

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 702**

51 Int. Cl.:

C07C 317/00 (2006.01)

C07J 3/00 (2006.01)

C07C 381/12 (2006.01)

C07J 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.10.2011 PCT/GB2011/001541**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.05.2012 WO12056201**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2011 E 11785756 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017 EP 2632896**

54 Título: **Reactivos electrófilos para monohalometilación, su preparación y usos**

30 Prioridad:

18.10.2011 PT 2010105942 U
27.10.2010 PT 2010105356 U

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.07.2017

73 Titular/es:

HOVIONE INTER LIMITED (100.0%)
Pilatusstrasse 23
6003 Lucerne, CH

72 Inventor/es:

LEITÃO, EMILIA PERPÉTUA TAVARES

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 626 702 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

Reactivos electrófilos para monohalometilación, su preparación y usos

La presente invención proporciona reactivos monohalometilantes electrófilos, procedimientos para su preparación y procedimientos para la preparación de compuestos monohalometilados biológicamente activos usando dichos reactivos.

El grupo monofluorometilo (CH_2F) es una fracción estructural importante en diversas clases de moléculas orgánicas bioactivas. Recientemente, ha emergido la investigación de compuestos di- y monofluorometilados como compuestos orgánicos biológicamente activos. Como resultado, se han desarrollado una diversidad de fármacos que contienen $-\text{CH}_2\text{F}$ de estructuras heterogéneas, tales como: afroqualona, propionato de fluticasona (Jinbo Hu; Wei Zhang; Fei wang; Chem. Comm., 2009, 7465-7478), el anestésico sevoflurano y furoato de fluticasona. La incorporación eficiente y selectiva de fracciones monofluorometiladas en la molécula orgánica se lleva a cabo normalmente directamente usando CH_2FBr o indirectamente, usando reactivos tales como CH_2BrI o CH_2ClI , entre otros. Estos compuestos se conocen como halones o freones (HCFCs), que es una subclase de clorofluorocarbonos (CFC).

El uso de esta clase de compuestos incluye refrigerantes, agentes de soplado, propelentes en aplicaciones medicinales y disolventes desengrasantes (M. Rossberg et al. "Chlorinated Hydrocarbons" en Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry 2006, Wiley-VCH, Weinheim).

Desafortunadamente, debido a su alta estabilidad, no se descomponen en la atmósfera inferior como lo hacen muchos productos químicos industriales. De hecho, se están acumulando y eventualmente se elevan a la estratosfera. La radiación ultravioleta en la estratosfera rompe los CFC, y los átomos de cloro o bromo liberados destruyen la capa de ozono. Por esta razón, la fabricación de dichos compuestos se está eliminando progresivamente de conformidad con el Protocolo de Montreal (Pool, R. 1989. Replacements for CFCs have proven elusive. Science 242: 666). En virtud del Protocolo de Montreal, se acordó comenzar a reducir el consumo y la producción de productos químicos que agotan el ozono en 2015. Por lo tanto, existe una necesidad de reactivos alternativos para llevar a cabo las monofluorometilaciones, en lugar de usar reactivos que agotan la capa de ozono.

Recientemente, Prakash et al. Informaron acerca de un nuevo reactivo de monofluorometilación electrófilo para la transferencia directa de $^+\text{CH}_2\text{F}$ (triflato y tetrafluoroborato de S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfonio) (G.K. Surya Prakash; Istvan Ledneczki; Sujith Chacko; George A. Olah; Org. Lett., Vol. 10, N° 4, 2008, 557-560), este reactivo es caro debido principalmente al coste del sustituyente 1,2,3,4-tetrametilbenceno.

Estos reactivos (tetrafluoroborato y triflato de S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfonio) se ensayaron exitosamente en la preparación de compuestos biológicamente activos que contenían una fracción " CH_2F " tal como se describe en la solicitud de patente PT105139, tramitada junto con la presente.

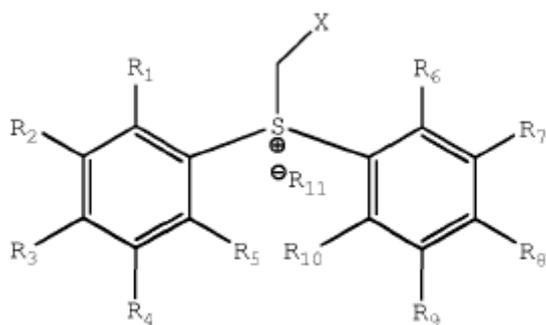
El documento WO 2011/151624 describe un procedimiento para la preparación de compuestos orgánicos monofluorometilados, biológicamente activos, usando reactivos monofluorometilados.

