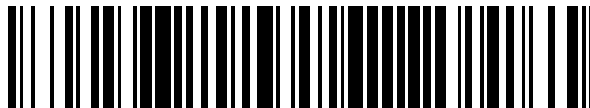


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 498 267**

51 Int. Cl.:

C07D 249/04 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.05.2011 E 11719221 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 2563766**

54 Título: **Procedimiento mejorado para la preparación de un intermedio de rufinamida**

30 Prioridad:

14.12.2010 EP 10194881

04.05.2010 US 331107 P

30.04.2010 EP 10161546

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

24.09.2014

73 Titular/es:

LABORATORIOS LESVI, S.L. (100.0%)

Av. Barcelona 69

08970 Sant Joan Despi, Barcelona, ES

72 Inventor/es:

ABELINO DE LEÓN MARTÍN, ANTONIO;

BESSA BELLMUNT, JORDI;

HUGUET CLOTET, JUAN;

SOLA CARANDELL, LLUÍS;

FREIXAS PASCUAL, GLÒRIA;

CERÓN BERTRÁN, JORDI y

DALMASES BARJOAN, PERE

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 498 267 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

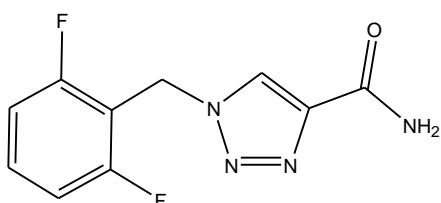
Procedimiento mejorado para la preparación de un intermedio de rufinamida

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto ácido 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (1H-I) sustancialmente libre de su isómero 3H. La invención también se refiere a la utilización del intermedio para la preparación de Rufinamida y para la obtención de una nueva forma polimórfica de Rufinamida.

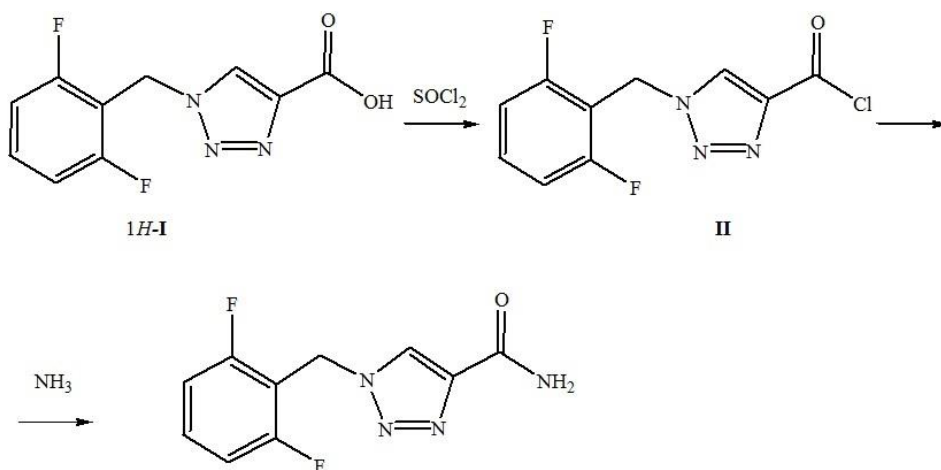
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La Rufinamida presenta una actividad antiepiléptica y se utiliza en epilépticos con convulsiones tónico-clónicas parciales y generalizadas. Su nombre químico es 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-carboxamida que tiene la siguiente estructura:



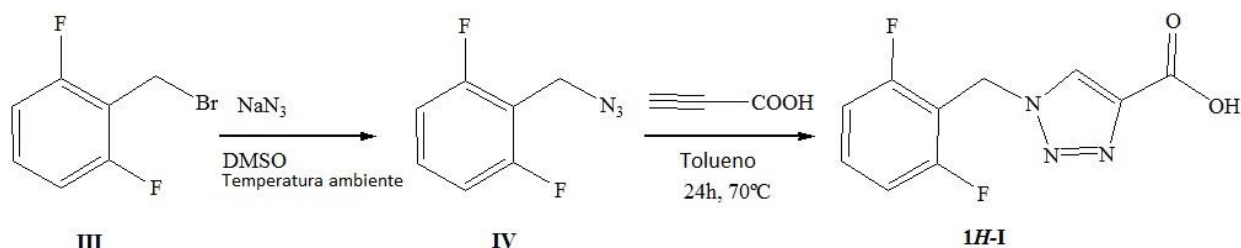
20 Rufinamida

[0003] La Rufinamida se describió por primera vez en la patente americana US 4.789.680 de Ciba-Geigy. El esquema 1 muestra la preparación de Rufinamida descrito ahí. Las enseñanzas describen que la Rufinamida se prepara a partir del intermedio del ácido 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (1H-I) por tratamiento con cloruro de tionilo seguido de la adición de una solución acuosa de amoníaco concentrado. Finalmente, la Rufinamida se recristalizó de etanol (Esquema1)



30 Rufinamida
Esquema 1

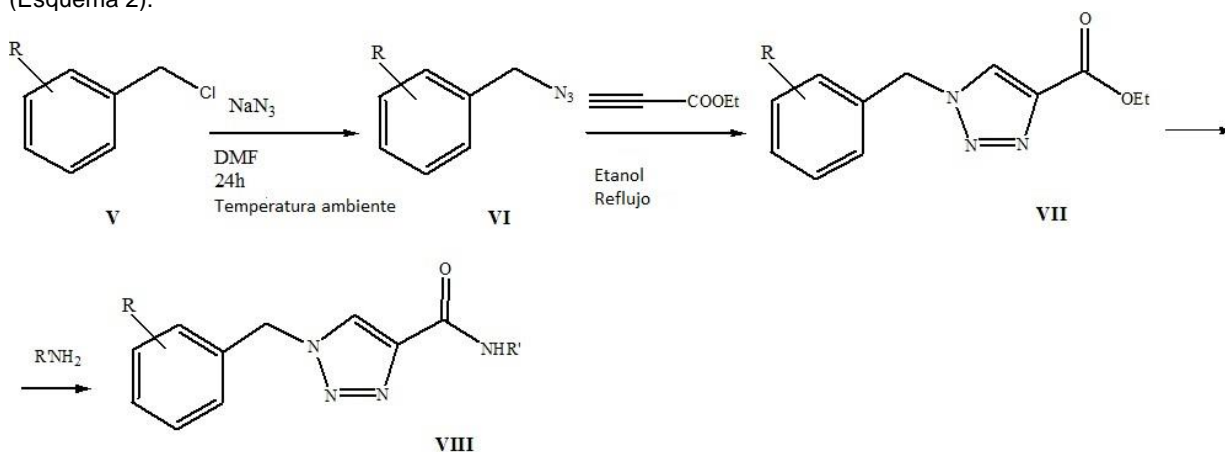
[0004] El compuesto 1H-I se prepara a partir de la azida 2,6-difluorobencil (IV) y ácido propiólico.



