

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 551**

51 Int. Cl.:

**C07D 249/04** (2006.01)

**A61K 31/4192** (2006.01)

**A61P 25/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2010 E 10156334 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2012 EP 2230234**

54 Título: **Procedimiento de preparación de rufinamida**

30 Prioridad:

**16.03.2009 IT MI20090394**

**23.03.2009 IT MI20090444**

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

**10.04.2013**

73 Titular/es:

**DIPHARMA FRANCIS S.R.L. (100.0%)**

**VIA BISSONE, 5**

**20021 BARANZATE (MI), IT**

72 Inventor/es:

**ATTOLINO, EMANUELE;**

**COLOMBO, LINO;**

**MORMINO, ILARIA y**

**ALLEGRI, PIETRO**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 400 551 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).

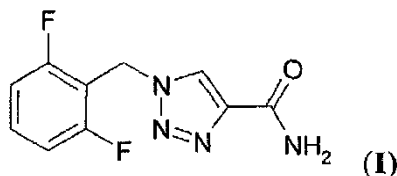
## DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de rufinamida

La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso de preparación de 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

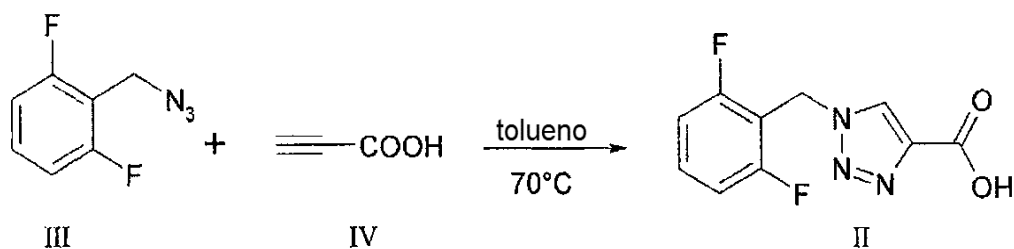
5 **Antecedentes tecnológicos**

La 1-(2,6-Difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, es decir, rufinamida, de fórmula (I), es un compuesto conocido con acción anticonvulsiva, específicamente utilizado en combinación con otros medicamentos antiepilépticos para el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut, una forma rara de epilepsia.



- 10 WANG, JUNMIN et al: "Synthesis and anticonvulsant activity of 1-substituted benzyl-N-substituted-1,2,3-triazole-4-formamides"; PROGRESS IN NATURAL SCIENCE, 16(9), 925-929, 2006 divulga un procedimiento de cicloadición térmica para la preparación de rufinamida utilizando 2,6-difluorobenzilazida y propiolato de etilo en etanol a reflujo.

- 15 El documento US-4.789.680 divulga la síntesis de rufinamida a través del ácido 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico ácido de fórmula (II), que a su vez se obtiene mediante la cicloadición 1,3-dipolar de la 2,6-difluorobencil azida de fórmula (III) con ácido propiónico de fórmula (IV) (Esquema 1):

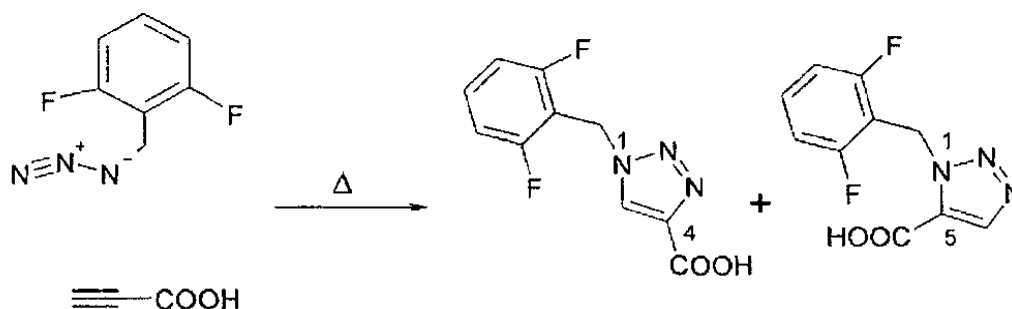


## Esquema 1

en el que la reacción se lleva a cabo a 70°C por reacción de la 2,6-difluorobencil azida con ácido propiónico en tolueno durante varias horas.

