

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 904 947**

21 Número de solicitud: 202130686

51 Int. Cl.:

**C07D 249/04** (2006.01)

**A61P 25/08** (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

**19.07.2021**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**06.04.2022**

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

**17.05.2022**

Fecha de concesión:

**18.11.2022**

45 Fecha de publicación de la concesión:

**25.11.2022**

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
(100.0%)**

**Avenida de Séneca, 2  
28040 Madrid (Madrid) ES**

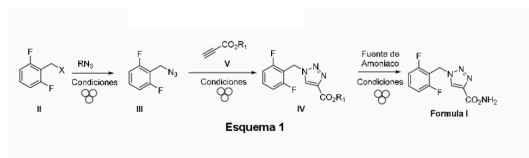
72 Inventor/es:

**GONZÁLEZ MATILLA, Juan Francisco;  
MENÉNDEZ RAMOS, José Carlos;  
SÁNCHEZ CEBRIÁN, Juan Domingo;  
GÓMEZ-CARPINTERO JIMÉNEZ, Jorge y  
CABRERO TEJERO, Clara**

54 Título: **PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE RUFINAMIDA**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a un proceso novedoso para la síntesis de 1-(2,6-difluorofenil) metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, principio activo del fármaco rufinamida, comercializado como Inovelon® en Europa y Banzel® en Estados Unidos (de fórmula I). Dicho proceso está representado en el Esquema 1, el cual se puede realizar por pasos o de forma secuencial en un solo paso de reacción, sin necesidad de aislar los intermedios. El proceso se caracteriza por el empleo de la mecano química como fuente de energía en el proceso sintético y de nitruros alcalinos como fuente de amoníaco para la obtención de la amida final. El proceso descrito es rápido, respetuoso con el medio ambiente y rentable desde el punto de vista económico.



ES 2 904 947 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015. Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

**DESCRIPCIÓN****PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE RUFINAMIDA****5 SECTOR DE LA TÉCNICA**

La presente invención se refiere a un proceso novedoso para la síntesis de 1-(2,6-difluorofenil)metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida, principio activo del fármaco rufinamida, por lo que se encuadra en el sector de la química orgánica aplicada a la industria farmacéutica.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

La rufinamida, 1-(2,6-difluorobencil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxiamida, es el principio activo del fármaco Inovelon® en Europa (aprobado por la EMA) y el fármaco Banzel® en EE.UU. (aprobado por la FDA), en ambos casos en 2008, con acción anticonvulsiva. La rufinamida es un compuesto heterocíclico derivado del triazol, que fue desarrollado por la compañía Novartis Pharma en 2004. Se utiliza como fármaco adyuvante junto con otros fármacos antiepilépticos para tratar una forma rara de epilepsia denominada síndrome de Lennox-Gastuar (Striano, P.; McMurray, R.; Santamarina, E.; Falip, M., *Rufinamide for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome: evidence from clinical trials and clinical practice*. *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape* **2018**, 20 (1), 13-29). El mecanismo de acción propuesto es como inhibidor de los canales de sodio activados por voltaje, para dar lugar a un efecto estabilizador de la membrana (Wisniewski, C. S., *Rufinamide: a new antiepileptic medication for the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome*. *The Annals of pharmacotherapy* **2010**, 44 (4), 658-67), y adicionalmente esto implica la inhibición de la respuesta en el receptor de glutamato.

En los últimos años, varias patentes y artículos de investigación han propuesto diferentes rutas sintéticas para la rufinamida, que ensamblan la molécula de 1,2,3-triazol mediante la reacción de cicloadición de la azida de 2,6-difluorobencilo con un alquino o un éter de enol como especies dipolarófilas, utilizando diferentes disolventes como el tolueno y el dimetilsulfóxido (DMSO) junto con costosos catalizadores de Cu(I) (Padmaja, R. D.; Chanda, K., *A Short Review on Synthetic Advances toward the*

*Synthesis of Rufinamide, an Antiepileptic Drug. Organic Process Research & Development* **2018**, 22 (4), 457-466). Así, el ácido propiónico se utilizó como dipolarófilo en la primera ruta desarrollada por Novartis, obteniendo el producto de cicloadición 1,4 en un buen rendimiento (Portmann, R.; Hofmeier, U. C.; Burkhard, A.; Scherrer, W.; Szlagiewicz, M. *Crystal modification of 1-(2,6-difluorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide and its use as antiepileptic*. WO9856773A1, **1998**). Otros autores también han utilizado la propiolamida o el propiolato de metilo (Kankan, R. N.; Rao, D. R.; Birari, D. R. Process for the preparation of rufinamide. US8183269B2, **2012**; Kankan, R. N.; Rao, D. R.; Birari, D. R. Process for preparation of rufinamide. WO2010043849A1, **2010**), metil-(*E*)-3-metoxiacrilato, y 2-cloroacilonitrilo, que se han descrito como los de mejor rendimiento global. Sin embargo, en muchos casos son necesarios catalizadores de metales de transición para conseguir una alta regioselectividad. Así, la rufinamida puede obtenerse a partir del bromuro de 2,6-difluorobencilo y un agente dipolarófilo como reactivos de partida en una secuencia de tres pasos de reacción. El compuesto de fórmula **II** se convirtió en la azida de 2,6-difluorobencilo **III** y finalmente, el derivado carboxílico de fórmula **IV** se convirtió en la amida correspondiente.

Las amidas son uno de los grupos funcionales más ampliamente extendidas, tanto en compuestos manufacturados como en compuestos biológicamente activos. Cuentan con una amplia gama de aplicaciones en biotecnología, agricultura y medicina, y por este motivo son numerosos los métodos de síntesis que describen su obtención. En particular, las amidas primarias se obtienen frecuentemente por reacción de amidolisis a partir de distintas fuentes de amoníaco y de ácidos carboxílicos o sus derivados tales como: haluros de ácidos, ésteres, ésteres activados, carbamatos, o carbonitrilos entre otros. Así, la síntesis de amidas a partir de ácidos carboxílicos es realmente infrecuente ya que el propio ácido carboxílico es capaz de transferir un protón a la amina, desactivándola. El empleo de ésteres simples normalmente requiere que la reacción se realice a alta temperatura, por lo que se suele emplear ésteres activados generados *in situ*. El empleo de anhídridos para la obtención de amidas generalmente va condicionado al uso de ácidos de Lewis como catalizadores del proceso para obtener buenos rendimientos de reacción, mientras que el uso de haluros de ácido en muchas ocasiones presenta problemas en su manejo, debido a su alta reactividad. Las fuentes de amoníaco para la obtención de amidas primarias son variadas, siendo el empleo de amoníaco anhidro complicado, por encontrarse en estado gaseoso en condiciones ambientales, además de ser clasificado como tóxico y peligroso por

tratarse de un gas inflamable. Así, el amoníaco suele emplearse en disoluciones acuosas o alcohólicas, las cuales, en función de su concentración, pueden resultar irritantes y corrosivas. Con el objetivo de facilitar la aplicación del empleo de amoníaco en el laboratorio o en la industria, se han desarrollado numerosos agentes capaces de generar amoníaco en el seno de las reacciones. Un ejemplo de ello es el empleo de nitruros ( $\text{N}_3^-$ ) dado que los nitruros de algunos metales alcalinos se descomponen en agua o en disoluciones alcohólicas, bajo condiciones de alta presión y temperatura para generar amoníaco y el correspondiente hidróxido o alcóxido, como se muestra en la ecuación (donde M es un metal alcalino como magnesio, calcio, estroncio o bario) (Niewa, R., *Alkaline-earth Metal Nitrides of the Main-Group Elements: Crystal Structures and Properties of Inverse Perovskites*. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2013**, 639: 1699-1715).



