

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 061**

51 Int. Cl.:

C07J 31/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2011** **E 11727730 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.01.2015** **EP 2576583**

54 Título: **Método para monofluorometilación de sustratos orgánicos para preparar compuestos orgánicos biológicamente activos**

30 Prioridad:

01.06.2010 PT 513910

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.04.2015

73 Titular/es:

HOVIONE INTER LIMITED (100.0%)
Bahnhofstrasse 21
6000 Lucerne 7, CH

72 Inventor/es:

LEITÃO, EMILIA PERPÉTUA TAVARES

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 533 061 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

Método para monofluorometilación de sustratos orgánicos para preparar compuestos orgánicos biológicamente activos

El enlace carbono-flúor se encuentra normalmente en productos farmacéuticos y agroquímicos, debido a que por lo general es metabólicamente estable y el átomo de flúor actúa como un bioisótero del átomo de hidrógeno (Ann M. Thayer "Fabulous Fluorine" Chemical and Engineering News, 5 de junio de 2006, Volumen 84, pp. 15-24). En la actualidad aproximadamente un 20 % de todos los compuestos farmacéuticos y un 30-40 % de los compuestos agroquímicos en el mercado contienen flúor. La fluoración y la fluoroalquilación son los dos métodos de síntesis principales para preparar de forma selectiva compuestos orgánicos fluorados. La monofluorometilación (introducción selectiva de un grupo CH_2F en la molécula orgánica) se estudia menos que la fluoración.

La exploración de compuestos di- y monofluorometilados como compuestos orgánicos biológicamente activos ha surgido recientemente. Como resultado, se han desarrollado una de diversidad de fármacos estructuralmente diversos que contienen CH_2F , tales como: Afloqualona, Propionato de Fluticasona (Jinbo Hu; Wei Zhang; Fei wang; Chem. Comm., 2009, 7465-7478), el anestésico Sevoflurano, Furoato de Fluticasona.

La incorporación eficaz y selectiva de restos monofluorometilados en la molécula orgánica es beneficioso para la síntesis de la molécula diana. El proceso por lo general se realiza directamente usando CH_2FBr (Véase el documento de patente WO-A-02/12266) o indirectamente, usando CH_2BrI o ClCH_2I entre otros. Estos compuestos se conocen como hidroclorofluorocarbonos o freones (HCFC), que es una subclase de los clorofluorocarbonos (CFC).

Se ha examinado cada permutación de flúor, cloro, e hidrógeno en el núcleo de metano y etano y la mayor parte se ha comercializado. Además, se conocen muchos ejemplos que contienen bromo por tener índices de carbono más elevados así como compuestos relacionados. El uso de esta clase de compuestos incluye refrigerantes, agentes de soplado, propelentes en aplicaciones médicas, y disolventes desengrasantes (M. Rossberg *et al.* "Chlorinated Hydrocarbons" en Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry 2006, Wiley-VCH, Weinheim).

Desafortunadamente, debido a su estabilidad elevada, los CFC no se descomponen en la atmósfera inferior del mismo modo que lo hacen muchos agentes químicos industriales. De hecho se acumulan y con el tiempo suben a la estratosfera. La radiación ultravioleta en la estratosfera destruye CFC, y los átomos de cloro liberados destruyen la capa de ozono. Por esta razón, la fabricación de tales compuestos se está eliminando gradualmente de acuerdo con el Protocolo de Montreal (Pool, R. 1989. The elusive replacements for CFCs. Science 242: 666). De acuerdo con el Protocolo de Montreal, se acordó el comienzo de la reducción de su consumo y producción en 2015.

Recientemente, Prakash *et al.* informaron sobre un nuevo reactivo de monofluorometilación electrófilo para transferencia directa de $+\text{CH}_2\text{F}$ (tetrafluoroborato de S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfonio) a determinados nucleófilos tales como ácidos sulfónicos, aminas terciarias, derivados de imidazol, y fosfina (G. K. Surya Prakash; Istvan Ledneczki; Sujith Chacko; George A. Olah; Org. Lett., vol. 10, N° 4, 2008 páginas 557-560). En la actualidad los inventores han ideado una forma de introducir el grupo $-\text{CH}_2\text{F}$ en un átomo de azufre, en particular un grupo tiol (S-H) para preparar derivados de fluticasona de fórmula IV tal como se define en las reivindicaciones, y de esta forma son capaces de evitar el uso de reactivos que agotan la capa de ozono. Por lo tanto, por ejemplo, se pueden usar tetrafluoroborato o triflato de S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfonio (a) para preparar Propionato de Fluticasona y Furoato de Fluticasona tal como se muestra en la Fig. 1.