- 20 Este procedimiento, sin embargo, adolece de varios problemas que limitan su aplicabilidad a escala industrial, en particular, los siguientes:

1) la cicloadición térmica de la azida de alquilo de fórmula (III) con un alquino de fórmula (IV), como se define anteriormente, conduce a mezclas de 1,4 y 1,5 triazoles disustituidos regioisómeros (Esquema 2).



Esquema 2

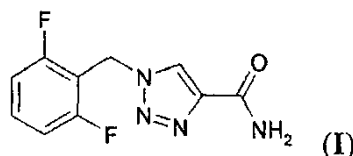
2) las azidas de alquilo son potencialmente explosivas, el riesgo de explosión aumenta a temperaturas más altas, por lo tanto, es más seguro llevar a cabo las reacciones que implican azidas de alquilo a aproximadamente la temperatura ambiente en lugar de altas temperaturas.

- 5 ROSTOVTSSEV V.V. et al: "A Stepwise Huisgen Cycloaddition process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes"; ANGEWANDTE CHEMIE, INTERNATIONAL EDITION, WILEY VCH VERLAG, vol. 41, no. 14, páginas 2596-2599 divulga un método sintético para la cicloadición de alquinos y azidas orgánicas en presencia de un catalizador de cobre con altos rendimientos y estereoselectividad.

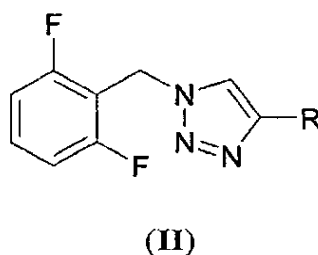
- 10 Por tanto, existe la necesidad de un procedimiento industrial alternativo que permita preparar rufinamida a gran escala, de manera segura y con una selectividad regioisomérica mejorada y una mayor pureza química.

#### Descripción detallada de la invención

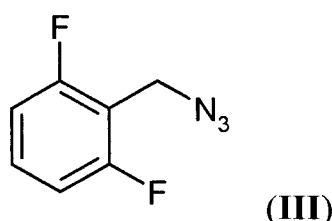
El objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de rufinamida, de fórmula (I),



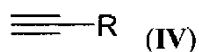
que comprende la síntesis regioselectiva de un compuesto de fórmula (II),



- 15 en la que R es COOR<sup>1</sup> en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno, un metal alcalino, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aril-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, o un grupo arilo; CN, CONH<sub>2</sub>, COCH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>OR<sup>2</sup> en la que R<sup>2</sup> es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, mediante un procedimiento que comprende la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de la 2,6-difluorobencil azida de fórmula (III)



con un alquino terminal de fórmula (IV),



en la que R es como se ha definido anteriormente,

en presencia de un catalizador a base de una sal de cobre monovalente;

- 5 para obtener un compuesto de fórmula (II) que es rufinamida cuando en un compuesto de fórmula (IV) R es CONH<sub>2</sub>, o un compuesto de fórmula (II), en la que R, siendo lo definido anteriormente, es diferente de CONH<sub>2</sub>, y su posterior conversión a rufinamida de fórmula (I).

R<sup>1</sup> como un metal alcalino es generalmente sodio o potasio.

- 10 Un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> puede ser lineal o ramificado, generalmente un grupo o residuo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, más preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o terc-butilo.

Un grupo arilo es, por ejemplo, fenilo o naftilo.

Un grupo aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, en el que el grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> es como se ha definido anteriormente, es preferiblemente bencilo o feniletilo.

- 15 Un grupo protector de hidroxilo es, por ejemplo, uno de los grupos protectores usados comúnmente en la química de los azúcares, en particular, bencilo.

En un compuesto de fórmula (II) y (IV) R es preferiblemente COOH o CONH<sub>2</sub>.

Un catalizador a base de una sal de cobre monovalente es generalmente un compuesto de cobre (I), que tiene la estructura siguiente (V)



- 20 en la que X es un anión orgánico o inorgánico.

Un anión inorgánico puede ser, por ejemplo, un haluro, generalmente un cloruro o yoduro, un cianuro o un tiocianato.

Un anión orgánico puede ser acetato, tiofenolato, trifluorometanosulfonato o hexafluorofosfato.

- 25 De acuerdo con un aspecto preferido de la invención, el catalizador basado en una sal de Cu(I) puede ser generado in situ por reacción entre un compuesto de cobre (II) y un agente reductor adecuado, en el que un compuesto de cobre (II) tiene generalmente una de las dos fórmulas siguientes (VI) o (VII)



en la que Y es un anión monovalente y Z es un anión bivalente.