Por otro lado, el concepto de sostenibilidad y el desarrollo de estrategias y procesos sintéticos eficientes desde el punto de vista económico y medioambiental, son un tema de investigación de interés en la comunidad química (Hayashi, Y., *Pot economy and one-pot synthesis*. *Chemical Science* **2016**, 7 (2), 866-880). En este sentido, los procesos sintéticos orgánicos se han concebido tradicionalmente mediante el ensamblaje de diferentes fragmentos en transformaciones consecutivas, estrategia que implica un gasto de tiempo y recursos en cada paso de reacción, en la purificación y el aislamiento de los compuestos intermedios para continuar con el siguiente paso de la reacción en un proceso denominado "stop-and-go". Por lo tanto, las rutas sintéticas convencionales de múltiples pasos de una molécula objetivo generan muchos residuos (especialmente disolventes orgánicos) y muestran bajos valores de eficiencia medioambiental; además, el proceso de purificación y aislamiento tiene un impacto económico significativo en el coste del producto final en las industrias farmacéutica y química (Jiménez-González, C.; Poehlauer, P.; Broxterman, Q. B.; Yang, B.-S.; am Ende, D.; Baird, J.; Bertsch, C.; Hannah, R. E.; Dell'Orco, P.; Noorman, H.; Yee, S.; Reintjens, R.; Wells, A.; Massonneau, V.; Manley, J., *Key Green Engineering Research Areas for Sustainable Manufacturing: A Perspective from Pharmaceutical and Fine Chemicals Manufacturers*. *Organic Process Research & Development* **2011**, 15 (4), 900-911).

Así, el desarrollar nuevos procesos que mejoren la eficiencia y reduzcan el coste medioambiental, minimizando el empleo de disolventes y el coste de fabricación, es

un reto para los químicos sintéticos.

En este sentido el desarrollo de procesos continuos y secuenciales y el empleo de tecnología, con menor huella medioambiental en las síntesis orgánica, como la molienda (mecanoquímica), el calentamiento por microondas y la química de flujo (como alternativa a la reacción por lotes) han surgido como poderosas herramientas para desarrollar procesos sintéticos de menor impacto ambiental para las industrias química y farmacéutica (Leonardi, M.; Villacampa, M.; and Menéndez J. C. *Multicomponent mechanochemical synthesis* Chem. Sci., **2018**, 9, 2042-2064; Rogers, L.; Jensen, K. F., *Continuous manufacturing – the Green Chemistry promise?* Green Chemistry **2019**, 21 (13), 3481-3498 y Tan, D.; Loots, L.; Friščić, T., *Towards medicinal mechanochemistry: evolution of milling from pharmaceutical solid form screening to the synthesis of active pharmaceutical ingredients (APIs)*. Chemical Communications **2016**, 52 (50), 7760-7781).

15

En este contexto, entre los diferentes métodos utilizados para desarrollar procesos eco-compatibles, la mecanoquímica ha surgido en los últimos tiempos como una alternativa eficaz y versátil para la síntesis de compuestos orgánicos, mostrando ventajas como la ausencia de disolventes, tiempos de reacción cortos y, en ocasiones, la ausencia de subproductos (evitando el uso de columnas cromatográficas en la etapa de purificación).

20

En la presente invención se propone una alternativa a los procesos actuales de obtención del principio activo de la rufinamida. El proceso descrito es rápido, respetuoso con el medio ambiente y rentable desde el punto de vista económico, ya que se realiza en un solo reactor (*one-pot*), en tres pasos sin aislar productos intermedios, bajo molienda de bolas, sin necesidad de aporte de calor externo, y libre de disolvente.

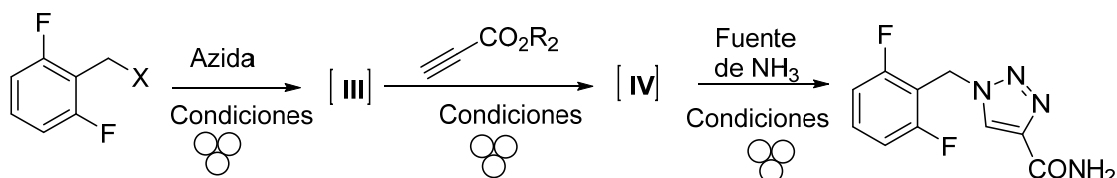
25

### 30 **EXPLICACIÓN DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a un proceso novedoso para la síntesis de 1-(2,6-difluorofenil)metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida, principio activo del fármaco rufinamida, comercializado como Inovelon® en Europa y Banzel® en Estados Unidos (de fórmula I). Dicho proceso, representado en el Esquema 1, se puede realizar por

35

pasos o de forma secuencial en un solo paso de reacción, sin necesidad de aislar los intermedios. El proceso se caracteriza por el empleo de la mecanoquímica como fuente de energía en el proceso sintético y de nitruros alcalinos como fuente de amoniaco para la obtención de la amida final.



5

II

Formula I

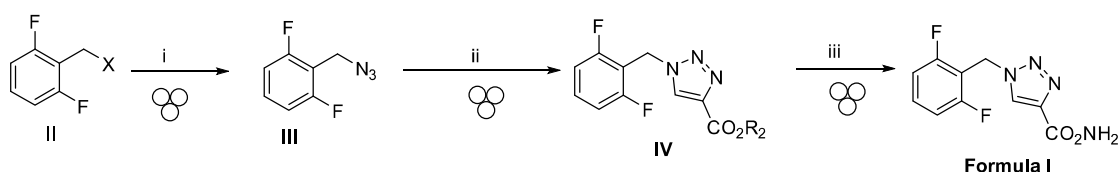
### Esquema 1

Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso mejorado para la preparación de rufinamida de fórmula I.

- 10 Otro aspecto de la invención es proporcionar un proceso para la preparación de rufinamida que se realiza en ausencia de disolvente, mediante un aporte de energía mecánica (mecanoquímica) que es simple, económico y respetuoso con el medio ambiente.
- 15 Otro aspecto de la invención se refiere al empleo de nitruros como fuentes de amoniaco por descomposición mecánica.

