                         | Agua (0,125) | TA/Δ  | 48                |
| 250  | -                                     | -            | 80 °C | durante una noche |
| 250  | Agua-atm. saturada.                   | -            | TA    | 48                |
| 100  | Sonicación                            | -            | TA    | 5                 |

**[0073]** Además, los mismos experimentos que se describen en la patente US 6110940 (ejemplo 2) y en el documento WO2008/137134 (ejemplos 16, 17, 18, 19) para convertir la forma Beta de Eletriptán en la forma Alfa y los que se describen en el documento WO2008/137134 (ejemplos 2, 7, 8, 12 y 13) para convertir la forma Beta de Eletriptán en amorfa, se llevaron a cabo sobre Eletriptán, forma Beta de Bromhidrato obtenida con el procedimiento de la invención, aplicando exactamente las mismas condiciones. Todos estos ensayos sólo proporcionaron la forma Beta de bromhidrato de Eletriptán. Además, todos los ensayos llevados a cabo durante un estudio de DSC dirigido a

componer la forma Beta de bromhidrato de Eleriptán obtenida con el procedimiento de la invención con otras formas por medio de ciclos de calentamiento/enfriamiento siempre proporcionaron la Forma Beta. Estos resultados confirman la estabilidad de la forma Beta de bromhidrato de Eleriptán obtenida con el procedimiento de la invención y su diferente comportamiento en comparación con la misma forma que se describe en el Estado de la Técnica.

5

Ejemplo 1.9

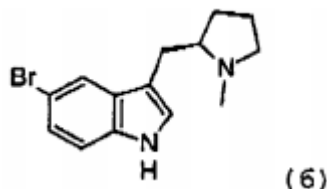
**Ensayo de higroscopicidad del polimorfo de la Forma Beta de Bromhidrato de Eleriptán**

- 10 **[0074]** La forma estable Beta de bromhidrato de Eleriptán obtenida de acuerdo con el procedimiento de la invención se ha sometido al ensayo de higroscopicidad tal como se describe en la Farmacopea Europea 5.0 (25 °C, humedad relativa de un 80%, 24 h). El bromhidrato de Eleriptán resulta no higroscópico (0,1%).

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la síntesis de Eletriptán o de su sal, que comprende las siguientes etapas:

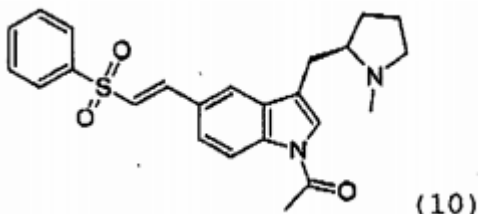
5 a) Salificar el intermedio de fórmula (6)



usando un ácido dicarboxílico para obtener una sal derivada;

10 b) opcionalmente, purificar dicha sal obtenida de acuerdo con la etapa a) por cristalización en disolvente para obtener una sal purificada del intermedio de fórmula (6);

c) Convertir dicha sal del intermedio de fórmula (6) de acuerdo con la etapa a) o dicha sal purificada de acuerdo con la etapa b) en un intermedio de fórmula (10)



15 d) Convertir el intermedio de fórmula (10) en Eletriptán o su sal.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual dichas etapas a) y b) para salificar el intermedio (6) y cristalizar la sal así obtenida se llevan a cabo en un disolvente orgánico o en una mezcla de agua y un disolvente orgánico miscible en agua.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el cual dicho ácido dicarboxílico es ácido fumárico o ácido oxálico.

25 4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el cual dicha etapa c) de convertir la sal del intermedio (6) obtenida de acuerdo con la etapa a) o la etapa b) en dicho intermedio (10) se obtiene a través de la acilación del nitrógeno indólico y posterior condensación de Heck del intermedio así obtenido con fenil vinil sulfona en presencia de tri-*o*-tolilfosfina y un catalizador de Pd(Ac)<sub>2</sub>.