- 30 Un anión monovalente Y se puede seleccionar de, por ejemplo, un haluro, tal como cloruro o bromuro, nitrato, perclorato, formiato, acetato, trifluoroacetato, acetilacetato, trifluorometanosulfonato y tetrafluoroborato; preferiblemente Y es un haluro, en especial cloruro.

Un anión divalente Z se puede seleccionar a partir de, por ejemplo, sulfato, tartrato y carbonato, preferiblemente Z es sulfato.

- 35 Un agente reductor adecuado es un compuesto, como se conoce en la técnica, capaz de reducir una sal de cobre bivalente a una sal de cobre monovalente y se puede seleccionar, por ejemplo, del grupo que comprende bisulfito o metabisulfito de sodio, azúcares reductores, preferiblemente glucosa y fructosa, ácido ascórbico o sus sales, por ejemplo, ascorbato de sodio. Preferiblemente, el compuesto de cobre (II) es CuSO<sub>4</sub> y el agente reductor es ácido ascórbico.

- 40 La cantidad molar de compuesto de cobre (II), por ejemplo, CuSO<sub>4</sub>, respecto a la azida de fórmula (III) puede estar comprendida entre aproximadamente 0,01% y 2%, preferiblemente entre aproximadamente 0,1% y 1%.

La relación molar entre el agente reductor y los iones racémicos es al menos estequiométrica, preferiblemente varía en el intervalo desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10.

- 45 La reacción entre un compuesto de fórmula (III) y un compuesto de fórmula (IV), o una sal del mismo, puede llevarse a cabo en agua o en una solución acuosa de un disolvente orgánico polar miscible en agua, o preferiblemente en un disolvente polar anhidro.

Dicho disolvente polar puede ser, por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, un nitrilo, tal como acetonitrilo, dimetilsulfóxido; un alcohol, tal como un alcohól C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, en particular metanol, etanol, isopropanol o terc-butanol; una cetona C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, tales como acetona, metil-etil-cetona, o mezclas de dos o más de dichos disolventes, preferiblemente 2 o 3 de los mismos.

- 5 De acuerdo con un aspecto preferido de la invención, la reacción entre un compuesto de fórmula (III) y un compuesto de fórmula (IV), o una sal del mismo, puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico polar anhidro, seleccionado a partir de, por ejemplo, un disolvente orgánico polar como se ha indicado anteriormente.

Preferiblemente, la reacción se puede llevar a cabo en un alcohól C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, tal como metanol, etanol, isopropanol o una mezcla de dos o más, preferiblemente dos o tres alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, más preferiblemente en metanol o etanol.

- 10 Se ha encontrado sorprendentemente que el uso de un disolvente polar anhidro, en particular un alcohól, en lugar de mezclas acuosas que contienen disolventes orgánicos, hace que la reacción sea más controlable y reproducible desde un punto de vista industrial, además de que la mezcla de reacción es siempre homogénea y monofásica. Esto afecta a los rendimientos de la reacción que son, por lo tanto, más constantes y reproducibles. Además, el procesamiento de la mezcla de reacción y la recuperación del producto final requieren menos pasos, dando de este modo el producto final en tiempos cortos, altos rendimientos y mayor pureza.

Normalmente, los compuestos de fórmula (III) y (IV) se hacen reaccionar en la forma de una solución de los mismos en el disolvente de reacción, como se ha definido anteriormente, en una concentración que varía entre aproximadamente 0,1 y 10 M, preferiblemente entre aproximadamente 0,1 y 2 M.

- 20 La reacción entre un compuesto de fórmula (III) y un compuesto de fórmula (IV), o una sal del mismo, se puede llevar a cabo a una temperatura que varía desde aproximadamente 0°C hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente entre aproximadamente 20 y 40°C.

Un compuesto de fórmula (II) obtenido así se puede recuperar de la mezcla de reacción, por ejemplo, por cristalización.

- 25 Un compuesto de fórmula (II) se puede convertir en otro compuesto de fórmula (II) o en rufinamida, de acuerdo con métodos conocidos.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (II) se puede convertir en otro compuesto de fórmula (II) de manera similar a lo descrito anteriormente en relación con la conversión de un compuesto de fórmula (IV) en otro compuesto de fórmula (IV).