Acorde al primer aspecto de la presente invención, que se refiere a la síntesis de rufinamida de fórmula I, cuyo proceso contempla tres etapas de reacción. i: la reacción en condiciones mecanoquímicas del haluro de 2,6-difluorobencilo de fórmula II, en el que X es cloro, bromo o yodo, con una azida orgánica o inorgánica, para obtener 2-(azidometil)-1,3-difluorobenceno de fórmula III; ii: La reacción en condiciones mecanoquímicas del 2-(azidometil)-1,3-difluorobenceno de fórmula III con propiolatos en ausencia de catalizadores o en presencia de sales de Cu(II) o Cu(I), o bien Cu(0) como catalizadores, para obtener 1-(2,6-difluorobencil)-1*H*-1,2,3-triazol carboxilato de alquilo de fórmula IV, donde R<sub>2</sub> es preferentemente metilo, etilo o propilo; iii: La reacción en condiciones mecanoquímicas del 1-(2,6-difluorobencil)-1*H*-1,2,3-triazol carboxilato de alquilo de fórmula IV con una fuente solida de amoniaco, preferentemente con nitruros de fórmula M<sub>3</sub>N<sub>2</sub> donde M puede ser calcio, magnesio, estroncio o bario.

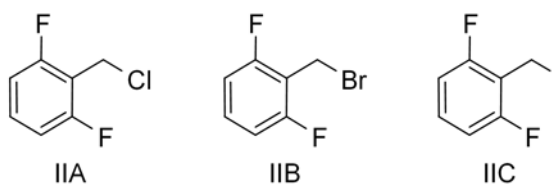
30



El compuesto de fórmula **II** en un caso puede ser cloruro de 2,6-difluorobencilo (**IIA**).

El compuesto de fórmula **II** en un caso puede ser bromuro de 2,6-difluorobencilo (**IIB**).

El compuesto de fórmula **II** en un caso puede ser yoduro de 2,6-difluorobencilo (**IIC**).



5

La azida empleada en el paso (i) es una azida de metal alcalino, una sililazida o una fosforilazida. La azida de metal alcalino puede ser azida sódica o potásica, preferiblemente azida sódica. La alquilsililazida puede tener una fórmula general  $R_3SiN_3$ , en la que cada  $R_3$  son radicales alquilo, donde el termino alquilo se refiere a radicales de cadena de hidrocarburos lineales o ramificadas que comprenden entre 1 y 10 átomos de carbono, preferiblemente las que comprenden entre 1 y 4 átomos de carbono y más preferiblemente la alquilsililazida es trimetilsililazida. La azida también puede ser difenil fosforil azida, o una azida de fosforilo, por ejemplo, de fórmula  $P(O)(OR^1)_2N_3$ , donde  $R^1$  es un grupo alquilo o un arilo que puede estar sustituido o no.

15

El propiolato tiene una fórmula general  $HC\equiv CCOOR^2$  en la que cada  $R^2$  son radicales alquilo, donde el termino alquilo se refiere a radicales de cadena de hidrocarburos lineales o ramificadas que comprenden entre 1 y 10 átomos de carbono, preferiblemente las que comprenden entre 1 y 4 átomos de carbono y especialmente metilo.

20

La transformación de la azida de fórmula **III** en el correspondiente triazol de fórmula **IV** puede realizarse sin catalizador o en presencia de catalizadores de especies de  $Cu(II)$  de fórmula  $CuL^2$ , de especies de  $Cu(I)$  de fórmula  $CuL^1$  o cobre cero, donde  $L^2$  es un anión divalente y más preferentemente  $SO_4^{2-}$ , el cual puede ir acompañado de ácido ascórbico o no;  $L^1$  es un anión monovalente y más preferentemente se elige entre tetrakis(acetonitrilos)hexafluorofosfato con fórmula  $[Cu(CH_3CN)_4]PF_6$  o el aducto de diclorometano nitrato de (1,10-fenantrolina)bis(trifenilfosfina) de fórmula  $Cu(C_{12}H_8N_2)(P(C_6H_5)_3)_2NO_3 \cdot 1/2CH_2Cl_2$ .  $Cu^0$  es utilizado como limaduras o

25

preferentemente en polvo.

La transformación del 1-(2,6-difluorobencil)-1*H*-1,2,3-triazol carboxilato de alquilo de fórmula **IV** en la rufinamida de fórmula **I** se realizó por adición de amoniaco, el cual puede estar en fase gaseosa, en disolución o generarse mediante fuentes sólidas de amoniaco. Preferente se emplean fuentes solidas como: sales de amonio de tipo cloruro, acetato o formiato; diferentes nitruros alcalinos, preferentemente los nitruros de calcio, magnesio, bario y estroncio y más preferentemente los nitruros de calcio y magnesio de fórmula  $Mg_3N_2$  y  $Ca_3N_2$ .

10

La reacción se realiza de forma mecanoquímica y se lleva a cabo por un sistema mecánico de aporte ("input") de energía, donde la energía puede ser generada por fricción o por colisión de dos superficies. Preferentemente como *input* de energía se emplea un molino agitador con vibración horizontal (Figura 1A), o vertical (Figura 1B), un molino agitador planetario (Figura 1C y 1D), un molino de atracción o mediante un sistema de extrusión de doble tornillo que permite trabajar en continuo. Preferentemente se elige entre un modelo de vibración y más preferentemente un modelo de agitación con vibración horizontal.

20

El número de bolas empleadas en los diferentes tipos de molienda es variable y se eligen entre 100 y 1 por cada gramo del haluro de 2,6-difluorobencilo de fórmula **II**, y el tamaño de las bolas tiene un diámetro comprendido entre 100 y 5 mm. Preferentemente se emplean 12 bolas de 5 mm por cada gramo del haluro de 2,6-difluorobencilo de fórmula **II** y más preferentemente 2 bolas de 15 mm por cada gramo del haluro de 2,6-difluorobencilo. La reacción se lleva a cabo en contenedores de entre 6L y 25 mL y más concretamente en contenedores de 100mL y de 25mL. El material de los contenedores y de las bolas de molienda es variable pudiéndose elegir entre acero, poliuretano, ágata o distintos oxido de circonio, preferentemente en acero y en óxido de circonio  $ZrO_2$ .

30

La obtención del compuesto de fórmula **I** (rufinamida) puede llevarse a cabo de forma secuencial y mediante mecanoquímica en un solo paso desde el compuesto de fórmula **II**.

35

La obtención del compuesto de fórmula **I** (rufinamida) puede llevarse a cabo de forma

secuencial y mediante mecanoquímica en un solo paso desde el compuesto de fórmula **III**, el cual puede ser obtenido de forma mecanoquímica o no.