Esquema 2

[0005] Se ha encontrado que el procedimiento del Esquema 2, es decir, la preparación del intermedio ácido 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (1H-I) presenta varios inconvenientes tales como elevados tiempos de reacción y el uso de disolventes de elevado punto de ebullición como el dimetil sulfóxido (DMSO).

[0006] Zheshan y otros en *Progress in Natural Science*, 16, 9, 925-929 describen la preparación de bencil-N-substituido-1,2,3-triazol-4-formamidas 1-substituidas a través de la reacción del cloruro de benzoilo sustituido y azida sódica, posterior ciclación con etil propiolato y, finalmente, la amidación del derivado éster resultante (Esquema 2).



Esquema 3

[0007] El proceso del Esquema 3 requiere elevadas temperaturas, largos tiempos de reacción y el uso de un disolvente de elevado punto de ebullición tipo DMF. Todos estos aspectos son inconvenientes de proceso que deben tenerse en cuenta al analizar un proceso en una planta piloto o en equipos de fabricación a escala industrial.

[0008] Todos los procedimientos anteriores purifican la alquilazida vía destilación o bajo presión lo que es extremadamente peligroso y puede terminar en explosión.

[0009] La solicitud de patente internacional WO 2010/043849 describe un procedimiento para la preparación de Rufinamida que se caracteriza por el hecho de que no es necesario el aislamiento de los intermedios químicos. El procedimiento comprende la reacción entre 2,6-difluorobencilbromuro y azida sódica. El disolvente de reacción es agua y la reacción se completa después de aproximadamente 30 horas a 70-75°C. A continuación, se añade metil propiolato. Una vez completada la reacción se añade amoníaco acuoso para obtener Rufinamida. La formación de 2,6-difluorobencilazida en presencia de agua y a 70-75°C produce el producto después de 30 horas de reacción. Estas condiciones no son adecuadas para una producción a escala industrial debido a la formación del ácido hidrazóico que es extremadamente explosivo.

[0010] En todos estos procedimientos, la formación del anillo de triazol inevitablemente produce mezclas de isómeros 1H y 3H. Sin embargo, sólo el isómero -1H produce Rufinamida.

[0011] Existe la necesidad de proporcionar un procedimiento para la preparación del compuesto 1H-I substancialmente libre de su isómero-3H que sea ecológico, fácil de usar, que produzca rendimientos elevados del producto requerido, menos costoso y que pueda escalarse a escala industrial. El ácido carboxílico resultante se utilizará para preparar Rufinamida.

[0012] Por otro lado, las patentes europeas EP0994863 y EP0994864 describen formas polimórficas de Rufinamida, denominadas, modificación cristalina A, A', B y C. De acuerdo con las enseñanzas de estas patentes, las modificaciones cristalinas A o A' tienen mejor estabilidad termodinámica comparada con la de las modificaciones cristalinas B y C. La modificación cristalina C, el menos estable de las tres modificaciones cristalinas, puede obtenerse sólo bajo condiciones muy específicas.

[0013] Sin embargo, se ha encontrado experimentalmente que la modificación cristalina C se convierte rápidamente a la modificación B a temperatura ambiente en unas pocas semanas. La modificación C también se convierte en la modificación A o A' o bien en la modificación B, dependiendo de las condiciones experimentales. Además, la modificación A o A' presenta una velocidad de disolución muy lenta en agua o en un fluido gástrico (llamado "efecto de liberación controlada").

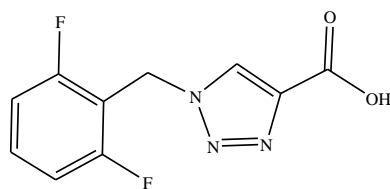
[0014] Una de las propiedades más deseables de un compuesto farmacéutico, que puede formar diferentes formas polimórficas (este es el caso de la Rufinamida), es su solubilidad en solución acuosa, en particular la solubilidad de dicho compuesto en los jugos gástricos de un paciente. Otra propiedad importante está relacionada con la facilidad de procesamiento de la forma polimórfica en formas farmacéuticas, tal como la tendencia de una forma en polvo o granulada de fluir, así como las propiedades superficiales, determinan si los cristales de dicha forma polimórfica se adherirán entre ellos cuando se compacten en un comprimido.

[0015] El descubrimiento de nuevas formas polimórficas y solvatos de un compuesto útil farmacéuticamente proporciona una nueva oportunidad para mejorar las características de rendimiento de un producto farmacéutico tal como estabilidad, solubilidad y/o un perfil de impurezas mejorados. Se amplía el repertorio de materiales que un científico de formulación tiene disponible para el diseño, por ejemplo, de una forma de dosificación farmacéutica de un fármaco con un perfil de liberación específico u otras características deseadas.

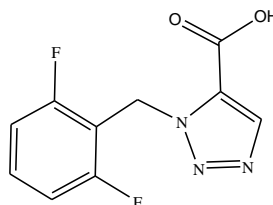
DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

[0016] La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de ácido 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (I) substancialmente libre de su isómero-3H y su utilización así preparado para la obtención de Rufinamida.

[0017] Por lo tanto, un primer aspecto de la presente invención es proporcionar un proceso de una etapa para la preparación del compuesto de fórmula 1H-I substancialmente libre de isómero 3H-I



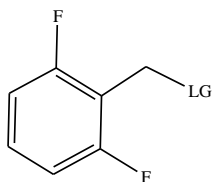
1H-I



3H-I

que comprende:

a) reacción de un compuesto de fórmula IX:



IX

en donde LG es un grupo saliente

con azida sódica en presencia de un catalizador de transferencia de fase y un disolvente no polar o un disolvente aprótico dipolar con un punto de ebullición por debajo de 100°C,

b) reacción de la mezcla resultante con un ácido propiónico; y

c) aislamiento del compuesto 1H-I.

[0018] Un segundo aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de Rufinamida que comprende el uso del compuesto 1H-I preparado tal y como se ha indicado en el primer aspecto.

[0019] Un tercer aspecto de la invención es un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende Rufinamida, cuyo procedimiento comprende la Rufinamida preparada a partir del compuesto intermedio de fórmula 1H-I obtenido de acuerdo con el procedimiento de la invención.