Según la presente invención, los presentes inventores han descubierto ahora que sorprendentemente pueden prepararse los mismos reactivos con otros grupos metilo sustituidos $-\text{CH}_2\text{X}$. Especialmente importantes son los reactivos en los que X es un "buen grupo saliente", tal como: flúor, cloro, bromo, yodo, ésteres de sulfonato, ésteres de fosfato, etc. Por "grupo saliente" se entiende un fragmento molecular que se separa con un par de electrones. Los presentes inventores prefieren usar utilizar un buen grupo saliente, por ejemplo uno que es una base débil, tal como será evidente para las personas con conocimientos en la técnica. Los buenos grupos salientes generalmente tienen un pKa bajo. De esta manera, se prefiere un pKa de ≤ 2 , o un pKa ≤ 0 . Un pKa comprendido entre -1 y -10 o inferior es generalmente adecuado. Los "buenos grupos salientes" son, por ejemplo, la base conjugada de un ácido fuerte, y son bases débiles.

Estos reactivos pueden usarse para incorporar de manera eficiente y selectiva fracciones CH_2X tales como CH_2F , CH_2Cl , CH_2Br , CH_2I , entre otros, en compuestos orgánicos biológicamente activos o en intermedios en la síntesis de los compuestos orgánicos biológicamente activos. En el caso en que se producen productos intermedios en la reacción, el producto final se produce mediante la transformación del grupo $-\text{CH}_2\text{X}$ incorporado del intermedio en el grupo halometilo deseado.

El objeto de la presente invención es resolver el problema de ofrecer reactivos alternativos para incorporar la fracción $-\text{CH}_2\text{X}$ en sustratos. Los presentes inventores han encontrado que esto puede conseguirse, por ejemplo, mediante la preparación y el uso de reactivos de las fórmulas presentadas en la Tabla 1.

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula A,

**Fórmula A**

seleccionado de entre el grupo que consiste en:

- 10 tetrafluoroborato de (3,4-dimetilfenil)(fluorometil)(fenil) sulfonio;
 tetrafluoroborato de (2,5-dimetilfenil)(fluorometil)(fenil) sulfonio;
 tetrafluoroborato de (3,4-dimetilfenil)(fluorometil)(p-tolil) sulfonio;
 tetrafluoroborato de (2,5-dimetilfenil)(fluorometil)(p-tolil) sulfonio;
 tetrafluoroborato de (fluorometil)(isopropilfenil)(p-tolil) sulfonio;
- 15 triflato de (tert-butil) fenil)(fluorometil)(p-tolil) sulfonio;
 tetrafluoroborato de (tert-butil) fenil)(fluorometil)(p-tolil) sulfonio;
 triflato de (fluorometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil)sulfonio;
 tetrafluoroborato de (fluorometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil)sulfonio;
 triflato de (clorometil)(fenil)(2,3,4,5-tetrametilfenil) sulfonio;
- 20 tetrafluoroborato de (clorometil)(fenil)(2,3,4,5-tetrametilfenil) sulfonio;
 triflato de (clorometil)(3,4-dimetilfenil)(fenil) sulfonio;
 triflato de (clorometil)(2,5-dimetilfenil)(fenil) sulfonio;
 triflato de (clorometil)(isopropilfenil)(fenil) sulfonio;
 triflato de (4-(tert-butil)fenil)(clorometil)(fenil) sulfonio;
- 25 triflato de (clorometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil)sulfonio;
 tetrafluoroborato de (clorometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil)sulfonio;
 triflato de (bromometil)(fenil)(2,3,4,5-tetrametilfenil) sulfonio;
 tetrafluoroborato de (bromometil)(fenil)(2,3,4,5-tetrametilfenil) sulfonio;
 tetrafluoroborato de (bromometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil)sulfonio; y
- 30 triflato de (bromometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil)sulfonio.

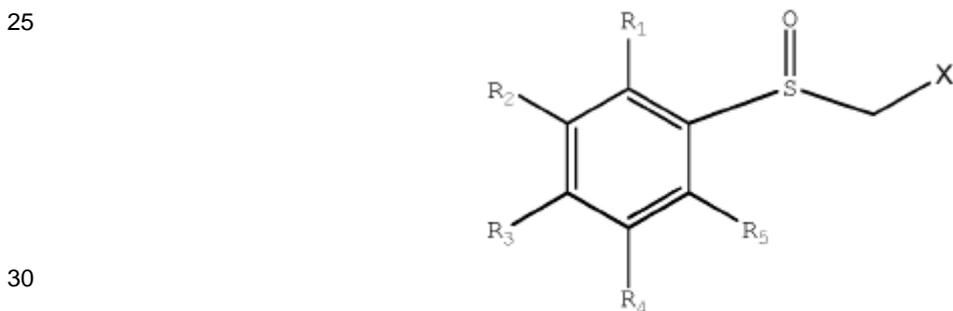
En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto orgánico biológicamente activo que contiene una fracción "CH₂X", o un intermedio del mismo, cuyo procedimiento comprende la etapa de monohalometilación, en la que el reactivo monohalometilante usado es un compuesto de fórmula A tal como se define en la presente memoria.