5 La obtención del compuesto de fórmula **I** (rufinamida) puede llevarse a cabo de forma mecanoquímica en un solo paso desde el compuesto de fórmula **IV**, el cual puede ser obtenido de forma mecanoquímica o no.

10 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende rufinamida preparada según el procedimiento de la presente invención junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptados.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona rufinamida preparada según el procedimiento de la presente invención para su uso en el tratamiento de la epilepsia u otras subindicaciones de la misma.

15 Así, la presente invención es ventajosa ya que proporciona un proceso mejorado para preparar rufinamida cuyo proceso implica el uso de mecanoquímica para todos o parte de los pasos sintéticos del proceso. El empleo de mecanoquímica en la reacción permite el empleo de fuentes solidas de amoniaco, en lugar de amoniaco gas o soluciones acuosas de este, como en las técnicas anteriores. El empleo de  
20 mecanoquímica reduce considerablemente los tiempos de reacción y evita el uso de disolventes, lo cual conduce a una reducción en los costes económicos y ambientales.

### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

25 Para complementar la descripción que se está realizando y con objeto de ayudar a una mejor comprensión de las características de la invención, se acompaña como parte integrante de dicha descripción, un juego de dibujos en donde con carácter ilustrativo y no limitativo, se ha representado lo siguiente:

30 Figura 1. Fotografía de un molino agitador con vibración horizontal (Figura 1A), o vertical (Figura 1B), un molino agitador planetario (Figura 1C y 1D).

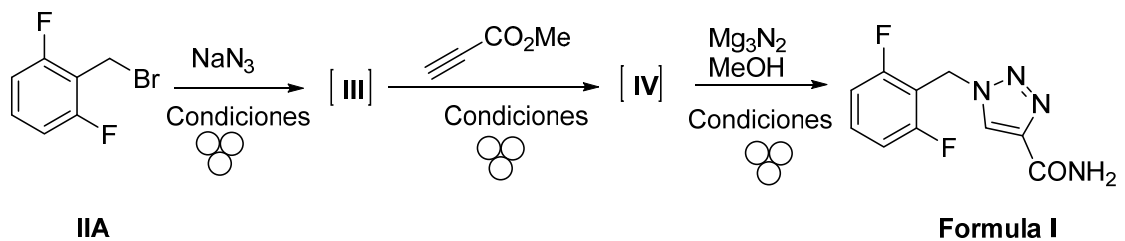
Figura 2. Esquema de un molino vibratorio (A) y un molino planetario (B).

35

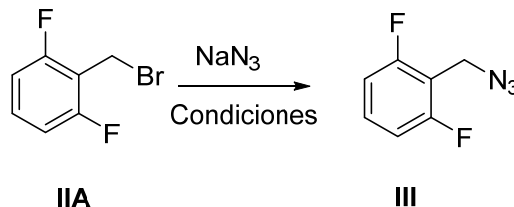
**REALIZACIÓN PREFERENTE DE LA INVENCION**

A continuación, se ilustra la invención con la descripción detallada de algunos ejemplos en relación con algunas de las preferencias detalladas anteriormente, de modo que algunos aspectos de la invención puedan ser apreciados. Estos ejemplos de la invención no pretenden ser limitativos de su alcance.

En un caso particular de la invención, el proceso de obtención de rufinamida se realizó de forma secuencial en un molino de bolas, en tres etapas de reacción y sin aislamiento de los intermedios, a partir de los compuestos de fórmula II.

**Ejemplo 1. Influencia de las variables de proceso en la etapa de formación de la azida III.**

Se realiza la etapa de formación de azida (III) a partir de 2-(bromometil)-1,3-difluorobenzeno (IIA) siguiendo el esquema 2, cargando en un reactor de acero inoxidable una mezcla en polvo de 100 mg de 2-(bromometil)-1,3-difluorobenzeno (IIA) y azida sódico, en proporción estequiométrica 1:2, y se varían parámetros como la masa de las bolas empleadas en la molienda (número y tamaño) y el tipo de molienda.

**Esquema 2**

En la Tabla 1, donde se recogen los resultados de este ejemplo, se observa que, cuando la molienda se realiza en un molino planetario durante 30 minutos, utilizando un número de 13 o 26 bolas de acero inoxidable de 5 mm de diámetro, a una velocidad de rotación entre 200 y 400 rpm, no hay conversión a azida (III) y se obtiene solamente

el compuesto de partida (IIA), aunque se añada un asistente de molienda.

En el caso de molienda en molino vibratorio, a una frecuencia de oscilación entre 25 y 30 Hz, con un número de bolas de acero inoxidable de 5 mm de diámetro comprendido entre 1 y 9, y tiempos de reacción entre 30 y 60 min, se observan conversiones desde prácticamente 0 al 100%.

Tabla 1

Molino	Bolas		Frecuencia Rotación/vibración	Tiempo de molienda	Conversión azida (III)
	Número	Tamaño			
Planetario	13	5 mm	200 rpm	30 min	0
	26		200 rpm		0
	26		400 rpm		0
	13		200 rpm		0*
Vibratorio	1	5 mm	25 Hz	30 min	Trazas
	3		25 Hz		7.5
	5		25 Hz		22.4
	6		25 Hz		29.8
	7		25 Hz		25.2
	9		25 Hz		18.0
	6		25 Hz	60 min	89.3
	6		30 Hz		97.0

### 10 Ejemplo 2. Escalado de la etapa de azidación.

Se realiza el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero cargando el reactor con 500 mg de 2-(bromometil)-1,3-difluorobenceno (IIA). En la Tabla II se observa que, para un tiempo de 60 minutos, empleando 6 bolas de un diámetro de 5 mm, se alcanza una conversión del 88%. Si la reacción se lleva a cabo con una sola bola de 15 mm de diámetro se consigue conversión total a azida, tanto para una frecuencia de vibración de 25 como 30 Hz.

Tabla 2

Molino	Bolas		Frecuencia Rotación/vibración	Tiempo de molienda	Conversión azida (III)
	Número	Tamaño			
Vibratorio	6	5 mm	30 Hz	60 min	88
	1	15 mm	30 Hz		100
			25 Hz		100

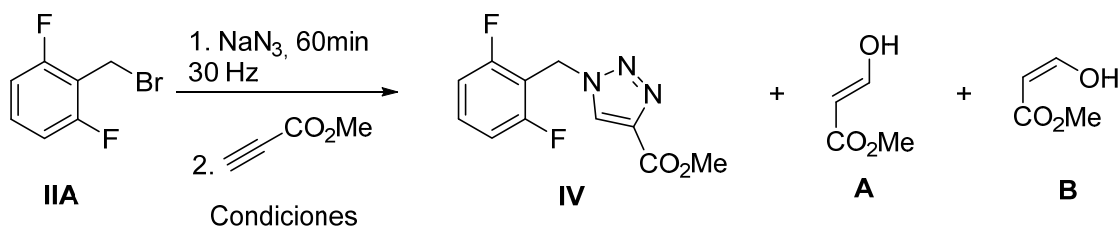
### Ejemplo 3. Optimización conjunta de los pasos de azidación y cicloadición para formar IV.