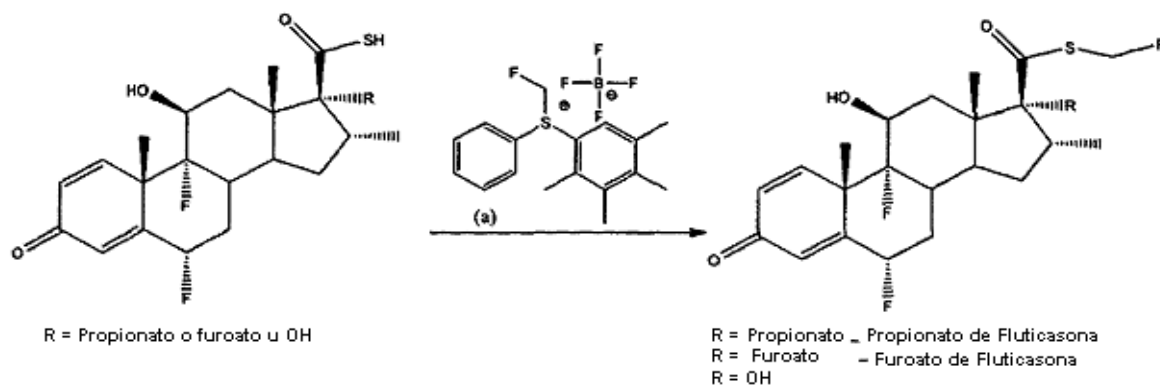
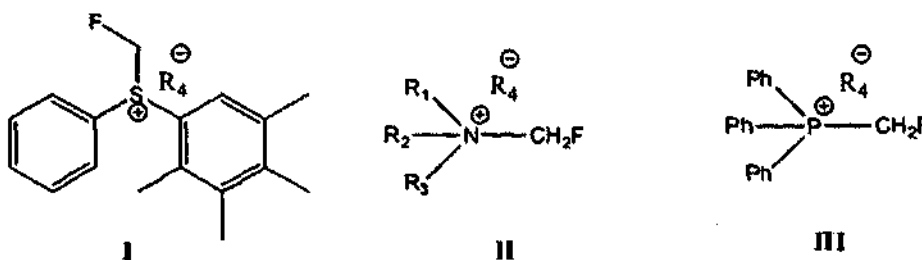


Fig. 1 - Síntesis de Propionato de Fluticasona y Furoato de Fluticasona

Este método también se puede usar para la preparación de compuestos intermedios monofluorometilados, tales como aminas cuaternarias, sales de tetrafluoroborato, sales de tetrafluoroborato y sales sulfónicas de imidazoles monofluorometilados y a su vez cada uno de estos compuestos también se puede usar para preparar Propionato de Fluticasona y Furoato de Fluticasona.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un método para preparar un compuesto orgánico biológicamente activo de fórmula IV que contiene un resto "CH₂F", cuyo método comprende el uso de un reactivo de monofluorometilación caracterizado por una de las siguientes fórmulas I, II y III:



en las que:

R₁, R₂, R₃ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrogeno, alquilo o arilo; y R₄ es un anión adecuado para formar una sal de los reactivos presentados anteriormente, seleccionado entre el grupo que consiste en tetrafluoroborato, triflato y halógeno.

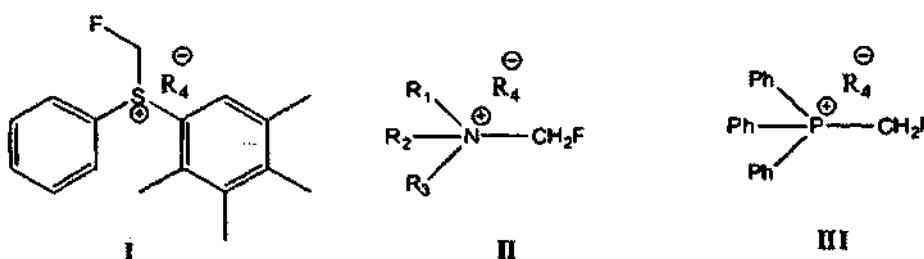
El método de la invención se usa para proporcionar un compuesto de Fórmula IV, tal como furoato de fluticasona o propionato de fluticasona.