30 5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el cual dicho intermedio acetilado (6) se convierte en sal de ácido oxálico y se purifica por cristalización y posible recristalización por medio de disolventes adecuados.

6. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el cual dicha etapa d) de convertir el intermedio de fórmula (10) en Eletriptán o su sal comprende:

35 d1) reacción de desacilación del intermedio de fórmula (10), y  
d2) reducción del doble enlace C=C adyacente al grupo sulfónico, de manera que se obtiene Eletriptán o su sal.

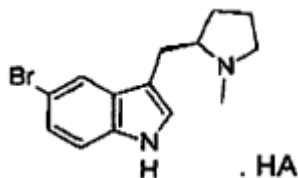
40 7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el cual dicha etapa d1) se lleva a cabo en presencia de carbonato potásico en metanol o en presencia de una trialkilamina.

8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en el cual dicho intermedio desacilado (10) se salifica con ácido bromhídrico antes de ser sometido a hidrogenación catalítica, obteniéndose directamente, después de dicha  
45 reacción de hidrogenación, bromhidrato de Eletriptán.

9. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende adicionalmente una etapa en la cual dicha base libre de Eletriptán se trata con una cantidad de aproximadamente un 2% a un 6% en peso, con respecto al peso de Eletriptán, de ácido oxálico en etanol, eliminando por filtración el sólido formado y

recuperandodel filtrado la base libre de Eletriptán con una pureza óptica de aproximadamente un 100%.

10. Compuesto de fórmula:



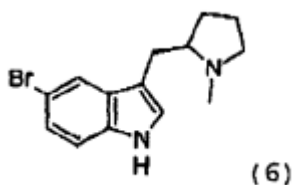
5

donde HA es un ácido dicarboxílico.

11. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, donde HA es ácido fumárico o ácido oxálico.

10

12. Procedimiento para la preparación del compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 ó 11, que comprende la salificación del intermedio de fórmula (6)



(6)

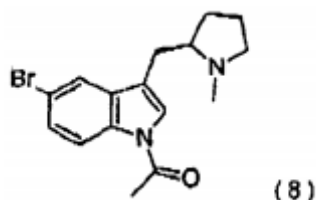
15

usando un ácido dicarboxílico.

13. Uso del compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 ó 11 para la preparación de Eletriptán y sus sales.

20 14. Procedimiento para la síntesis de Eletriptán o de su sal, que comprende las siguientes etapas:

i) Salificar el intermedio de fórmula (8)



(8)

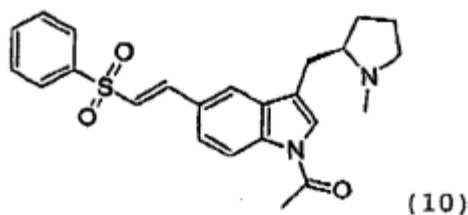
25

usando un ácido dicarboxílico para obtener una sal derivada, preferentemente sal con ácido fumárico o ácido oxálico;

ii) opcionalmente, purificar dicha sal obtenida de acuerdo con la etapa i) por cristalización en disolvente para obtener una sal purificada del intermedio de fórmula (8);

30

iii) Convertir dicha sal del intermedio de fórmula (8) de acuerdo con la etapa i) o dicha sal purificada de acuerdo con la etapa ii) en un intermedio de fórmula (10);



(10)

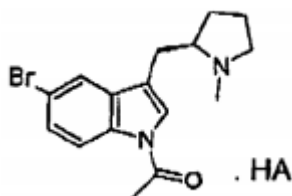
35

iv) Convertir el intermedio de fórmula (10) en Eletriptán o su sal,

donde dichas etapas i) e ii) se llevan a cabo tal como se ha descrito con respecto al intermedio (6) en las reivindicaciones anteriores.