Los productos sin reaccionar o coproductos generados en la primera etapa (ejemplo 5 1) de azidación pueden inhibir el proceso catalítico de la etapa de cicloadición y, por tanto, disminuir la regioselectividad del mismo y la conversión. Por ello, el estudio de la influencia del catalizador en la etapa de cicloadición, se realiza partiendo de 2-(bromometil)-1,3-difluorobenceno (II) y llevando a cabo las reacciones de azidación y cicloadición de forma secuencial en modo one-pot.

10

Partiendo de las condiciones óptimas expuestas en los ejemplos anteriores, se realiza la azidación de II de 100 mg 2-(bromometil)-1,3-difluorobenceno (II) con 80 mg de azida de sodio en un reactor de acero inoxidable con una bola de 15 mm de diámetro (también de acero inoxidable), durante 60 minutos. Después se añaden 1.2 15 equivalentes de metil propionato y diferentes catalizadores de cobre en diferentes estados de oxidación.

Cuando se añade sulfato de cobre en cantidades catalíticas con ascorbato de sodio como co-catalizador y se continúa en condiciones de molienda a 30 Hz durante 60 20 minutos más, se obtiene el compuesto IV con buena conversión y excelente regioselectividad. También se prueban como catalizadores: (A) tetrakis(acetonitrilos)hexafluorofosfato con fórmula  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ , (B) el aducto de diclorometano nitrato de (1,10-fenantrolina)bis(trifenilfosfina) de fórmula  $\text{Cu}(\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2)(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_2\text{NO}_3 \cdot 1/2\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{Cu}^0$  en polvo. En este caso el tiempo de 25 reacción se varía entre 15 y 60 minutos. Se observa la formación de los dos subproductos V y VI representados en el Esquema 3.



30

Esquema 3

Los resultados se muestran en la Tabla 3, donde se comparan estos resultados con el

obtenido en ausencia de catalizador.

Tabla 3

Fuente de cobre	Tiempo de reacción	Ratio de productos II / IV / A / B	Conversión *
Sin catalizador	60 min	-	40 % **
CuSO <sub>4</sub> (0.04 mmol) Ácido ascórbico (0.05 mmol)		-	85 %
Cu(I) (A) (0.05 mmol)		0 / 20 / 1 / 1	95 %
Cu(I) (B) (0.05 mmol)		0 / 10 / 1 / 1	90 %
Cu <sup>0</sup> en polvo (0.31 mmol)		-	87 %
Cu(I) (A) (0.05 mmol)		30 min	1 / 23 / 2.2 / 1.5
CuSO <sub>4</sub> (0.04 mmol)	0 / 2 / 6.1 / 1		60 %
Cu <sup>0</sup> en polvo (0.31 mmol)	0 / 25 / 1 / 1.2		100 %
Cu(I) (A) (0.05 mmol)	15 min	0 / 28 / 1 / 1	93 %
Cu <sup>0</sup> en polvo (0.31 mmol)		0 / 25 / 1 / 1.2	100 %
Cu <sup>0</sup> en polvo (0.15 mmol)		0 / 16.2 / 1 / 1.2	100 %
Cu <sup>0</sup> en polvo (0.08mmol)		4.5 / 14.2 / 1 / 1.2	73 %

Conversión determinada por espectro RMN

\*\* Se observó pobre regioselectividad

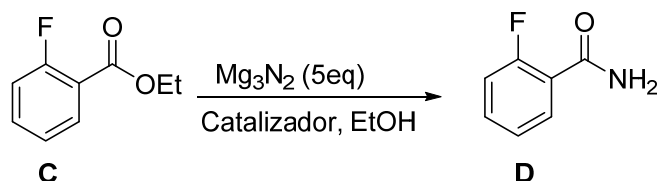
5

#### Ejemplo 4. Procedimiento mecanoquímico para la obtención de amidas mediante fuentes de amoníaco.

10

Se estudian las condiciones para la obtención de amidas a partir de sistemas carboxílicos en condiciones mecanoquímicas. Comenzamos nuestro estudio de optimización para la transformación mecanoquímica del 3-fluoroacetato de etilo C, como molécula estándar, en la correspondiente amida primaria D. Para ello elegimos inicialmente el nitruro de magnesio, que genera amoníaco tras su reacción con agua o con un alcohol y estudiamos el empleo de diferentes ácidos de Lewis como catalizadores de la reacción, cuando esta se llevaba a cabo durante tiempos de 60 o 90 minutos y a una frecuencia de 25 o 30 Hz como se representa en el esquema 4.

15



20

Esquema 4

Los resultados se muestran en la Tabla 4, donde se comparan estos resultados con el

obtenido en ausencia de catalizador.

**Tabla 4**

Catalizador (equivalentes.)	Tiempo (min)	frecuencia (Hz) <sup>a</sup>	conversión (%) <sup>b,c</sup>
-	90	30	0
AlCl <sub>3</sub> (0.2)	90	30	37
Yb(OTf) <sub>3</sub> (0.2)	90	30	28
CuSO <sub>4</sub> (0.1)	90	30	12
CuBr (0.2)	90	30	67
ZnCl <sub>2</sub> (0.2)	90	30	85
ZnCl <sub>2</sub> (0.2)	60	30	52
ZnCl <sub>2</sub> (0.1)	90	30	43
ZnCl <sub>2</sub> (0.1)	90	25	37
InCl <sub>3</sub> (0.2)	90	30	91
InCl <sub>3</sub> (0.2)	60	30	86
InCl <sub>3</sub> (0.2)	60	25	83
InCl <sub>3</sub> (0.1)	60	25	23

- 5 <sup>a</sup>La reacción se realizó en un reactor de 25 mL de ZrO<sub>2</sub> conteniendo una sola bola de ZrO<sub>2</sub> de 15 mm de diámetro. <sup>b</sup>Conversión determinada por espectro RMN. <sup>c</sup> La reacción se realizó con 5 equivalentes de nitruro de magnesio y 1 mL de etanol.