[0020] Un cuarto aspecto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la obtención de una nueva forma polimórfica de Rufinamida con buenos rendimientos, denominada R-5, que comprende la utilización del compuesto 1H-I preparado tal y como se ha indicado en el primer aspecto.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0021]

La Figura 1 muestra el patrón de difracción de rayos X (XRPD) de la forma polimórfica R-5 de Rufinamida.

La Figura 2 muestra la calorimetría diferencial de barrido (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) de la forma polimórfica R-5 de Rufinamida.

La Figura 3 muestra el espectro de infrarrojos (IR) de la forma polimórfica R-5 de Rufinamida.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

[0022] Cuando dos etapas químicas están implicadas en la fabricación de un nuevo compuesto siempre es deseable, desde el punto de vista económico, realizar ambas etapas al mismo tiempo sin el aislamiento del intermedio. Sin embargo, es difícil, en la mayoría de casos, obtener un producto de elevada pureza si el intermedio no se aísla y purifica, porque los subproductos de la primera etapa también se ven implicados en la química de la segunda etapa, aumentando el número de impurezas formadas en el proceso. El proceso de la invención hace posible obtener un producto de elevada pureza isomérica incluso cuando el intermedio no se aísla y el procedimiento se realiza en una única etapa (*one-pot reaction*).

[0023] El término "proceso de una única etapa", tal y como se utiliza aquí, significa dos o más reacciones que tienen lugar sin aislamiento de los compuestos intermedios, donde todos los reactivos se añaden al principio de la primera reacción o se añaden todos los reactivos secuencialmente durante el curso de la reacción.

[0024] Tal y como se ha utilizado aquí, el término "substancialmente libre del isómero-3H" se refiere a un compuesto 1H-I que comprende isómero-3H en una cantidad inferior a aproximadamente 0,2 % de área medido por el método cromatográfico por ejemplo HPLC o UPLC. Específicamente, el isómero-1H, tal y como se ha descrito aquí, contiene menos de aproximadamente 0,15 % de área, más concretamente menos de aproximadamente 0,10 % de área, todavía más preferiblemente menos de aproximadamente 0,05 % de área de su isómero-3H.

[0025] Tal y como se utiliza aquí, el término "disolvente aprótico dipolar de bajo punto de ebullición" se refiere a un disolvente aprótico dipolar con un punto de ebullición por debajo de 100°C.

[0026] El término "grupo saliente" se refiere a un grupo que puede ser fácilmente sustituido por otro grupo. En *J. March Advanced Organic Chemistry*, 4ª edición, 1992, se listan algunos grupos salientes típicos. En el contexto de la presente invención, los grupos salientes se seleccionan preferiblemente entre halógenos y alcoholes activados, tales como grupos sulfonyloxi. Los halógenos incluyen flúor, cloro, bromo y yodo. Preferiblemente, el grupo saliente es cloro y bromo. El grupo sulfonyloxi se representa por -OSO₂R, en donde R es un alquilo sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un hidrofluorocarburo o un halógeno. Preferiblemente R es metilo, p-tolilo, trifluorometilo o flúor.

[0027] Los autores de la presente invención han reproducido los procedimientos del estado de la técnica para la preparación del compuesto de fórmulas 1H-I (según el Esquema I) y compuesto VII (R = 2,6-F₂, Esquema II). En términos generales, estos compuestos se preparan mediante dos etapas diferentes 1) y 2), que comprenden:

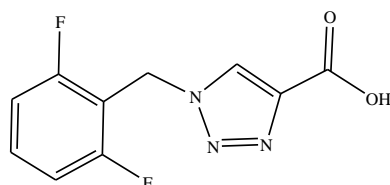
- 1) preparación de 2,6-difluorobencil azida a partir del haluro de 2,6-difluorobencilo y azida sódica y
- 2) reacción del producto aislado de la etapa 1) con ácido propiónico o etil propionato.

[0028] La reproducción del procedimiento descrito en US 4.789.680 produce el compuesto I en donde 2,85% de área corresponde al isómero-3H.

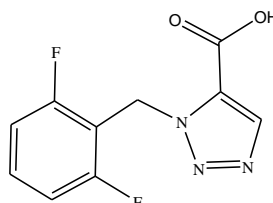
[0029] La reproducción del procedimiento descrito por *Zheshan* y otros para la preparación del compuesto VII (R = 2,6-F₂) conduce a la obtención de una mezcla de isómeros que contiene desde un 20 hasta un 30% (p/p) del isómero-3H. A continuación, recristalización a partir de metanol produce exclusivamente el isómero-1H.

[0030] Sorprendentemente, los inventores de la presente invención han encontrado que cuando se llevan a cabo ambas etapas 1) y 2), según un proceso de una única etapa, el producto resultante, el isómero-1H, antes de ser aislado, se obtiene sustancialmente libre de su isómero-3H.

[0031] De acuerdo con el primer aspecto de la invención, se proporciona un proceso de una única etapa para la preparación de un compuesto de fórmula 1H-I substancialmente libre del isómero-3H, un compuesto de fórmula 1H-I que comprende el isómero-3H en una cantidad inferior a aproximadamente 0,2% de área,



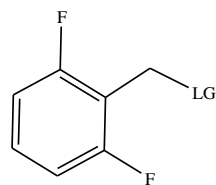
1H-I



3H-I

que comprende:

- a) reacción de un compuesto de fórmula IX:



IX

en donde LG es un grupo saliente

con azida sódica en presencia de un catalizador de transferencia de fase y un disolvente no polar o un disolvente aprótico dipolar de bajo punto de ebullición,

b) reacción de la mezcla resultante con un ácido propiólico; y

c) aislamiento del compuesto 1H-I.

5 [0032] Los autores de la presente invención han encontrado de forma inesperada que el uso de disolventes no polares o de un disolvente de bajo punto de ebullición o mezclas de los mismos en la etapa a) reduce sustancialmente la formación del ácido hidrazóico. Como es conocido, el ácido hidrazóico es un líquido incoloro, volátil, altamente tóxico y extremadamente explosivo a temperatura y presión ambiente.

10 [0033] Además, el uso de un catalizador de transferencia de fase facilita la reacción de la azida sódica en disolventes no polares o apróticos dipolares de bajo punto de ebullición permitiendo completar la azidación en un tiempo razonable y a baja temperatura de reacción.