De forma adecuada, el compuesto orgánico biológicamente activo de fórmula IV se puede obtener por monofluorometilación de un sustrato orgánico adecuado, que por lo general es un compuesto precursor. El sustrato orgánico puede ser un compuesto intermedio o compuesto precursor directo para el compuesto orgánico biológicamente activo, o puede ser un compuesto intermedio anterior en cualquier etapa apropiada en el proceso de síntesis. La etapa de monofluorometilación en el proceso de síntesis por lo general se determinará mediante el compuesto en cuestión, tal como será evidente para los expertos en la materia.

Preferentemente, el sustrato orgánico o compuesto precursor de fluticasona comprende un grupo tiol (S-H).

Además, si se desea, el sustrato orgánico o compuesto precursor puede comprender uno o más grupos hidroxilo (-OH). Los inventores han encontrado que, de forma sorprendente, los compuestos que tienen uno o más grupos hidroxilo se pueden monofluorometilar de forma satisfactoria (especialmente en un grupo tiol (S-H)) sin necesidad de proteger el grupo hidroxilo (por ejemplo, en la posición C₁₁ en un compuesto esteroideo).

Por lo tanto, de acuerdo con la invención, se proporciona un método para preparar un compuesto orgánico biológicamente activo que contiene un resto "CH₂F" de fórmula IV, cuyo método comprende la etapa de monofluorometilar un sustrato orgánico o compuesto precursor para el compuesto activo mencionado, cuyo sustrato o precursor comprende un grupo tiol (S-H), usando un reactivo de monofluorometilación caracterizado por una de las siguientes fórmulas I, II y III:



en las que:

R₁, R₂, R₃ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrogeno, alquilo o arilo; y R₄ es un anión adecuado para formar una sal de los reactivos presentados anteriormente, seleccionado entre el grupo que consiste en tetrafluoroborato, triflato y halógeno.

Los compuestos orgánicos biológicamente activos de fórmula IV se pueden obtener por monofluorometilación de sustratos orgánicos con los siguientes reactivos de monofluorometilación:

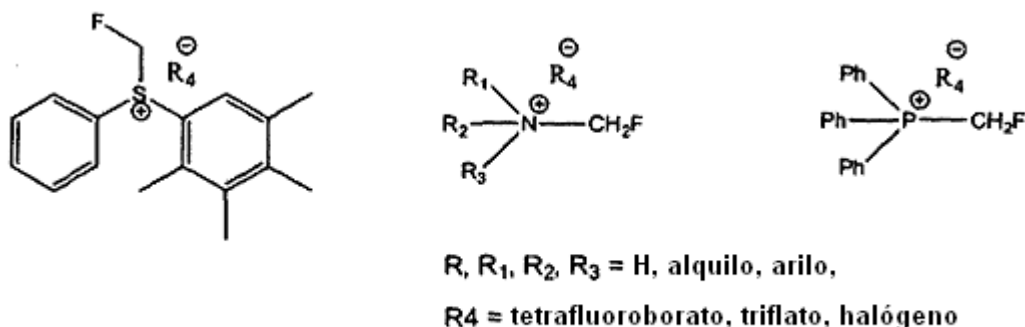


Fig. 2 – Reactivos de monofluorometilación

En el compuesto de fórmula II, "alquilo" es preferentemente un alquilo primario con uno a cinco átomos de carbono (C_1-C_5), siendo metilo particularmente preferente. Sin embargo, se puede usar alquilo ramificado si se desea, y puede estar opcionalmente sustituido. "Arilo" es preferentemente fenilo o fenilo sustituido.

En términos de las cantidades usadas de sustrato y reactivo de monofluorometilación, se usan preferentemente de 0,9 a 2 equivalentes en moles de reactivo de monofluorometilación por mol de sustrato orgánico (o compuesto precursor). Es particularmente adecuada una relación de aproximadamente 1:1 a 1:1,2 (sustrato:reactivo), particularmente cuando se preparan derivados de fluticasona o compuestos esteroideos similares.