- 10 Una vez seleccionado tricloruro de indio como catalizador preferente de la reacción se estudiaron distintas fuentes de amoníaco. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

**Tabla 5**

Catalizador (equivalentes)	Fuente de amoníaco (equivalentes)	Fuente de protons.	Rendimiento (%)
InCl <sub>3</sub> (0.2)	Mg <sub>3</sub> N <sub>2</sub> (5)	EtOH (1 mL)	23
InCl <sub>3</sub> (0.2)	NH <sub>4</sub> Cl (5)	--	0
InCl <sub>3</sub> (0.2)	NH <sub>4</sub> OAc (5)	--	0
InCl <sub>3</sub> (0.2)	Mg <sub>3</sub> N <sub>2</sub> (2)	EtOH (1 mL)	trazas
InCl <sub>3</sub> (0.3)	Mg <sub>3</sub> N <sub>2</sub> (2)	EtOH (1 mL)	trazas
InCl <sub>3</sub> (0.4)	Mg <sub>3</sub> N <sub>2</sub> (3)	EtOH (1 mL)	73
InCl <sub>3</sub> (0.4)	Ca <sub>3</sub> N <sub>2</sub> (3)	EtOH (1 mL)	79
InCl <sub>3</sub> (0.4)	Ca <sub>3</sub> N <sub>2</sub> (3)	EtOH (0.5 mL)	83

InCl <sub>3</sub> (0.4)	Ca <sub>3</sub> N <sub>2</sub> (3)	EtOH (0.3 mL)	88
-------------------------	------------------------------------	---------------	----

**3-Fluorobenzamida (B).** <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.07 (s, 1H), 7.77 – 7.61 (m, 2H), 7.56-7.46 (m, 2H), 7.44 – 7.32 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (63 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 166.5 (d, *J* = 2.5 Hz), 162.0 (d, *J* = 245.3 Hz), 136.7 (d, *J* = 6.9 Hz), 130.4 (d, *J* = 7.7 Hz),  
5 123.6 (d, *J* = 2.8 Hz), 118.2 (d, *J* = 21.4 Hz), 114.2 (d, *J* = 22.8 Hz).

**Ejemplo 5. Procedimiento mecanoquímico para la obtención en un solo paso de 1-(2,6-difluorofenil)metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (rufinamida) a partir del compuesto de fórmula II**

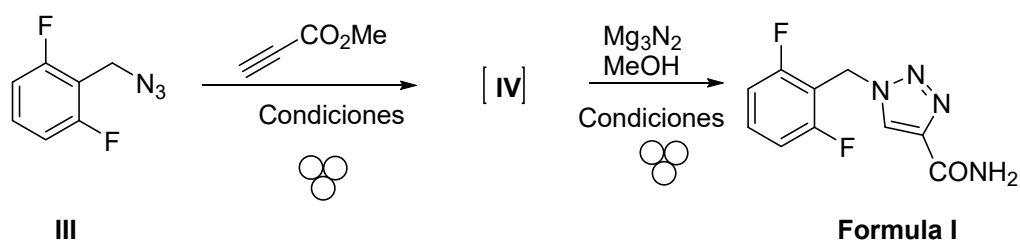
10

Una mezcla de 2,5 mmol (500 mg) de 2-(bromometil)-1,3-difluorobenceno y 6 mmol (400 mg) de azida sódica, se sometió a molienda en un molino vibratorio de bolas a 25 Hz, utilizando una bola de acero inoxidable de 15 mm de diámetro durante 60 min. A continuación, se abrió el recipiente de reacción y se añadieron a la mezcla cruda 3  
15 mmol (2,5 ml) de propiolato de metilo y 0,4 mmol (40 mg) de cobre en polvo; posteriormente se sometió a molienda durante 15 min más en las condiciones anteriores a una frecuencia de 25 Hz. Tras la molienda, se añadieron 2,5 mmol (240 mg) de nitruro de magnesio y 0,5 ml de etanol y la mezcla de reacción fue sometida a la molienda durante 60 minutos más a una frecuencia de 25 Hz. El producto obtenido  
20 se lavó con agua destilada y se secó por filtración a vacío, para obtener rufinamida como un sólido blanco con un rendimiento global del 43% (273 mg). IR  $\nu_{\max}$  (film): 3391 (NH<sub>2</sub>), 3135, 2307, 1652 (CONH<sub>2</sub>), 1624, 1470, 1233, 1031, 793. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.56 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.62 – 7.45 (m, 2H), 7.19 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.72 (s, 2H).

25

**Ejemplo 6. Procedimiento mecanoquímico para la obtención en dos pasos de 1-(2,6-difluorofenil)metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (rufinamida) a partir del compuesto de fórmula III**

30 En un caso particular de la invención, el proceso de obtención de rufinamida se realizó de forma secuencial en un molino de bolas, en dos etapas de reacción y sin aislamiento de los intermedios, a partir del compuesto de fórmula III, esquema 5.



Esquema 5

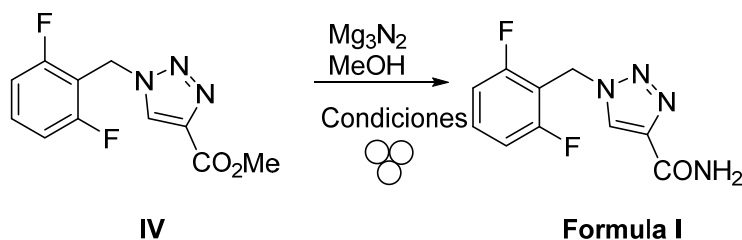
Una mezcla de 2,9 mmol (500 mg) de 2-(azidometil)-1,3-difluorobenceno (**III**), 3 mmol  
 5 (2,5 ml) de propiolato de metilo y 0,4 mmol (40 mg) de cobre en polvo se sometió a  
 reacción en un molino vibrador de bolas a 25 Hz, utilizando una bola de acero  
 inoxidable de 15 mm de diámetro durante un periodo comprendido entre 15 y 60  
 minutos. Tras la molienda, se añadieron 6 mmol (566 mg) de nitruro de magnesio y 0,5  
 ml de etanol y la mezcla de reacción fue sometida a la molienda durante 60 minutos  
 10 más a una frecuencia de 25 Hz. El producto obtenido se lavó con agua destilada y se  
 secó por filtración a vacío para obtener rufinamida como un sólido blanco con un  
 rendimiento del 60% (414 mg). IR  $\nu_{\max}$  (film): 3391 (NH<sub>2</sub>), 3135, 2307, 1652 (CONH<sub>2</sub>),  
 1624, 1470, 1233, 1031, 793. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.56 (s, 1H), 7.88 (s,  
 1H), 7.62 – 7.45 (m, 2H), 7.19 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.72 (s, 2H).

15

**Ejemplo 7. Procedimiento mecanoquímico para la obtención de 1-(2,6-difluorofenil)metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (rufinamida) a partir del compuesto de fórmula IV 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo**

20

En un caso particular de la invención, el proceso de obtención de rufinamida se realizó en un molino de bolas, a partir del compuesto de fórmula **IV**.