15 [0034] El disolvente no polar es insoluble o ligeramente soluble en agua. Los disolventes polares preferidos son el heptano, metil ciclohexano, hexano, pentano, tolueno y mezclas de los mismos. Los disolventes apróticos dipolares de bajo punto de ebullición utilizados en la invención comprenden disolventes apróticos dipolares con puntos de ebullición por debajo de 100°C. Los disolventes dipolares de bajo punto de ebullición que pueden utilizarse en la invención se seleccionan entre etil acetato, isopropil acetato, acetona, tetrahidrofurano y mezclas de los mismos. Los disolventes más preferidos son el tolueno como disolvente no polar y el isopropil acetato como disolvente dipolar de bajo punto de ebullición con un punto de ebullición por debajo de 100°C.

20 [0035] La reacción entre 2,6-difluorobencil cloruro y azida sódica puede realizarse a una temperatura comprendida entre 0-100°C, preferiblemente entre 15-50°C y todavía más preferiblemente entre 20-25°C. Una vez completada la reacción, la mezcla obtenida se lava y se añade ácido propiólico.

25 [0036] De acuerdo con una realización preferida, el catalizador de transferencia de fase se selecciona entre sales de tetralquilamonio, 18-corona-6, sales de fosfonio, criptandos y arcillas dopadas. Preferiblemente, el catalizador de transferencia de fase es tetra-n-butilamonio bromuro. Se utiliza una cantidad de 1 a 10%, preferiblemente, 5% molar de catalizador.

[0037] Los compuestos más preferidos de fórmula IX son aquellos en donde LG se selecciona entre halógenos y alcoholes activados, como por ejemplo grupos sulfoniloxi. Los halógenos incluyen flúor, cloro, bromo y yodo. Preferiblemente, LG se selecciona entre cloro y bromo.

30 [0038] El ácido propiólico puede añadirse directamente o en forma de una solución con agua o con un disolvente orgánico o mezclas de los mismos. La elección del disolvente orgánico más adecuado forma parte de la rutina experimental de un experto en la materia. Ejemplos de disolventes que pueden utilizarse son disolventes polares tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol, etc. Preferiblemente, se añade ácido propiólico en forma de una solución con agua.

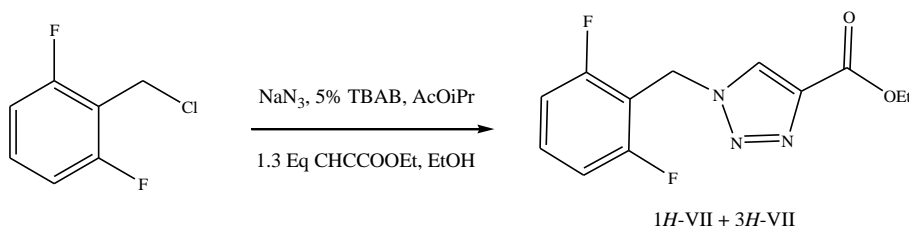
35 [0039] La reacción con el ácido propiólico puede llevarse a cabo entre 20-65°C, preferiblemente, 50-55°C. Esta temperatura se mantiene durante 8-10 horas, preferiblemente 8 horas.

[0040] Los presentes inventores han encontrado que el rendimiento de la reacción aumenta a medida que aumenta la cantidad de ácido propiólico. Preferiblemente, pueden utilizarse de 1,2 a 2 equivalentes de ácido propiólico. Más preferiblemente, se utilizan 1,5 equivalentes de ácido propiólico.

40 [0041] El isómero resultante 1H-I se aísla a partir de la mezcla de reacción por precipitación a un valor de pH entre 3,0 y 4,5, preferiblemente entre 3,2 y 4,0.

45 [0042] El procedimiento puede comprender una etapa adicional d) de purificación del ácido 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico para conseguir un compuesto más puro. Por ejemplo, el isómero-1H puede purificarse adicionalmente mediante ciclos repetitivos de disolución en agua a pH 12 y precipitación a pH 3,2-4,0. Los inventores de la presente invención han confirmado que este procedimiento es una metodología general para la purificación del compuesto 1H-I a partir de una mezcla de ambos compuestos 1H-I y 3H-I. Por lo tanto, la invención también cubre un procedimiento para la purificación del compuesto 1H-I a partir de una mezcla de compuestos 1H-I y 3H-I que comprende la disolución de la mezcla a un pH \geq 12 y la precipitación a un pH 3,2-4,0.

50 [0043] Los inventores de la presente invención también han utilizado el procedimiento de una única etapa de la invención para la preparación del compuesto éster según el ácido 1-(2,6-difluoro-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico ácido. El procedimiento de una única etapa según la invención (en este caso, se utiliza el etil propiolato en lugar del ácido propiólico) produce el isómero-1H deseado del éster propiólico con buenos rendimientos. Este proceso de una única etapa comprende la reacción del cloruro de 2,6-difluorobencilo con azida sódica en presencia de un catalizador de transferencia de fase (por ejemplo, TBAB) y un disolvente aprótico dipolar de bajo punto de ebullición (por ejemplo, acetato de isopropilo). A continuación, se añade de 1,3 a 2 eq de etil propiolato en presencia de un disolvente polar, preferiblemente etanol. La mezcla isomérica resultante de derivados éster -1H y -3H se aísla por recristalización a partir de metanol.



[0044] Un segundo aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de Rufinamida que comprende el uso de ácido 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico preparado según el procedimiento de la invención. Este procedimiento comprende la activación del compuesto 1H-I seguido de la reacción de amoníaco o una solución que contiene amoníaco. La activación del compuesto 1H-I es en forma de un haluro de ácido, preferiblemente, cloruro. Existen distintos reactivos para activar el compuesto 1H-I en forma de un cloruro de ácido tal como el cloruro de oxalilo y el cloruro de tionilo.

[0045] La invención también puede comprender una purificación adicional del crudo de Rufinamida para conseguir un compuesto de pureza muy elevada. Preferiblemente, la Rufinamida se purifica por recristalización a partir de etanol.

[0046] La Rufinamida obtenida según el procedimiento de la presente invención puede molerse o micronizarse para obtener un tamaño de partícula D_{50} y D_{90} inferior a aproximadamente 400 μm , preferiblemente inferior a aproximadamente 200 μm , más preferiblemente inferior a aproximadamente 150 μm , todavía más preferiblemente inferior a aproximadamente 50 μm y más preferiblemente inferior a 15 μm . Se apunta que la anotación D_x significa que X% de las partículas en una composición tienen un diámetro inferior al diámetro D especificado. Así, un D_{50} de aproximadamente 400 μm significa que el 50% de las partículas de Rufinamida micronizada tienen un diámetro inferior a 400 μm .