La temperatura a la que se realiza la reacción entre el sustrato y el reactivo de monofluorometilación es de forma adecuada de $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Para muchas reacciones, es adecuada la temperatura ambiente ($20-25\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Ejemplos

Los siguientes reactivos se proporcionan como ejemplos pero no limitan el alcance de la invención:

- tetrafluoroborato de S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfonio, triflato de S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfonio, sales de los mismos
- tetrafluoroborato de P-monofluorometiltrifenilfosfonio, triflato de P-monofluorometiltrifenilfosfonio y sales de los mismos
- tetrafluoroborato de N-(monofluorometil) trietilamonio, triflato de N-(monofluorometil) trietilamonio y sales de los mismos
- tetrafluoroborato de N-(monofluorometil)-N-fenil-dimetilamonio, triflato de N-(monofluorometil)-N-fenil-dimetilamonio y sales de los mismos

Ejemplo 1

Preparación de 17-propionato de fluticasona con triflato de S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfonio en diclorometano:

Se disolvieron 2 g (4,27 mmol) de 17-propionato del ácido carbotioico (nombre completo: ácido $6\alpha,9\alpha$ -Difluoro- 11β -hidroxi, 16α -metil-3-oxo- 17α -(propioniloxi)androsta-1,4-dieno- 17β -carbotioico) en 49 ml de diclorometano. Se añadieron 0,756 g (0,54 eq) de carbonato de cesio y 1,928 g (1,06 eq) de triflato de S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfonio. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se completa la reacción. La mezcla se añadió a 250 ml de heptano. El diclorometano se retiró por destilación. El sólido se aisló por filtración, se lavó con heptano y se secó al vacío a una temperatura inferior a $35\text{ }^{\circ}\text{C}$. El sólido se recrystalizó a partir de una mezcla de acetona y agua. Las sales se purgan durante esta recrystalización.

Ejemplo 2

Preparación de 17-propionato de fluticasona con triflato de S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfonio en acetonitrilo:

Se suspendieron 5 g (10,7 mmol) de 17-propionato del ácido carbotioico en 50 ml de acetonitrilo. Se añadieron 3,39 g (1 eq) de carbonato de cesio. La suspensión resultante se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 4,54 g (1,0 eq) de triflato de S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfonio. La suspensión se agitó a temperatura ambiente hasta que se completa la reacción. El sólido se aisló por filtración, se lavó con 10 ml de

acetonitrilo y a continuación con 10 ml de heptano a 5 °C. El sólido se secó al vacío a una temperatura inferior a 35 °C. El sólido se recrystalizó a partir de una mezcla de acetona y agua. Las sales se purgan durante esta recrystalización.

5 Ejemplo 3

Preparación de 17-propionato de fluticasona con tetrafluoroborato de S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfonio en diclorometano:

- 10 Se disuelven 5 g (10,7 mmol) de 17-propionato del ácido carbotioico en 50 ml de diclorometano. Se añadieron 3,39 g (1 eq) de carbonato de cesio y la solución se convirtió en una suspensión. La suspensión se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 4,57 g (1,18 eq) de tetrafluoroborato de S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfonio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se completa la reacción. El sólido se aisló por filtración, se lavó con 10 ml de diclorometano y se lavó dos veces con 10 ml de heptano. El sólido se secó al vacío a una temperatura inferior a 35 °C. El sólido se recrystalizó a partir de una mezcla de acetona y agua. Las sales se purgan durante esta recrystalización.

Ejemplo 4

- 20 Preparación de 17-propionato de fluticasona con tetrafluoroborato de S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfonio en acetonitrilo:

- Se suspendieron 5 g (10,7 mmol) de 17-propionato del ácido carbotioico en 50 ml de acetonitrilo. Se añadieron 3,39 g (1 eq) de carbonato de cesio. La suspensión resultante se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 3,9 g (1 eq) de tetrafluoroborato de S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfonio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se completa la reacción. El sólido se aisló por filtración, se lavó con 10 ml de acetonitrilo a 5 °C y se secó al vacío a una temperatura inferior a 35 °C. El sólido se recrystalizó a partir de una mezcla de acetona y agua. Las sales se purgan durante esta recrystalización.

30 Ejemplo 5

Preparación de 17-propionato de fluticasona con triflato de N-(monofluorometil) trietilamonio en acetonitrilo:

- Se suspendieron 0,5 g (1,07 mmol) de 17-propionato del ácido carbotioico en 5 ml de acetonitrilo. Se añadieron 0,218 g (0,63 eq) de carbonato de cesio y 0,604 g (2,13 eq) de tetrafluoroborato de N-(monofluorometil) trietilamonio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se completa la reacción. El sólido se aisló por filtración, se lavó con 0,5 ml de acetonitrilo y a continuación con 1 ml de agua. El sólido se secó al vacío a una temperatura inferior a 35 °C.