Esquema 6

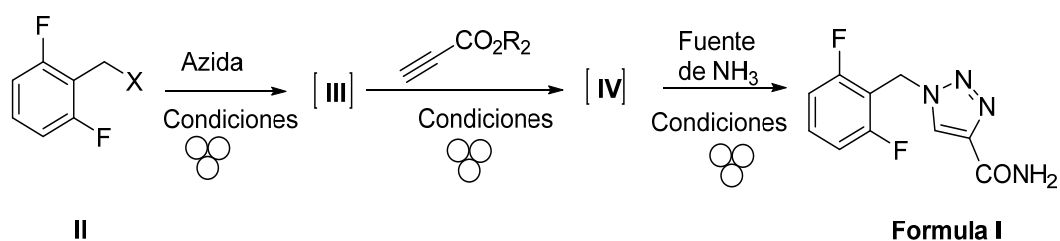
25

Una mezcla de 3,0 mmol (759 mg) de 1-(2,6-difluorobencil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (**IV**), 6 mmol (566 mg) de nitruro de magnesio y 0,5 ml de etanol se sometieron a molienda, en un molino vibrador de bolas a 25 Hz, utilizando una bola de acero inoxidable de 15 mm de diámetro durante un periodo comprendido entre 15 y 60 minutos. La mezcla de reacción se lavó con agua destilada y se secó por filtración a vacío para obtener rufinamida como un sólido blanco con un rendimiento del 60% (414 mg). IR  $\nu_{\max}$  (film): 3391 (NH<sub>2</sub>), 3135, 2307, 1652 (CONH<sub>2</sub>), 1624, 1470, 1233, 1031, 793. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.56 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.62 – 7.45 (m, 2H), 7.19 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.72 (s, 2H).

10

## REIVINDICACIONES

1. Proceso para obtener rufinamida de fórmula I caracterizado por que emplea mecanoquímica como fuente de energía, fuentes de amoniaco en fase gaseosa, disolución o fase sólida, y se puede realizar por pasos o de forma secuencial en un solo reactor sin necesidad de aislar compuestos intermedios, que comprende una etapa donde el 2-(halometil)-1,3-difluorobenceno de fórmula II, reacciona en un proceso mecanoquímico y de forma secuencial con una azida, con un propiolato en presencia o no de un catalizador de cobre y finalmente con una fuente de amoniaco,



- y donde X es un haluro, la azida es una azida orgánica o inorgánica y R<sub>2</sub> es un radical alquilo (C1 a C20) opcionalmente sustituido.
2. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 1, donde el haluro X es cloro, bromo o yodo.
3. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 2, donde el haluro X es bromo.
4. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 1, donde la azida es azida sódica o potásica.
5. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 4, donde la azida es azida sódica.
6. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 1, donde la azida es trimetilsilil azida.

7. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 1, donde la azida es difenil fosforil azida.
- 5 8. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 1, donde R<sub>2</sub> es un radical alquilo C1 a C4 opcionalmente sustituido.
9. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 8, donde R<sub>2</sub> es metilo.
- 10 10. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 1, donde el catalizador es cobre cero.
11. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 1, donde el catalizador es una especie de cobre (II) y ácido ascórbico.
- 15 12. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 11, donde el catalizador es sulfato de cobre (II) y ácido ascórbico.
13. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 1, donde el catalizador es una especie de cobre (I).
- 20 14. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 13, donde el catalizador es tetrakis(acetonitrilo)hexafluorofosfato de cobre con fórmula  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ .
- 25 15. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 13, donde el catalizador es un aducto de diclorometano nitrato de (1,10-fenantrolina)bis(trifenilfosfina) de cobre (I) de fórmula  $\text{Cu}(\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2)(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_2\text{NO}_3 \cdot 1/2 \text{Cl}_2\text{CH}_2$
- 30 16. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 1, donde la fuente de amoníaco es amoníaco gas.
- 35 17. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 1, donde la fuente de amoníaco es una disolución acuosa de amoníaco.

18. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 1, donde la fuente de amoniaco es una sal de amonio.
- 5 19. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 18, donde la fuente de amoniaco es acetato amónico.
20. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 18, donde la fuente de amoniaco es formiato amónico.
- 10 21. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 18, donde la fuente de amoniaco es cloruro amónico.
22. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 18, donde la fuente de amoniaco es un nitruro de metales alcalinotérreos, magnesio, calcio, estroncio o bario.
- 15 23. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 22, donde la fuente de amoniaco es un nitruro de magnesio.
- 20 24. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 22, donde la fuente de amoniaco es un nitruro de calcio.
- 25 25. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 1, donde el reactor es de acero inoxidable.
26. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicaciones 1 y 25, donde el reactor tiene un volumen entre 6 litros y 25 ml.
- 30 27. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 1, donde la energía mecaconquímica se genera mediante un molino agitador con vibración horizontal o vertical, un molino planetario, un molino de atracción, o mediante un sistema de extrusión de doble tornillo.
- 35 28. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicaciones 26 y 27, el número de bolas empleadas en los diferentes tipos de molienda varía entre 100 y 1 por cada gramo de compuesto de fórmula II y las bolas tienen un tamaño comprendido entre 100 y 5 mm.

29. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 28, donde se emplean 12 bolas de 5 mm de diámetro por cada gramo de compuesto de fórmula II.

5

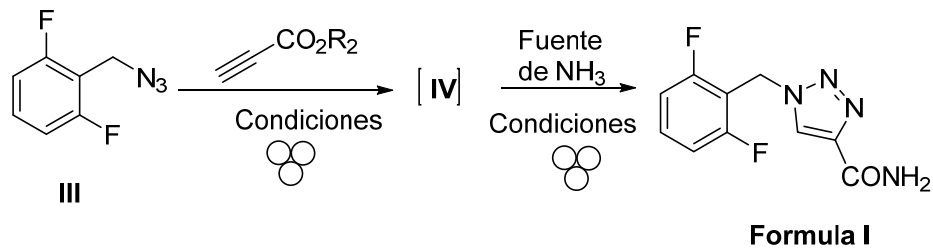
30. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 28, donde se emplean 2 bolas de 15 mm por cada gramo de compuesto de fórmula II.

31. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicaciones 28 a 30, donde las bolas son de acero inoxidable.

10

32. Proceso para obtener rufinamida de fórmula I a partir de 2-(azidometil)-1,3-difluorobenceno de fórmula III, en un proceso mecanoquímico y de forma secuencial con un propiolato con o sin catalizador de cobre y con una fuente de amoníaco, donde R<sub>2</sub> es un radical alquilo (C1 a C20) opcionalmente sustituido.

15



33. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 32, donde R<sub>2</sub> es un radical alquilo C1 a C4 opcionalmente sustituido.

20

34. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 33, donde R<sub>2</sub> es metilo.

35. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 32, donde el catalizador es cobre cero.

25

36. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 32, donde el catalizador es una especie de cobre (II) y ácido ascórbico.

30

37. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 36, donde el catalizador es sulfato de cobre (II) y ácido ascórbico.