[0047] Las partículas de este tamaño se obtienen por métodos convencionales, la reducción del tamaño en seco convencional en la industria farmacéutica se consigue por impacto. Generalmente, esta reducción de tamaño por impacto cae en dos categorías: impacto mecánico e impacto vía energía de fluidos. Ejemplos de molinos de impacto mecánico son los martillo y molinos pantalla y los molinos de eje, mientras que los molinos de chorro en espiral, los molinos de chorro en bucle y los molinos de chorro de lecho fluidificado son ejemplos de micronizadores o molinos de energía de fluidos.

[0048] Se han descrito distintas formas polimórficas de Rufinamida (A, B y C) (véase las patentes EP 0 994 863 B1 y EP 0 994 864 B1).

[0049] Los inventores de la presente invención han descubierto una nueva forma polimórfica R-5 que puede obtenerse a partir de las siguientes etapas:

(a) proporcionar una solución de cloruro de 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonilo en tetrahidrofurano anhidro;

(b) generar amoníaco *in-situ* manteniendo el pH de la mezcla por debajo de 9 para obtener un precipitado; y

(c) recuperar la forma cristalina R-5 de Rufinamida.

[0050] El cloruro de 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonilo utilizado en la etapa (a) puede prepararse a partir del ácido 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico substancialmente libre del isómero-3H-I tal y como se ha descrito más arriba.

[0051] En la presente invención, la expresión "generación de amoníaco *in-situ*" significa que no se lleva a cabo la adición de amoníaco y que el amoníaco que permite la reacción con el cloruro de 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonilo se genera o se forma en el mismo medio de reacción. La formación de amoníaco se consigue combinando una sal de amonio con una base con un pKb inferior al del amoníaco. Sorprendentemente, los autores de la presente invención han encontrado que la reacción del cloruro de 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonilo con el amoníaco generado *in-situ* en el medio de reacción permite obtener una nueva forma polimórfica R-5, que tiene ventajas comparadas con las formas polimórficas conocidas de Rufinamida. Véanse los datos experimentales incluidos más arriba. Por ejemplo, el amoníaco puede formarse *in-situ* cuando se utiliza cloruro de amonio y bicarbonato sódico.

[0052] La etapa (b) puede llevarse a cabo en ausencia o en presencia de agua.

[0053] De acuerdo con la invención, la forma polimórfica de Rufinamida, denominada forma R-5, se caracteriza por su patrón de difracción de rayos X (Figura 1), su termograma DSC y análisis termogravimétrico (Figura 2) y su espectro de infrarrojos (IR) (Figura 3).

[0054] Los patrones de XRD se obtuvieron utilizando un difractómetro analítico de polvo X'Pert PRO MPD alpha 1, equipado con una fuente de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$) y un Detector X'Celerator, que trabaja a 40 kV y 40 mA. Cada muestra se exploró entre 4 y 40° en 2θ , con una dimensión de etapa de 0,016° y la velocidad de exploración de 40 s/etapa. El PXRD de la fase cristalina R-5 de Rufinamida se representa en la Tabla 1 y Figura 1.

Tabla 1

Ángulo $2\theta^1$ (°)	Intensidad Relativa %	(cont.) Ángulo $2\theta^1$ (°)	(cont.) Intensidad Relativa %
6,4	20,1	21,0	24,1
9,4	85,1	21,1	36,3
9,9	12,8	21,6	29,5
12,8	13,2	22,0	18,7
13,0	19,6	22,5	29,2
15,5	10,8	22,8	13,5
15,7	10,4	23,7	43,8
16,0	17,9	24,7	10,4
17,0	32,1	25,2	26,4

17,7	44,6	25,5	22,0
18,9	52,4	25,8	14,1
19,0	83,4	26,1	62,1
19,2	32,5	26,2	33,9
19,7	100,0	26,6	20,3
20,0	33,6	26,4	16,4
20,5	31,7	27,3	62,8
20,7	48,4	27,6	7,8
[†] Los valores 2θ se obtuvieron utilizando radiación de cobre (CuKα1 1,54060Å)			

[0055] La calorimetría diferencial de barrido se llevó a cabo mediante un calorímetro Mettler-Toledo DSC-822e utilizando crisoles de aluminio y una velocidad de calentamiento de 10°C/min, desde 30° hasta 300 °C. Las medidas se llevaron a cabo en una atmósfera de nitrógeno seco utilizando un caudal de 50 ml/min. El calorímetro se calibró con Iridio de 99,99% de pureza.

[0056] La gráfica de calorimetría diferencial de barrido mostró un pico exotérmico débil con un máximo a 204-206°C, un pico endotérmico pronunciado con un *onset* (inicio) a 239°C y un máximo a 240°C (208J/g).

[0057] El análisis termogravimétrico (TGA) se llevó a cabo en un Mettler-Toledo SDTA851e termobalanza. Condiciones de experimentación: crisoles de alúmina de 40 ml de volumen, atmósfera de nitrógeno seco con un caudal de 80 ml/min, velocidad de calentamiento de 10°C/min empezando a 30° hasta 300 °C. En el análisis termogravimétrico no se observó pérdida de peso antes que tuviera lugar la descomposición. La pérdida de peso debida a la descomposición sólo se observó a temperaturas por encima de 220°C, véase Figura 2.

[0058] El espectro FTIR se almacenó en un espectrómetro Bruker Alpha, equipado con un sistema ATR de reflexión individual Bruker Diamond, una fuente de radiación infrarroja media como fuente de excitación y un detector DTGS. El espectro se adquirió en 32 exploraciones con una resolución de 4 cm⁻¹ en el rango de 4000-650 cm⁻¹. El espectro de IR obtenido se caracterizó por las siguientes bandas: 3404, 3185, 3130, 1651, 1629, 1617, 1557, 1473, 1394, 1286, 1237, 1049, 1035, 796 y 640 (cm⁻¹).

[0059] La presente invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos.

20 EJEMPLOS

Ejemplo comparativo 1. Preparación del ácido 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico de acuerdo con US4.789.680

[0060] Etapa 1. Se añadió gota a gota una solución de 0,200 g (1,23 mmol) de cloruro de 2,6-difluorobencilo en 0,5 mL de DMSO a una mezcla de 0,090 g (1,23 mmol) de NaN₃ en 2 mL de DMSO a 20-25°C. La reacción se dejó en agitación a 20-25°C durante 4 h hasta que completarse por TLC. El crudo se trató con 1,6 mL de agua y 1,6 mL de ciclohexano y la fase orgánica se destiló al vacío para dar 0,210 g (97%) de azida de 2,6-difluorobencilo en forma de aceite amarillento.