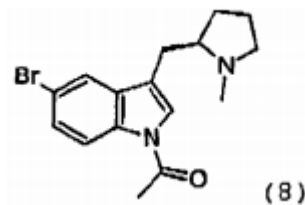
15. Compuesto de fórmula:

5



donde HA es un ácido dicarboxílico, preferentemente ácido fumárico o ácido oxálico.

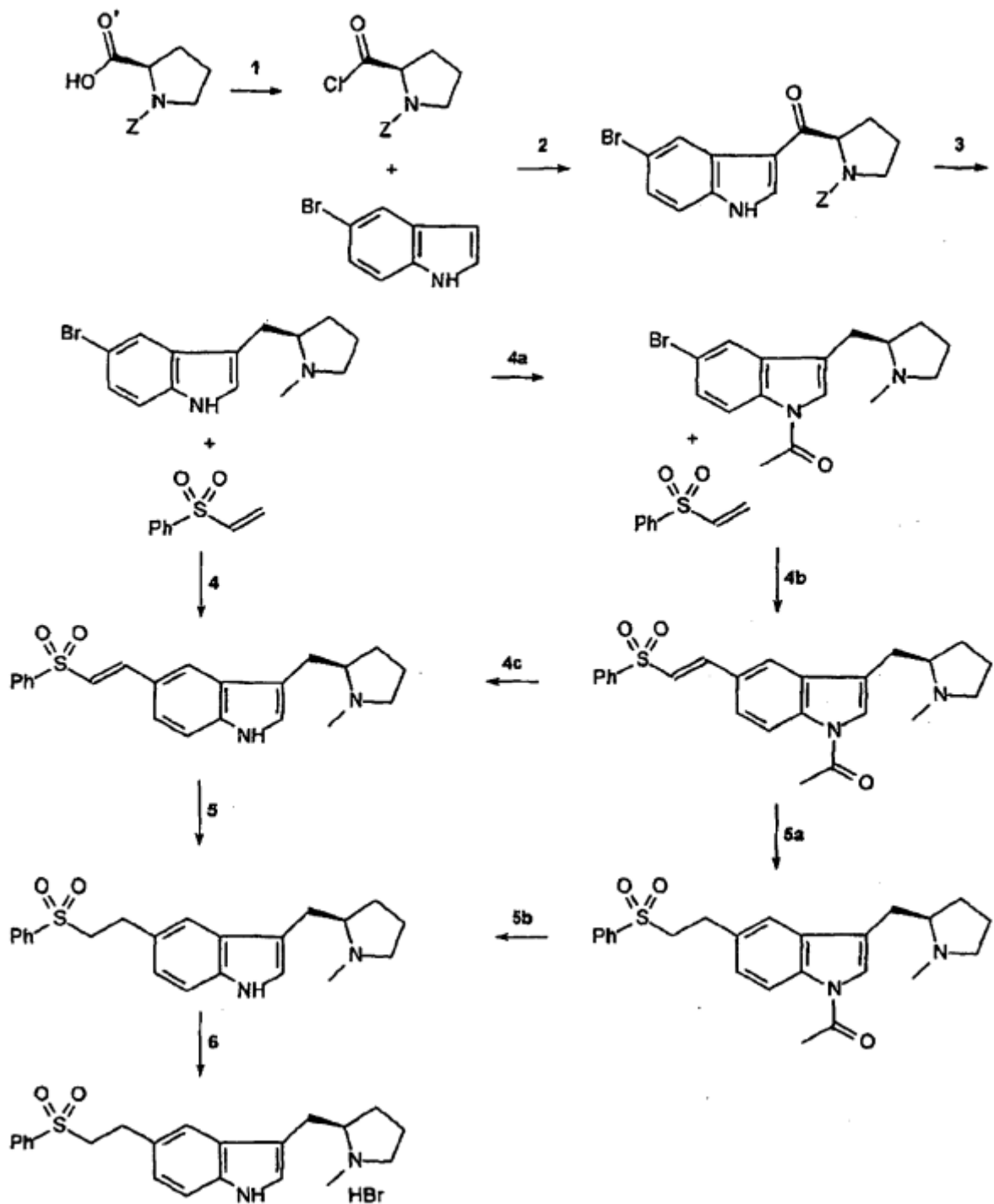
10 16. Procedimiento para la preparación del compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 que comprende la salificación del intermedio de fórmula (8)



15 usando un ácido dicarboxílico, preferentemente ácido fumárico o ácido oxálico.