40 Ejemplo 6

Preparación de 17-propionato de fluticasona con triflato de N-(monofluorometil)-N-fenil-dimetilamonio en acetonitrilo:

- Se suspendieron 0,5 g (1,07 mmol) de 17-propionato del ácido carbotioico en 5 ml de acetonitrilo. Se añadieron 0,218 g (0,63 eq) de carbonato de cesio. La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos antes de la adición de 0,5 g (1,5 eq) de triflato de N-(monofluorometil)-N-fenil-dimetilamonio. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se completa la reacción. El sólido se aisló por filtración, se lavó con 5 ml de acetonitrilo frío y se secó a una temperatura inferior a 35 °C. El sólido se suspendió en agua para retirar las sales y a continuación se secó.

50 Ejemplo 7

Preparación de 17-propionato de fluticasona con tetrafluoroborato de P-monofluorometiltrifenilfosfonio en acetonitrilo:

- 55 Se suspendieron 1 g (2,13 mmol) de 17-propionato del ácido carbotioico en 12 ml de acetonitrilo. Se añadieron 0,45 g (0,65 eq) de carbonato de cesio y 1,4 g (1,7 eq) de tetrafluoroborato de P-monofluorometiltrifenilfosfonio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se completa la reacción. El sólido se aisló por filtración, se lavó dos veces con 3 ml de acetonitrilo enfriado previamente a 5 °C y a continuación con 3 ml de agua. El sólido se secó al vacío a una temperatura inferior a 35 °C.

60 Ejemplo 8

Preparación de 17-furoato de fluticasona con triflato de S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfonio en acetonitrilo:

65

Se suspendieron 2,5 g (4,93 mmol) de 17-furoato del ácido carbotioico (nombre completo: Ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxil-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico) en 10 ml de acetonitrilo. Se añadieron 1,04 g (0,65 eq) de carbonato de cesio y 3,0 g (1,43 eq) de triflato de S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfonio. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se completa la reacción.

5 El sólido se aisló por filtración, se lavó dos veces con 2,5 ml de acetonitrilo previamente enfriado a 5 °C y se secó al vacío a una temperatura inferior a 35 °C. El sólido se recrystaliza a partir de una mezcla de acetona y agua. Las sales se purgan durante esta recrystalización.

Ejemplo 9

10 Preparación de 17-furoato de fluticasona con tetrafluoroborato de S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfonio en acetonitrilo:

15 Se suspendieron 2,5 g (4,93 mmol) de 17-furoato del ácido carbotioico en 10 ml de acetonitrilo. Se añadieron 1,04 g (0,65 eq) de carbonato de cesio y 2,1 g (1,18 eq) de tetrafluoroborato de S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfonio. La suspensión resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El sólido se aisló por filtración, se lavó dos veces con 2,5 ml de acetonitrilo enfriado previamente a 5 °C. El sólido se secó al vacío a una temperatura inferior a 35 °C. El sólido se recrystaliza a partir de una mezcla de acetona y agua. Las sales se purgan durante esta recrystalización.

Ejemplo 10

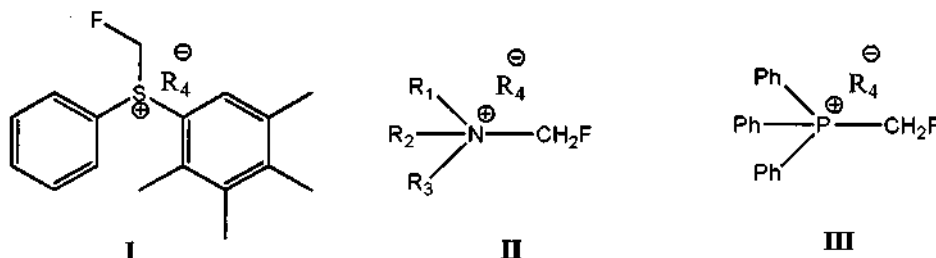
Preparación de 17-furoato de fluticasona con triflato de N-(monofluorometil)-N-fenil-dimetilamonio en acetonitrilo:

25 Se suspendieron 0,5 g (0,987 mmol) de 17-furoato del ácido carbotioico en 5 ml de acetonitrilo. Se añadieron 0,208 g (0,65 eq) de carbonato de cesio y 0,4 g (1,34 eq) de triflato de N-(monofluorometil)-N-fenil-dimetilamonio. La suspensión resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El sólido se aisló por filtración, se lavó dos veces con 1 ml de acetonitrilo enfriado previamente a 5 °C y a continuación con 1 ml de agua desionizada. El sólido se secó al vacío a una temperatura inferior a 35 °C. El sólido se recrystaliza a partir de una mezcla de acetona y agua. Las sales se purgan durante esta recrystalización.