- 35 La etapa de monohalometilación puede comprender, por ejemplo, hacer reaccionar un compuesto intermedio para dicho compuesto orgánico biológicamente activo con un reactivo monohalometilante según la invención. El compuesto resultante puede ser el compuesto biológicamente activo de interés, o un intermedio adicional que puede ser convertido a continuación en el compuesto biológicamente activo de interés.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula A seleccionado de entre el grupo que consiste en:

- 5 tetrafluoroborato de (3,4-dimetilfenil)(fluorometil)(fenil) sulfonio;
- tetrafluoroborato de (2,5-dimetilfenil)(fluorometil)(fenil) sulfonio;
- 5 tetrafluoroborato de (3,4-dimetilfenil)(fluorometil)(p-tolil) sulfonio;
- tetrafluoroborato de (2,5-dimetilfenil)(fluorometil)(p-tolil) sulfonio;
- tetrafluoroborato de (fluorometil)(isopropilfenil)(p-tolil) sulfonio;
- triflato de (tert-butil) fenil)(fluorometil)(p-tolil) sulfonio;
- tetrafluoroborato de (tert-butil) fenil)(fluorometil)(p-tolil) sulfonio;
- 10 triflato de (fluorometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil)sulfonio;
- tetrafluoroborato de (fluorometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil)sulfonio;
- triflato de (clorometil)(fenil)(2,3,4,5-tetrametilfenil) sulfonio;
- tetrafluoroborato de (clorometil)(fenil)(2,3,4,5-tetrametilfenil) sulfonio;
- triflato de (clorometil)(3,4-dimetilfenil)(fenil) sulfonio;
- 15 triflato de (clorometil)(2,5-dimetilfenil)(fenil) sulfonio;
- triflato de (clorometil)(isopropilfenil)(fenil) sulfonio;
- triflato de (4-(tert-butil)fenil)(clorometil)(fenil) sulfonio;
- triflato de (clorometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil)sulfonio;
- tetrafluoroborato de (clorometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil)sulfonio;
- 20 triflato de (bromometil)(fenil)(2,3,4,5-tetrametilfenil) sulfonio;
- tetrafluoroborato de (bromometil)(fenil)(2,3,4,5-tetrametilfenil) sulfonio;
- tetrafluoroborato de (bromometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil)sulfonio; y
- triflato de (bromometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil)sulfonio

en el que el procedimiento comprende la etapa de preparar un compuesto de fórmula E o F:

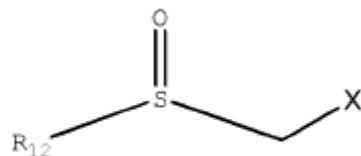


Fórmula E

en la que:

- 35 • Cada R1, R2, R3, R4, R5 se selecciona individualmente de entre H, alquilo, arilo, alquinilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, nitro, halógeno o amino; se seleccionan preferiblemente de entre H, alquilo C₁-C₁₀, arilo, alquinilo C₁-C₁₀, alquenilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquenilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, nitro, halógeno o amino

- X = F, Cl, Br, I, ésteres de sulfonato, ésteres de fosfato u otro grupo saliente



Fórmula F

en la que:

- R12 = resina, naftaleno o naftaleno sustituido
- X = F, Cl, Br, I, ésteres de sulfonato, ésteres de fosfato u otro grupo saliente; y convertir el compuesto en un compuesto de fórmula A.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto según la invención tal como se define en la presente memoria para fabricar un compuesto orgánico biológicamente activo que contiene una fracción "CH₂X".