17. Uso del compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 para la preparación de Eletriptán y sus sales.

FIG. 1





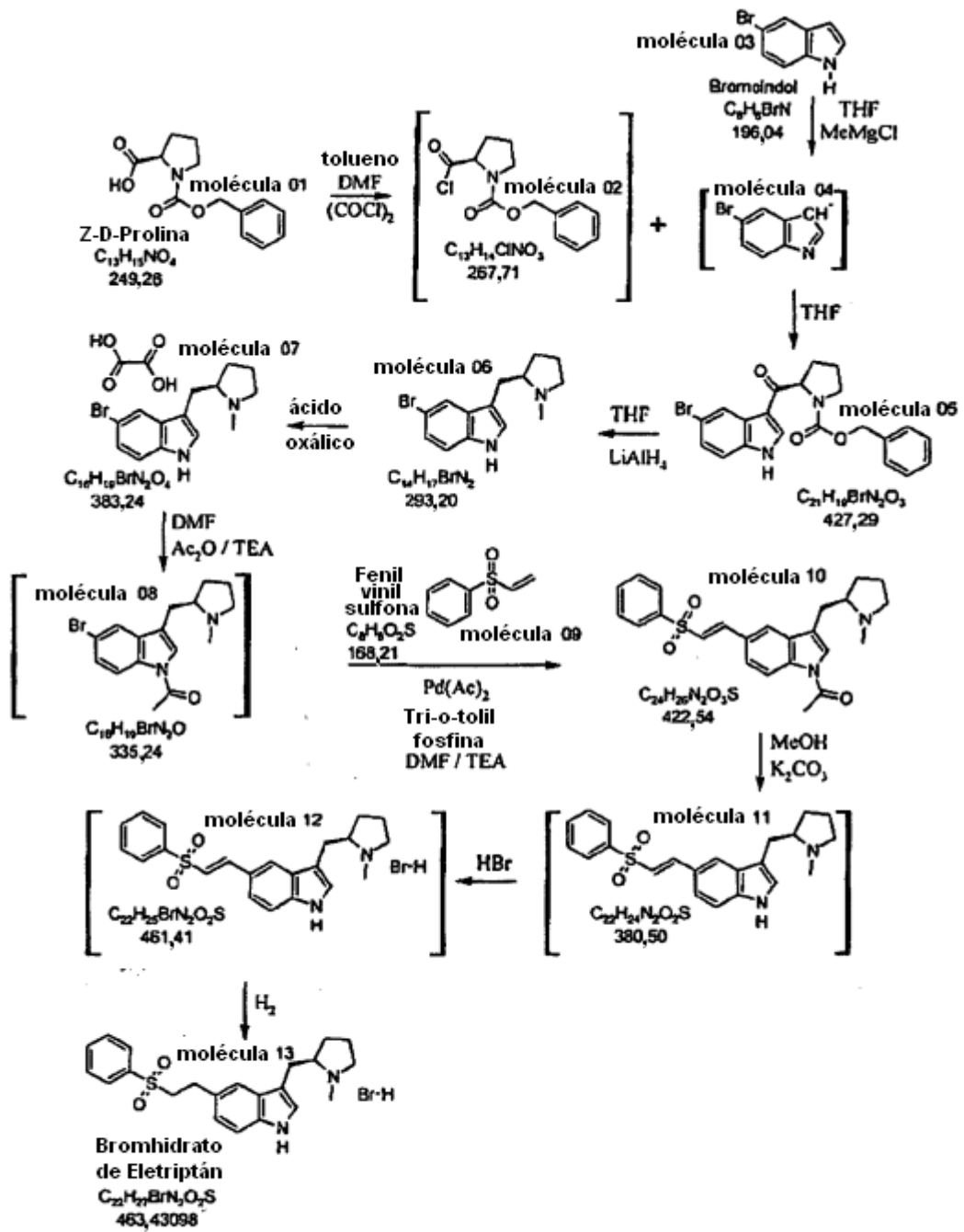