- 30 La posterior conversión de un compuesto de fórmula (II) en rufinamida de fórmula (I) puede llevarse a cabo de acuerdo con técnicas conocidas para la interconversión de grupos funcionales. Por ejemplo, la conversión de un compuesto de fórmula (II), en la que R es un grupo carboxílico, en la amida correspondiente, se puede efectuar de acuerdo con la ruta sintética descrita en el documento US-4.789.680. La conversión de un compuesto de fórmula (II) en la que R es CN en rufinamida de fórmula (I) puede llevarse a cabo por hidrólisis básica.

- 35 El tamaño de los cristales de rufinamida, obtenida de acuerdo con el presente procedimiento, se caracteriza por un valor D<sub>50</sub> que varía desde 25 hasta 250 nm. Si se desea, dicho valor puede reducirse por micronización o molienda fina.

- 40 Un compuesto de fórmula (II), así como rufinamida, obtenible por el procedimiento de la invención, tiene una pureza química igual o superior al 90% (HPLC), preferiblemente igual o superior al 99,9% (HPLC), que es una calidad apropiada para satisfacer los requisitos reglamentarios para medicamentos. En particular, un compuesto de fórmula (II), o una sal del mismo, así como rufinamida, tienen una pureza isomérica igual o superior al 99,9%.

Un compuesto de fórmula (III) es conocido y se puede preparar a partir del correspondiente cloruro o bromuro de 2,6-difluorobencilo comercialmente disponible, de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

- 45 Los compuestos de fórmula (IV) son conocidos o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (IV), en la que R es COOH, COCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH y COOCH<sub>3</sub> están disponibles comercialmente. Los compuestos de fórmula (IV) en la que R es CONH<sub>2</sub> o CN se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (IV) en la que R es COOCH<sub>3</sub> de acuerdo con la ruta sintética descrita en J. Am. Chem. Soc. 1988, 110(12), 3965-3969.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

- 50 **Ejemplo 1**

#### **Síntesis del compuesto (III): 2,6-difluorobencil azida**

En un matraz de fondo redondo se disuelve NaN<sub>3</sub> (4,0 g, 61,5 mmoles) en H<sub>2</sub>O (20,5 ml), a continuación se añaden

al mismo cloruro de 2,6-difluorobencilo (2,0 g, 12,3 mmoles) y cloruro de tetrabutylamonio (0,68 g, 2,46 mmoles). La reacción se mantuvo a 40°C durante 1 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases se separaron, la capa orgánica se lavó con agua y a continuación se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto (III) se obtiene como un aceite con un rendimiento del 88%.

5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), ppm: 7,40-7,30 (m, 1H), 7,03-6,92 (m, 2H), 4,45 (s, 2H).

### Ejemplo 2

#### Síntesis del compuesto (II): ácido 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

10 Se suspende 2,6-difluorobencil azida (III) (3,5 g, 20,7 mmoles) en una mezcla de H<sub>2</sub>O-tBuOH 1:1 (80 ml), a continuación se añaden a la misma ácido propiólico (1,59 g, 22,8 mmoles), una solución de ácido ascórbico 1 M (2,1 ml) y una solución de CuSO<sub>4</sub> 0,3 M (0,7 ml). La mezcla de reacción se mantiene a 40°C, en agitación y finaliza después de 2 h. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, precipitando así el producto. El sólido se filtra en un filtro Buchner, se lava con éter etílico y se seca a vacío.

Se obtiene un sólido blanco cristalino con un rendimiento del 71%. Las aguas madre se concentran a presión reducida y el residuo se somete a una cristalización adicional. Rendimiento total: 94%.

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 8,74 (s, 1 H), 7,58-7,47 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 5,73 (s, 2H).

### Ejemplo 3

#### Síntesis del compuesto (II): ácido 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

20 Se suspende 2,6-difluorobencil azida (III) (7,0 g, 41,4 mmoles) en una mezcla H<sub>2</sub>O-tBu 1:1 (120 ml), a continuación se añaden a la misma ácido propiólico (3,19 g, 45,6 mmoles), una solución de ácido ascórbico 1 M (4,2 ml) y una solución de CuSO<sub>4</sub> 0,3 M (1,4 ml). La mezcla de reacción se mantiene a 25°C en agitación y finaliza después de 2 h. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, precipitando así el producto. El sólido se filtra en un filtro Buchner, se lava con éter etílico y se seca a vacío.

Se obtiene un sólido blanco cristalino con un rendimiento del 80%.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 8,74 (s, 1 H), 7,58-7,47 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 5,73 (s, 2H).