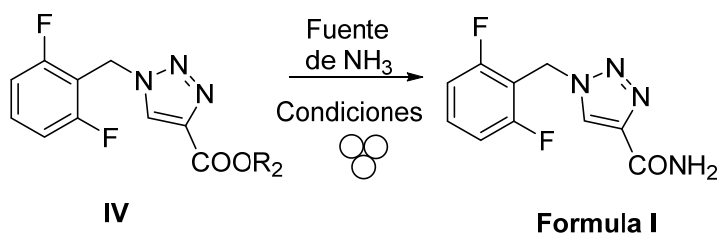
38. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 32, donde el catalizador es una especie de cobre (I).
- 5 39. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 32, donde el catalizador es tetrakis(acetonitrilos)hexafluorofosfato de cobre con fórmula  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ .
- 10 40. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 32, donde el catalizador es un aducto de diclorometano nitrato de (1,10-fenantrolina)bis(trifenilfosfina) de cobre (I) de fórmula  $\text{Cu}(\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2)(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_2\text{NO}_3 \cdot 1/2\text{Cl}_2\text{CH}_2$
- 15 41. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 32, donde la fuente de amoníaco es amoníaco gas.
42. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 32, donde la fuente de amoníaco es una disolución acuosa de amoníaco.
- 20 43. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 32, donde la fuente de amoníaco es una sal de amonio.
44. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 32, donde la fuente de amoníaco es acetato amónico.
- 25 45. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 44, donde la fuente de amoníaco es formiato amónico.
- 30 46. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 44, donde la fuente de amoníaco es cloruro amónico.
- 35 47. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 44, donde la fuente de amoníaco es un nitruro de metales alcalinotérreos, magnesio, calcio, estroncio o bario.

48. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 47, donde la fuente de amoniaco es un nitruro de magnesio.

5 49. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 47, donde la fuente de amoniaco es un nitruro de calcio.

10 50. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 1, donde la energía mecanoquímica se genera mediante un molino agitador con vibración horizontal o vertical, un molino planetario, un molino de atracción, o mediante un sistema de extrusión de doble tornillo.

15 51. Un proceso mecanoquímico para obtener rufinamida de fórmula I a partir de 1-(2,6-difluorobencil)-1*H*-1,2,3-triazol carboxilato de alquilo de fórmula IV, en un proceso mecanoquímico con una fuente de amoniaco, donde R es un radical alquilo (C1 a C20) opcionalmente sustituido.



20 52. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 51, donde R<sub>2</sub> es un radical alquilo C1 a C4 opcionalmente sustituido.

53. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 52, donde R<sub>2</sub> es metilo.

25 54. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 51, donde el catalizador es cobre cero.

55. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 51, donde el catalizador es una especie de cobre (II) y ácido ascórbico.

30 56. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 55, donde el catalizador es sulfato de cobre y ácido ascórbico.

57. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 51, donde el catalizador es una especie de cobre (I).
- 5 58. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 57, donde el catalizador es tetrakis(acetonitrilos)hexafluorofosfato de cobre con fórmula  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ .
- 10 59. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 57, donde el catalizador es un aducto de diclorometano nitrato de (1,10-fenantrolina)bis(trifenilfosfina) de cobre (I) de fórmula  $\text{Cu}(\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2)(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_2\text{NO}_3 \cdot 1/2\text{Cl}_2\text{CH}_2$
- 15 60. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 51, donde la fuente de amoníaco es amoníaco gas.
61. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 51, donde la fuente de amoníaco es una disolución acuosa de amoníaco.
- 20 62. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 51, donde la fuente de amoníaco es una sal de amonio.
63. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 62, donde la fuente de amoníaco es acetato amónico.
- 25 64. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 62, donde la fuente de amoníaco es formiato amónico.
65. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 62, donde la fuente de amoníaco es cloruro amónico.
- 30 66. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 62, donde la fuente de amoníaco es un nitruro de metales alcalinotérreos, magnesio, calcio, estroncio o bario.

35

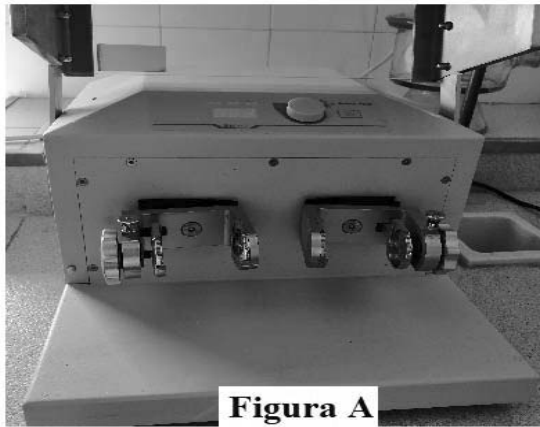
67. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 66, donde la fuente de amoniaco es un nitruro de magnesio.

5

68. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 66, donde la fuente de amoniaco es un nitruro de calcio.

10

69. Proceso de obtención de rufinamida, según reivindicación 51, donde la energía mecanoquímica se genera mediante un molino agitador con vibración horizontal o vertical, un molino planetario, un molino de atracción, o mediante un sistema de extrusión de doble tornillo.



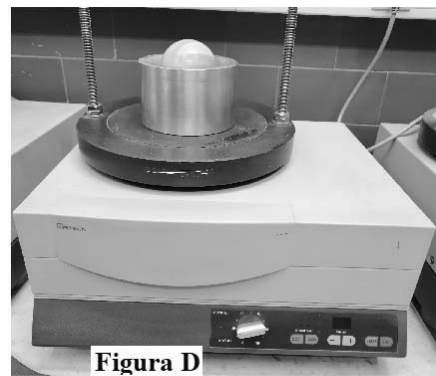
**Figura A**



**Figura B**

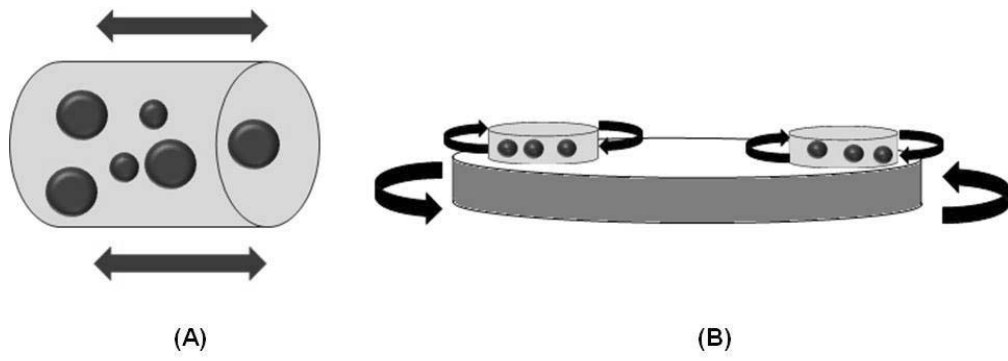


**Figura C**



**Figura D**

**Figura 1**



**Figura 2**