FIG. 2

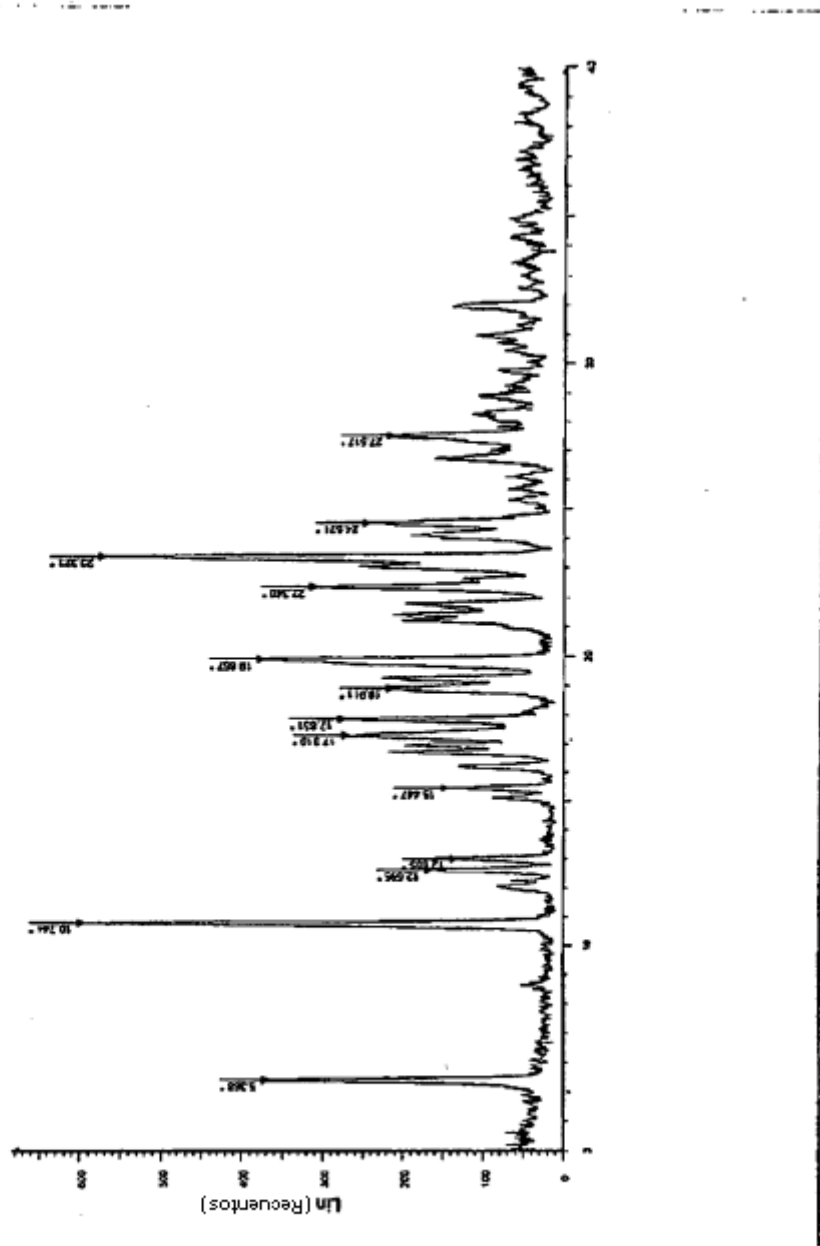


Fig. 3

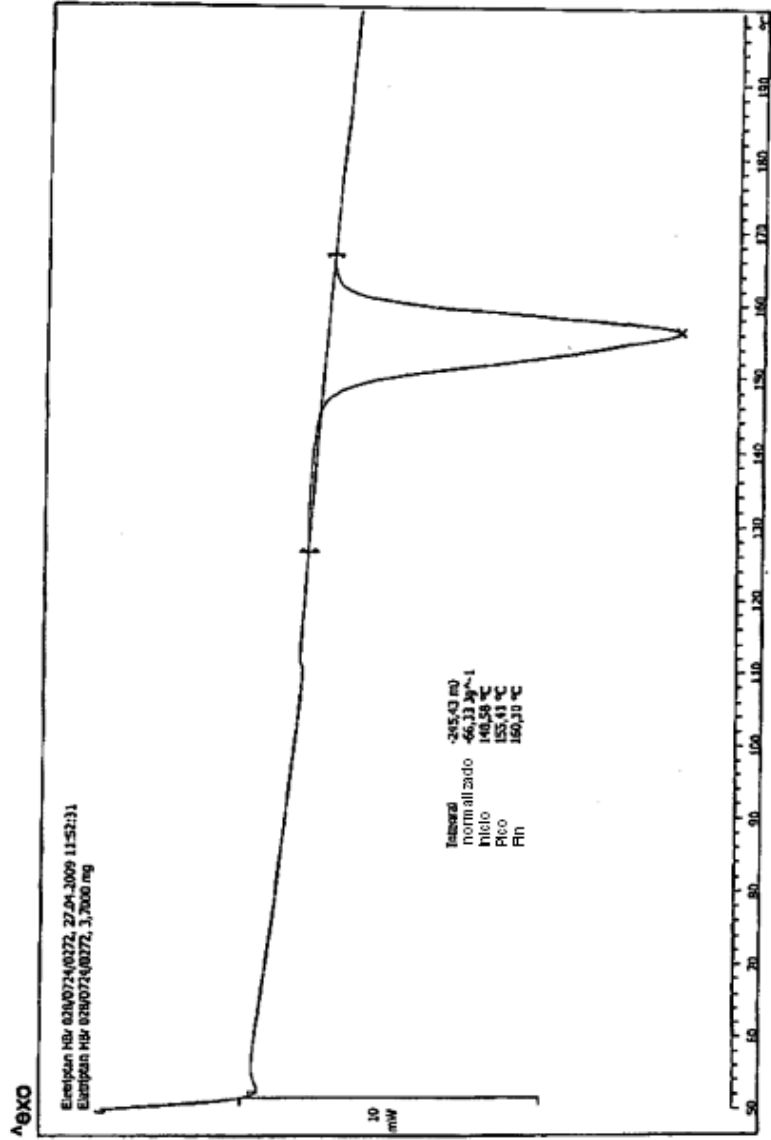


Fig. 4

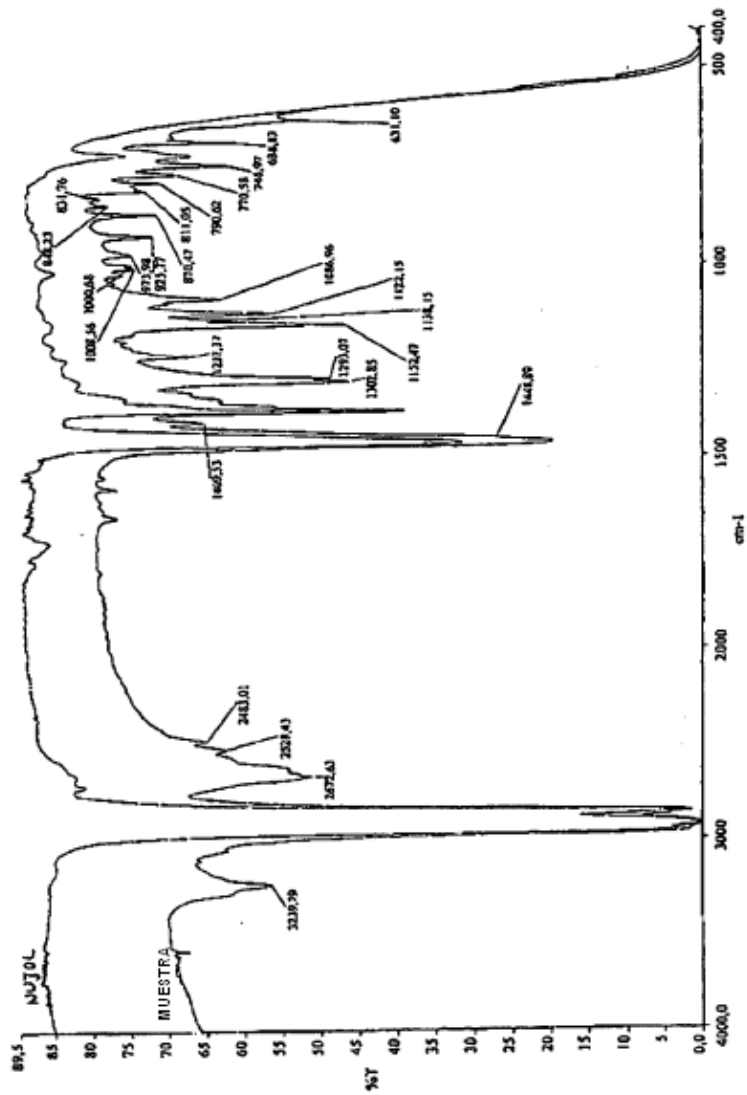


Fig. 5