### Ejemplo 4

#### Síntesis del compuesto (I): 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxiamida (rufinamida)

30 El ácido carboxílico (II) (1,5 g, 6,27 mmoles) se trata a temperatura ambiente en agitación con cloruro de tionilo (15 ml). Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 h. El exceso de cloruro de tionilo y los otros compuestos volátiles de la reacción se separan por destilación a presión atmosférica y después a presión reducida. El cloruro de ácido resultante es sólido a temperatura ambiente y se disuelve en tolueno (15 ml). La solución se introduce en un embudo de decantación, a continuación se añade lentamente a una solución acuosa concentrada de amoníaco (15 ml, 30% en peso), se enfría en un baño de agua helada. Después de finalizada la adición, la mezcla se deja que alcance la temperatura ambiente y se diluye con etanol. El abundante precipitado formado se filtra con un filtro Buchner. Rendimiento 91%.

35 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ ppm: 8,56 (s, 1 H), 7,87 (sa, 1H), 7,60-7,43 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 5,72 (s, 2H).

### Ejemplo 5

#### Síntesis del compuesto (IV): Propiolamida

40 Se añade lentamente gota a gota propiolato de metilo (IV) (72 g, 0,86 mol) a una solución acuosa de amoníaco al 33% (240 ml) enfriado a -30°C. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 1 hora y a continuación se lleva de nuevo lentamente hasta aproximadamente 25°C. La reacción se concentra a presión reducida para dar un residuo, que se recoge a continuación con metil terc-butil éter (350 ml) y la solución se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, a continuación se filtra y se concentró a presión reducida para obtener 53 g de un sólido amarillo que no se purifica, sino que se utiliza directamente en la reacción posterior. Rendimiento: 89%.

### Ejemplo 6

#### Síntesis del compuesto (I): 1-(2,6-Difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxiamida (rufinamida)

50 Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con 2,6-difluorobencil azida (100 g, 0,59 moles) disuelta en metanol (300 ml), a continuación se añade, agitando, propiolamida (49 g, 0,71 mol) obtenida según el Ejemplo 5 hasta obtener una solución. Después, se añaden sucesivamente CuSO<sub>4</sub> pentahidratado (1,46 g, 5,9 mmoles) y ácido ascórbico (5,19 g, 29,6 mmoles). La mezcla de reacción alcanza espontáneamente 40°C y se mantiene en agitación durante 4 horas a la misma temperatura. El sólido formado se filtra, se lava con metanol y agua y se seca en un horno a 50°C, obteniéndose así 133 g de un sólido bruto con un rendimiento del 89%. El sólido se suspende en agua (300 ml), la suspensión se trata con amoníaco acuoso al 33% (50 ml) y se deja en agitación durante 3 horas, a continuación el sólido blanco resultante se filtra y se seca en un horno. Se obtienen 130 g de un sólido cristalino con un rendimiento del 87%.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 8,56 (s, 1 H), 7,87 (sa, 1H), 7,60-7,43 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 5,72 (s, 2H).

#### Ejemplo 7

##### Síntesis del compuesto (II): 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo

5 Se suspende 2,6-difluorobencil azida (3,0 g, 17,7 mmoles) en etanol (30 ml), a continuación se añade propiolato de metilo (IV) (1,6 g, 19,6 mmoles), ácido ascórbico (317 mg, 1,8 mmoles) y  $\text{CuSO}_4$  pentahidratado (50 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se mantiene a 25°C en agitación durante la noche. La mezcla se concentra, se recoge con acetato de etilo y se lava con una solución de amoníaco diluido. La fase orgánica se seca, se filtra, se concentra a presión reducida. Se obtiene un sólido blanco cristalino con un rendimiento del 94%.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 8,86 (s, 1 H), 7,52 (m, 1H), 7,27-7,12 (m, 2H), 5,74 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).

#### 10 Ejemplo 8

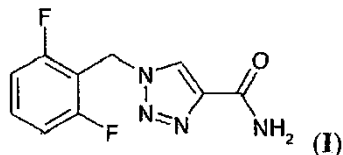
##### Síntesis del compuesto (I): 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxiamida (rufinamida)

15 El 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (II) (10,6 g, 41,9 mmoles), preparado según se describe en el Ejemplo 7, se disuelve en metanol (10 ml) y se trata a temperatura ambiente con agitación con una solución de amoníaco acuoso al 30% (40 ml), a continuación la mezcla de reacción se calienta a reflujo y se mantiene en agitación durante 3 horas. La mezcla se enfría a 20°C, a continuación se diluye con agua, se filtra y el sólido blanco resultante se lava con agua y se seca en un secador estático a 50°C. Se obtiene rufinamida (8,7 g) como un sólido cristalino de color blanco con un rendimiento del 87%.