[0061] Etapa 2. Se calentó una mezcla de 0,198 g (1,18 mmol) de azida 2,6-difluorobencilo y 0,075 mL (1,20 mmol) de ácido propiólico en 1,6 mL de tolueno a 70°C durante 24 h. A continuación la reacción se enfrió a 20-25°C, se filtró el sólido pegajoso de color marrón, se lavó dos veces con 2 mL de Et₂O y se secó para dar 0,226 g de un crudo que contenía ácido de 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (pureza por área UPLC: 87,57 %, isómero-3H: 2,85%).

Ejemplo 2. Preparación del ácido 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

[0062] Se dejó en agitación una suspensión de 10,25 g (158 mmol) de NaN₃, 2,5 g (7,76 mmol) de bromuro de tetrabutilamonio y 25 g (154 mmol) de cloruro de 2,6-difluorobencilo en 50 mL de acetato de isopropilo a 20-25°C durante 14 h hasta completar por TLC. La mezcla resultante se lavó con una solución acuosa de NaCl al 10% a 0°C para eliminar el NaN₃ no reaccionado y la fase orgánica se agitó con una solución de 17,26 g (246 mmol) de ácido propiólico en 50 mL de agua a 50°C durante 8 h. Después de enfriar a 20-25°C, se ajustó el pH a 3,2-3,4 mediante la adición de una solución acuosa de NaOH al 30%, después de una hora a 20-25°C, se filtró la suspensión. El sólido se lavó de nuevo con 25 mL de acetato de isopropilo preenfriado a 0-5°C, se lavó con 40 mL de agua y se secó a 200 mbar y 50°C para dar 21,52 g (57,4%) de ácido 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (pureza por área de UPLC: 99,94%, isómero-3H: 0,06%).

Ejemplo 3. Purificación del ácido 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

[0063] Una suspensión agitada de 8 g de ácido (33,5 mmol) de 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico conteniendo 6,7% de isómero-3H (área de UPLC) se ajustó a un pH de 12,8 con 60 mL de una solución acuosa de NaOH al 20%. La solución clara obtenida se acidificó hasta pH 3,3 con HCl al 37% para precipitar un sólido que después de filtrado y secado a 50°C bajo vacío dio 7,35 g (92%) de ácido 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico puro que no mostraba el pico del isómero-3H en el cromatograma UPLC.

Ejemplo 7. Preparación de 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (forma polimórfica R-5 de Rufinamida)

5 [0064] Se añadió gota a gota 1,9 ml (22,4 mmol) de cloruro de oxalilo a una suspensión de 5 g (20,9 mmol) de ácido 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico en 12,5 ml de THF anhidro, a 20-25 °C y bajo atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la adición del cloruro de oxalilo, la mezcla se agitó a 20-25 °C durante 4 h. Después de ello, la mezcla resultante se concentró bajo vacío a sequedad con el fin de eliminar el HCl y cloruro de oxalilo no reaccionado. El residuo obtenido se disolvió en 30 ml de THF anhidro fresco y se trató con 4,0 g (75,2 mmol) de cloruro de amonio y 5,26 g (62,7 mmol) de bicarbonato sódico durante 16 h a 20-25 °C. La suspensión resultante se trató con 30 ml de agua. El sólido se filtró y lavó con 30 ml de una solución de bicarbonato sódico acuoso saturado y dos veces con 30 ml de agua. El sólido se secó en una secadora al vacío a 50 °C para dar 2,78 g (55,8 %) de 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida como Forma R-5.

15 Ejemplo 8. Preparación de 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (forma polimórfica R-5 de Rufinamida)

[0065] Se añadieron gota a gota 3,74 ml (45,65 mmol) de cloruro de oxalilo a una suspensión de 10 g (41,8 mmol) de ácido 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico en 25 ml de THF anhidro, a 20-25°C y bajo atmósfera de nitrógeno. Una vez concluida la adición de cloruro de oxalilo, la mezcla se agitó a 20-25°C durante 4 h. Después de ello, la mezcla resultante se diluyó con 50 ml de THF anhidro, seguido de la destilación de 15 ml a 35-40°C bajo vacío, con el fin de eliminar el HCl restante. La reacción se enfrió a 20-25°C y se añadieron 8 g (149,57 mmol) de cloruro de amonio seguido de la adición de 20 ml de una solución acuosa al 8% de bicarbonato sódico. Después de otra adición de 8,8 g (104,97 mmol) de bicarbonato sódico, la mezcla se dejó bajo fuerte agitación durante 4 h a 20-25°C. Para finalizar, la suspensión se filtró y lavó dos veces con 50 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y dos veces con 50 ml de agua. El sólido se secó en una secadora al vacío a 50°C para dar 5,6 g (56,2 %) de 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida como Forma R-5.

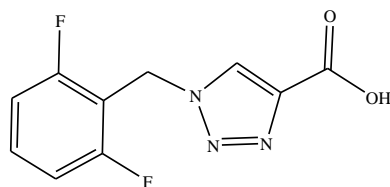
30 Ejemplo 9. Preparación de 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (forma polimórfica R-5 de Rufinamida)

[0066] Se añadieron 75,4 ml de cloruro de oxalilo (919,8 mmol) a 25 °C a una suspensión agitada de ácido (2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (200,0 g, 836,2 mmol) en THF (500 ml) y DMF (0,5 ml). La agitación se mantuvo durante 4 h a 25 °C hasta la disolución del sólido. Después de ello, se añadieron 1000 ml de THF y se redujo la presión (200-250 mbar) conduciendo para la destilación 300 ml de THF y manteniendo la temperatura interna a aproximadamente 25-35 °C. Después de esto, la mezcla se enfrió ligeramente a 25 °C y se añadieron 160 g de cloruro de amonio en lotes seguido de la adición lenta de 400 ml de una solución de NaHCO₃ al 8% y 176 g de NaHCO₃ sólido (también se agitó vigorosamente para evitar la formación de espuma). La mezcla heterogénea se agitó durante 2 h, se filtró y el sólido se re-suspendió en 1 L de agua. El sólido se filtró y secó (a 200 mbar/ 50 °C) para dar 130 g (65,3%) de 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, un sólido blanco como Forma R-5.