35 Para un experto en la materia es evidente que la presente invención no se limita a los ejemplos anteriores, y que se pueden realizar en otras formas específicas sin apartarse del alcance de la invención. Por lo tanto, los ejemplos se deberían considerar como ilustrativos y no restrictivos, haciéndose referencia a las reivindicaciones.

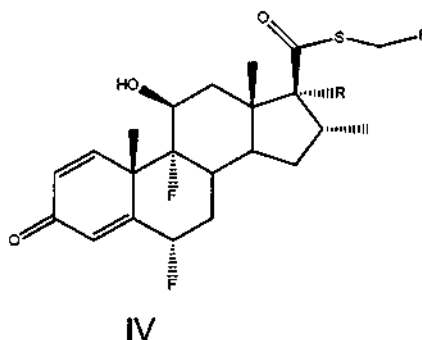
REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto farmacéuticamente activo que contiene un resto "CH₂F" en un átomo de azufre, método que comprende el uso de un reactivo de monofluorometilación **caracterizado por** una de las siguientes fórmulas I, II y III:



en las que:

R₁, R₂, R₃ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrogeno, alquilo o arilo; y R₄ es un anión adecuado para formar una sal de los reactivos presentados anteriormente, seleccionado entre el grupo que consiste en tetrafluoroborato, triflato y halógeno, en donde el compuesto farmacéuticamente activo es un compuesto de Fórmula IV:

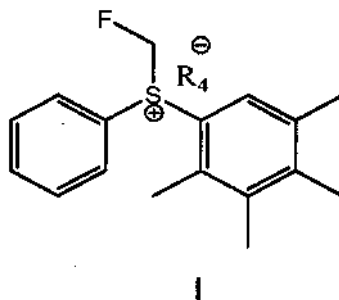


en la que:

R se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, furoato y propionato.

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el reactivo de monofluorometilación es uno cualquiera de los siguientes compuestos:

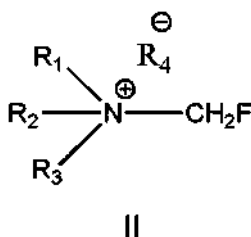
(i) un compuesto con la Fórmula I:



en la que:

R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en tetrafluoroborato, triflato y halógeno, preferentemente R₄ es triflato o tetrafluoroborato;

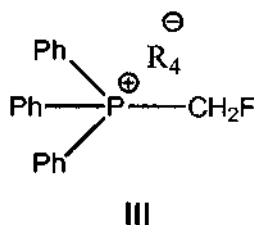
(ii) un compuesto con la Fórmula II:



5 en la que:

R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrogeno, alquilo o arilo; y R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en tetrafluoroborato, triflato y halógeno;

10 (iii) un compuesto con la Fórmula III:



en la que:

15 R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en tetrafluoroborato, triflato y halógeno, preferentemente R₄ es triflato o tetrafluoroborato.

20 3. Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que en el compuesto de fórmula II R₁, R₂ y R₃ son grupos etilo y R₄ es tetrafluoroborato o triflato.

4. Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que en el compuesto de fórmula II R₁, R₂ son ambos metilo, R₃ es arilo y R₄ es tetrafluoroborato o triflato.

25 5. Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que en el compuesto de fórmula II R₁, R₂ son ambos metilo, R₃ es fenilo y R₄ es tetrafluoroborato o triflato.

6. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R es propionato o furoato.

30 7. Un método de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 6 en el que dicho reactivo de monofluorometilación se hace reaccionar con ácido 6α,9α-Difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17β-carbotioico o ácido 6α,9α-Difluoro-11β-hidroxi,16α-metil-3-oxo-17α-(propioniloxi)androsta-1,4-dieno-17β-carbotioico para dar el compuesto correspondiente de fórmula IV.