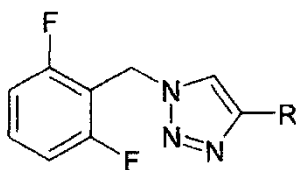
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  ppm: 8,56 (s, 1 H), 7,87 (sa, 1H), 7,60-7,43 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 5,72 (s, 2H).

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento de preparación de rufinamida, de fórmula (I),

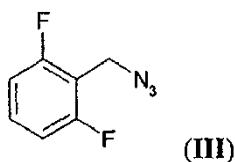


que comprende la preparación regioselectiva de un compuesto de fórmula (II),



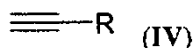
5

en la que R es COOR<sup>1</sup>, en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno, un metal alcalino, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, aril-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, o un grupo arilo; CN, CONH<sub>2</sub>, COCH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>OR<sup>2</sup> en la que R<sup>2</sup> es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, mediante un procedimiento que comprende la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de la 2,6-difluorobencil azida de fórmula (III)



10

con un alquino terminal de fórmula (IV),



15

en la que R es como se ha definido anteriormente, en presencia de un catalizador a base de una sal de cobre monovalente; para obtener un compuesto de fórmula (II) que es rufinamida cuando en un compuesto de fórmula (IV) R es CONH<sub>2</sub> o un compuesto de fórmula (II) en la que R, siendo lo definido anteriormente, es diferente de CONH<sub>2</sub>, y su posterior conversión en la rufinamida de fórmula (I).

20



en la que X es un anión orgánico o inorgánico.

25



en la que Y es un anión monovalente y Z es un anión divalente.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el anión monovalente Y está seleccionado de un haluro, por ejemplo, cloruro o bromuro, nitrato, perclorato, formiato, acetato, trifluoroacetato, acetilacetato,



trifluorometanosulfonato y tetrafluoroborato y el anión divalente Z está seleccionado de sulfato, tartrato y carbonato.

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el agente reductor está seleccionado del grupo que comprende bisulfito y metabisulfito de sodio, un azúcar reductor, preferiblemente glucosa y fructosa, ácido ascórbico o una sal del mismo, preferiblemente ascorbato de sodio.
- 5 6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el compuesto de cobre (II) es  $\text{CuSO}_4$  y el agente reductor es ácido ascórbico.
7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la relación molar entre el compuesto de cobre (II) y la azida de fórmula (III) está comprendida entre 0,01% y 2%.
- 10 8. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, en el que la cantidad molar entre el agente reductor y los iones racémicos es al menos estequiométrica.
9. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que la reacción entre un compuesto de fórmula (III) y un compuesto de fórmula (IV) o una sal del mismo, se lleva a cabo en agua o en una solución acuosa de un disolvente orgánico polar miscible en agua o en un disolvente orgánico polar anhidro.
- 15 10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la reacción entre un compuesto de fórmula (III) y un compuesto de fórmula (IV), o una sal del mismo, se lleva a cabo en un disolvente orgánico polar anhidro.
- 20 11. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 9 ó 10, en el que el disolvente polar orgánico está seleccionado entre dimetilformamida, dimetilacetamida, un nitrilo preferiblemente acetonitrilo, dimetilsulfóxido, un alcohol, preferiblemente un alcohol  $\text{C}_1\text{-C}_5$ , en particular metanol, etanol, isopropanol o terc-butanol; una cetona  $\text{C}_3\text{-C}_7$ , preferentemente acetona, metil-etil-cetona o una mezcla de dos o más de dichos disolventes, preferentemente dos o tres.
12. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 10 ó 11, en el que el disolvente orgánico polar es un alcohol  $\text{C}_1\text{-C}_5$  o una mezcla de dos o más alcoholes  $\text{C}_1\text{-C}_5$ .
13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el disolvente orgánico polar es metanol o etanol.
- 25 14. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 9-13, en el que los compuestos de fórmula (III) y (IV) se hacen reaccionar en la forma de una solución de los mismos en el disolvente de reacción, en una concentración entre 0,1 y 10 M, preferiblemente entre 0,1 y 2 M.