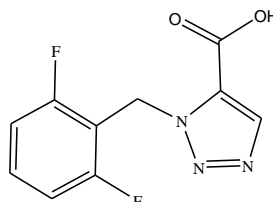
40

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de una única etapa para la preparación del compuesto de fórmula 1H-I que comprende isómero 3H-I en una cantidad inferior a aproximadamente 0,2% de área medida por un método de cromatografía



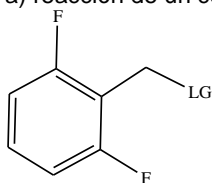
1H-I



3H-I

5 que comprende:

a) reacción de un compuesto de fórmula IX:



IX

en donde LG es un grupo saliente

10 con azida sódica en presencia de un catalizador de transferencia de fase y un disolvente no polar o un disolvente aprótico dipolar con un punto de ebullición por debajo de 100°C,
b) reacción de la mezcla resultante con un ácido propiónico; y
c) aislamiento del compuesto 1H-I.

15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde el disolvente no polar en la etapa a) se selecciona entre heptano, metil ciclohexano, hexano, pentano, tolueno y mezclas de los mismos.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde el disolvente dipolar en la etapa a) se selecciona entre etil acetato, isopropil acetato, acetona, tetrahidrofurano y mezclas de los mismos.

20 4. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde la etapa a) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 0-100°C.

25 5. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde el catalizador de transferencia de fase en la etapa a) se selecciona entre sales de tetralquioamonio, 18-corona-6, sales de fosfonio, criptandos y arcillas dopadas.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, en donde el catalizador de transferencia de fase es bromuro de tetra-n-butilamonio.

30 7. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde el grupo saliente se selecciona entre halógenos y alcoholes activados.

8. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde la etapa b) el ácido propiónico se añade directamente o en forma de una solución con agua o con un disolvente orgánico o con mezclas de los mismos.

35 9. Procedimiento según la reivindicación 8, en donde el disolvente orgánico es un disolvente polar seleccionado entre metanol, etanol, isopropanol, butanol y mezclas de los mismos.

40 10. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde la etapa b) se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 20-65°C, preferiblemente, 50-55°C.

11. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde la etapa c) comprende la precipitación del compuesto 1H-I a un valor de pH comprendido entre 3,0 y 4,5, preferiblemente entre 3,2 y 4,0.

45 12. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde se lleva a cabo una purificación del compuesto 1H-I aislado de la etapa c) en una etapa subsiguiente d) disolviendo dicho compuesto 1H-I aislado, que es una mezcla de los compuestos 1H-I y 3H-I, a un pH \geq 12 y precipitación del mismo a pH 3,2-4,0.

13. Procedimiento para la preparación de Rufinamida que comprende la utilización de los compuestos de fórmula 1H-1 preparados de acuerdo con la reivindicación 1.

14. Procedimiento para la obtención de un polimorfo de Rufinamida, designado Forma R-5, que comprende:

- (a) proporcionar una solución de cloruro de 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonilo preparada a partir de 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico según la reivindicación 1 en un disolvente orgánico aprótico; (b) generar amoníaco *in-situ* manteniendo el pH de la mezcla por debajo de 9 para obtener un precipitado; y (c) recuperar la forma cristalina del polimorfo de Rufinamida, en donde el polimorfo tiene un espectro de patrón de difracción en polvo de rayos-X que comprende picos en aproximadamente: 9,4, 17,0, 17,7, 18,9, 19,0, 19,2, 19,7, 20,0, 20,5, 20,7, 21,1, 23,7, 26,1, 26,2, 27,3 grados 2θ ($\pm 0,2$).

15. Procedimiento según la reivindicación 14, en donde la generación de amoníaco *in-situ* se lleva a cabo combinando una sal de amonio con una base con la condición de que dicha base tenga un pKb inferior al del pKb del amoníaco.

16. Procedimiento según la reivindicación 15, en donde dicha sal de amonio es cloruro de amonio y dicha base es bicarbonato sódico.

17. Procedimiento según la reivindicación 14, en donde el polimorfo de Rufinamida, designado por la Forma R-5, tiene un patrón de difracción de rayos X que incluye los siguientes picos a aproximadamente:

Ángulo 2θ ($^{\circ}$) ($\pm 0,2$)	(cont.) Ángulo 2θ ($^{\circ}$) ($\pm 0,2$)
6,4	20,7
9,4	21,0
13,0	21,1
16,0	21,6
17,0	22,0
17,7	22,5
18,9	23,7
19,0	25,2
19,2	26,2
19,7	26,6
20,0	27,3
20,5	

18. Procedimiento según la reivindicación 14, en donde el polimorfo de Rufinamida, designado por la Forma R-5, tiene en el termograma obtenido por DSC un pico exotérmico débil con un máximo a 204-206°C, un pico endotérmico pronunciado con un *onset* a 239°C y un máximo a 240°C.

19. Procedimiento según la reivindicación 14, en donde el polimorfo de Rufinamida, designado por la Forma R-5, tiene las siguientes bandas de absorción en el espectro IR: 3404, 3185, 3130, 1651, 1629, 1617, 1557, 1473, 1394, 1286, 1237, 1049, 1035, 796 and 640 (cm^{-1}).

20. Procedimiento para la preparación de Rufinamida según la reivindicación 13, que comprende:

- a) preparación de un compuesto de fórmula 1H-1 según el procedimiento de la reivindicación 1; b) activación del compuesto de fórmula 1H-1 en forma de un haluro de ácido; c) reacción del producto de la etapa b) con amoníaco o una solución que comprende amoníaco; y d) aislamiento de la Rufinamida.