35 8. Un método de acuerdo con las reivindicaciones 1, 6 o 7, en el que el compuesto de fórmula IV se prepara usando uno cualquiera de los siguientes compuestos:

- (i) sal de tetrafluoroborato de S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfonio como reactivo de monofluorometilación,
- 40 (ii) sal de triflato de S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfonio como reactivo de monofluorometilación,
- (iii) sal de triflato de N-(monofluorometil) trietil amonio como reactivo de monofluorometilación,
- (iv) sal de triflato de N-(monofluorometil)-N-fenil-dimetilamonio como reactivo de monofluorometilación,
- (v) sal de tetrafluoroborato de N-(monofluorometil)-N-fenil-dimetilamonio como reactivo de monofluorometilación,
- 45 (vi) sal de tetrafluoroborato de P-monofluorometiltrifenilfosfonio como reactivo de monofluorometilación.

9. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la preparación del compuesto farmacéuticamente activo comprende un disolvente orgánico.

10. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el disolvente se selecciona entre el grupo que consiste en acetonitrilo, heptano, hexano, ciclohexano, metil terc-butil éter (MTBE), dimetilformamida (DMF), tolueno, 1,2-diclorometano, α,α,α -trifluorotolueno, tetrahidrofurano (THF), metil-THF, 1,2-dimetoxietano y mezclas de los mismos.
- 5 11. Un método de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la preparación del compuesto farmacéuticamente activo comprende el uso de una base, preferentemente la base es una base débil.
- 10 12. Un método de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la base es un carbonato inorgánico, preferentemente la base se selecciona entre el grupo que consiste en carbonato de cesio, carbonato sódico y carbonato potásico, y mezclas de los mismos.
13. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la base es carbonato de cesio.
- 15 14. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 6, en el que el resto " CH_2F " se introduce en un grupo tiol (S-H) en la preparación del compuesto farmacéuticamente activo.
- 20 15. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 14 en el que el reactivo de monofluorometilación se hace reaccionar con un sustrato orgánico que comprende un grupo hidroxilo en su estructura.

FIGURA 1

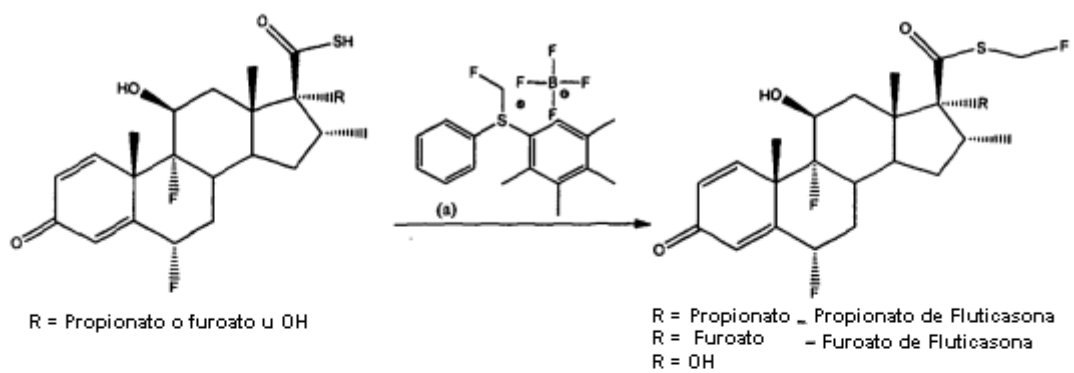
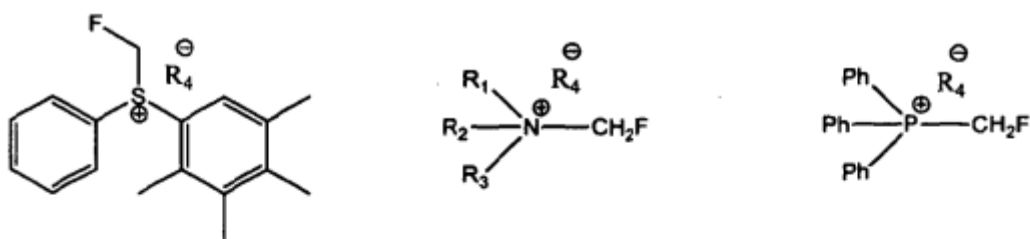


FIGURA 2



R, R₁, R₂, R₃ = H, alquilo, arilo,
R₄ = tetrafluoroborato, triflato, halógeno