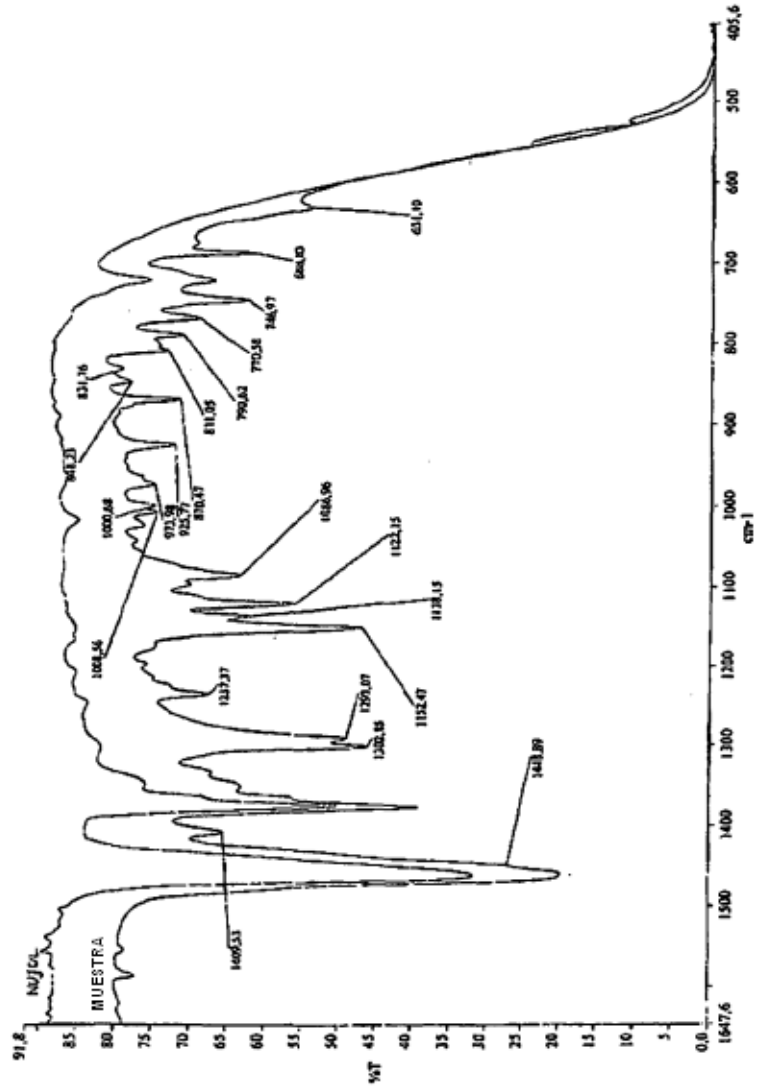


Fig. 6

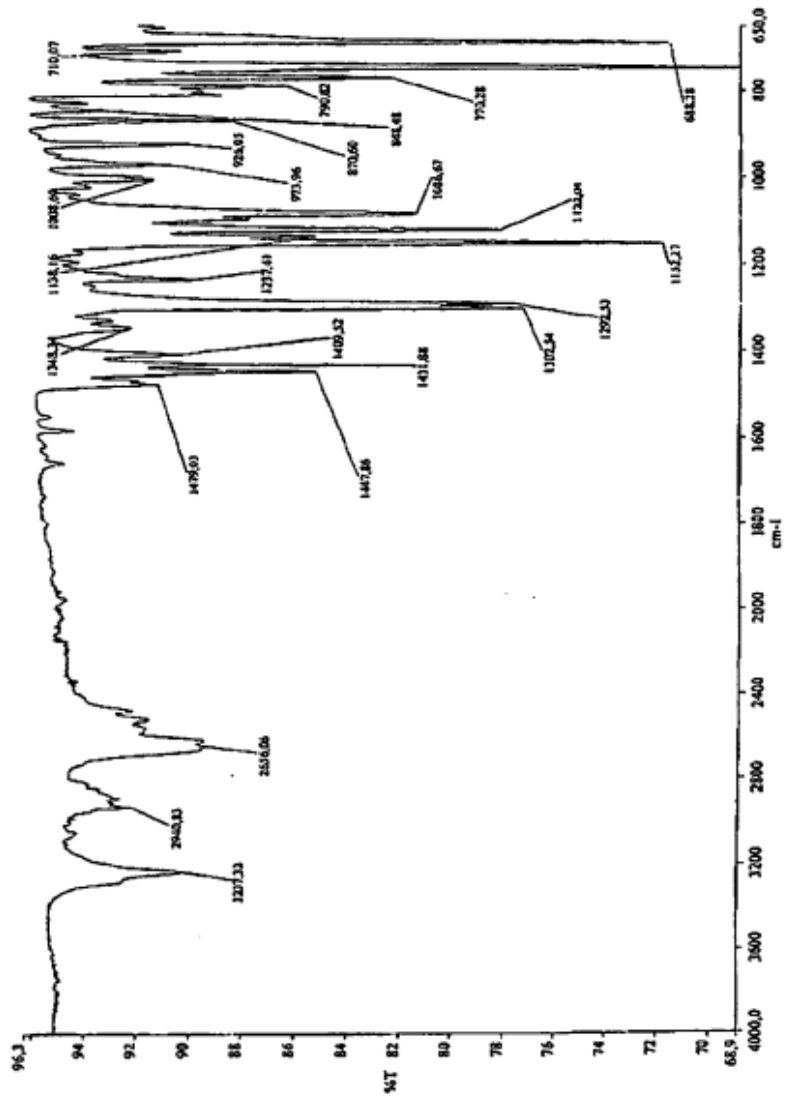


Fig. 7

**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

*Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden 5 excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.*

**Documentos de patentes citados en la descripción**

- EP 0592438 A [0004]
- US 5545644 A [0004] [0005]
- US 6100291 A [0004]
- WO 2008150500 A [0005]
- US 6110940 A [0041] [0073]
- EP 1135381 B1 [0041]
- WO 2008137134 A [0041] [0073]

10