FIG 1

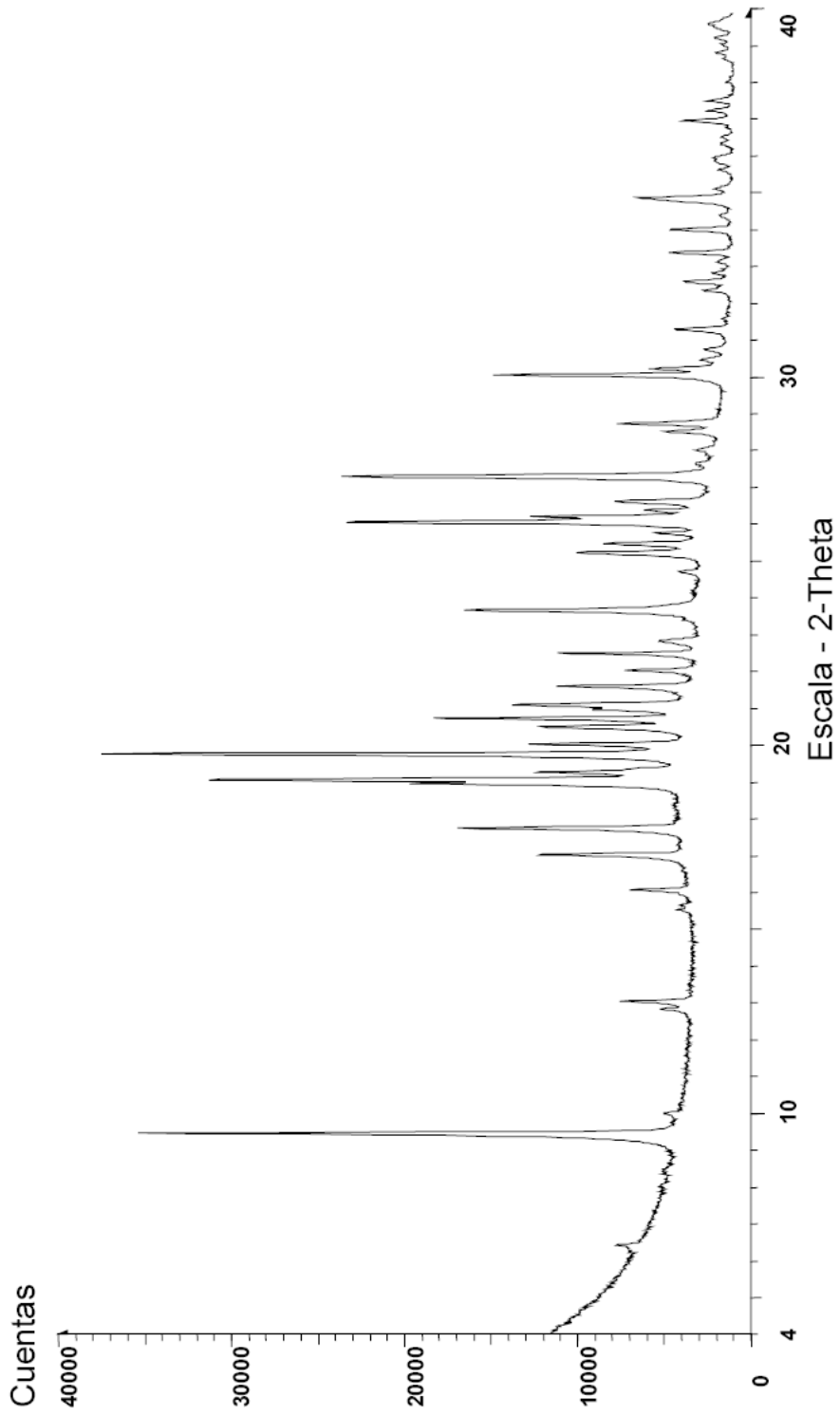


FIG 2

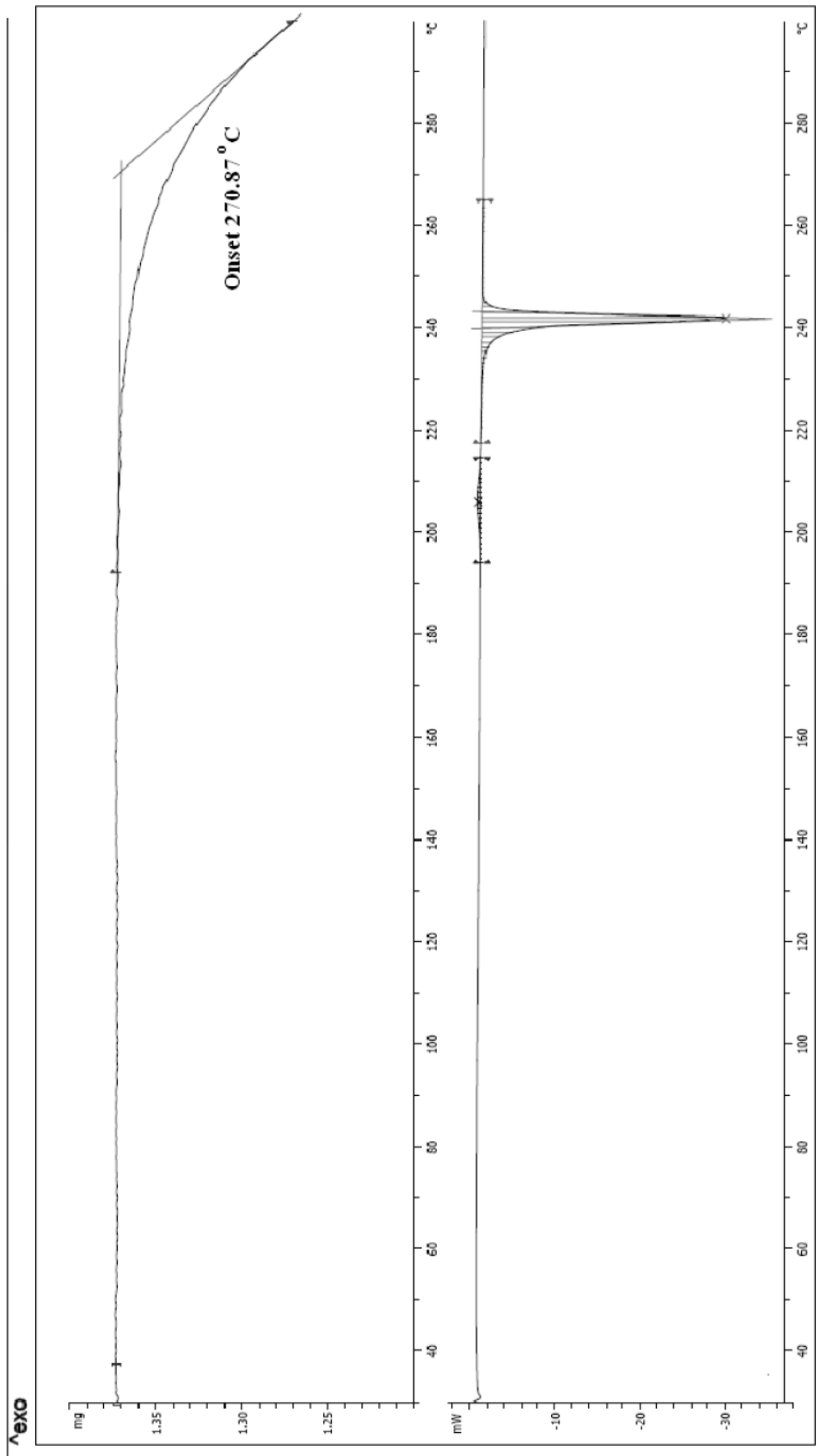


FIG 3