Tabla 1 - Reactivos monohalometilantes

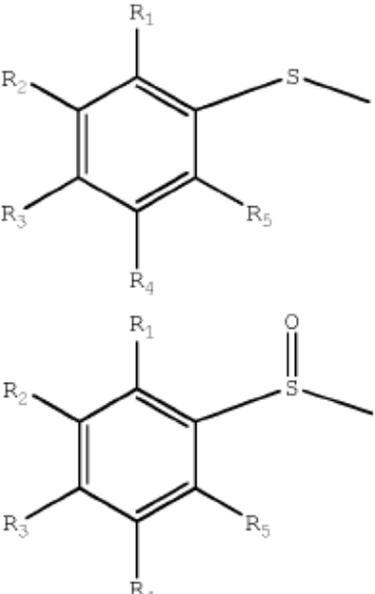
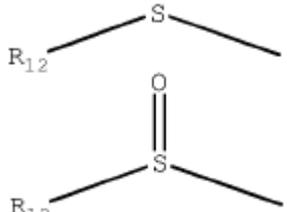
Fórmula	Sustituyente
	<ul style="list-style-type: none"> • X = F, Cl, Br, I, ésteres de sulfonato, ésteres de fosfato u otros grupos salientes, preferiblemente buenos grupos salientes • R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 = H, alquilo, arilo, alquinilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, nitro, halógeno o amino; preferiblemente seleccionado de entre H, alquilo C₁-C₁₀, arilo, alquinilo C₁-C₁₀, alquenilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquenilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, nitro, halógeno o amino • R11 = tetrafluoroborato, triflato, halógeno, perclorato, sulfatos, fosfatos o carbonatos • Excluyendo el caso en el que: X = F y R1 = R2 = R3 = R4 = R5 = H y R6 = R7 = R8 = R9 = metilo, R10 = H y R11 = triflato o tetrafluoroborato

15 Estos reactivos pueden usarse con éxito en la preparación de compuestos orgánicos biológicamente activos monohalometilados que contienen la fracción CH₂X, tal como propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, etabonato de loteprednol e intermedios para dichos compuestos y otros tal como se describe en las patentes US4335121, WO2007/57152, US2002/182185, DE2904614, CH619968.

20 Los reactivos monohalometilantes de la presente invención pueden prepararse, por ejemplo, en una reacción de un solo recipiente, aislando cada intermedio o combinando las reacciones y aislando los intermedios.

Las reacciones pueden llevarse a cabo partiendo de un compuesto orgánico, tal como los descritos en la Tabla 2.

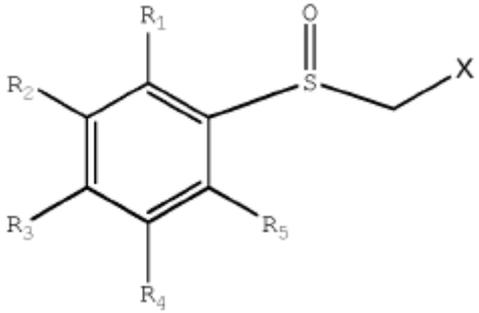
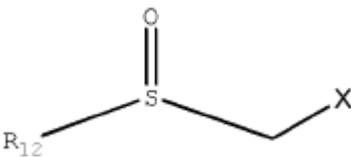
Tabla 2 - materiales de partida

Fórmula	Sustituyente
	<ul style="list-style-type: none"> • R1, R2, R3, R4, R5 = H, alquilo, arilo, alquinilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, nitro, halógeno o amino; preferiblemente seleccionado de entre H, alquilo C₁-C₁₀, arilo, alquinilo C₁-C₁₀, alquenilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquenilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, nitro, halógeno o amino
	<ul style="list-style-type: none"> • R12 = resina, naftaleno o naftaleno sustituido

Estos compuestos pueden usarse para preparar los intermedios de la Tabla 3.

5

Tabla 3 - intermedios

Fórmula	Sustituyente
	<ul style="list-style-type: none"> • R1, R2, R3, R4, R5 = H, alquilo, arilo, alquinilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, nitro, halógeno o amino; preferiblemente seleccionado de entre H, alquilo C₁-C₁₀, arilo, alquinilo C₁-C₁₀, alquenilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquenilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, nitro, halógeno o amino • X = F, Cl, Br, I, ésteres de sulfonato, ésteres de fosfato u otros grupos salientes, preferiblemente buenos grupos salientes
	<ul style="list-style-type: none"> • R12 = resina, naftaleno o naftaleno sustituido • X = F, Cl, Br, I, ésteres de sulfonato, ésteres de fosfato u otros grupos salientes, preferiblemente buenos grupos salientes

Las reacciones pueden llevarse a cabo dentro de un intervalo de temperaturas adecuado y en presencia de un disolvente orgánico y un catalizador orgánico o inorgánico. Las reacciones pueden llevarse a cabo en presencia de otros compuestos químicos tales como: agentes oxidantes, agentes reductores, bases orgánicas o inorgánicas, agente halogenante. Los reactivos pueden prepararse también como sales.

5 Los reactivos monohalometilantes obtenidos pueden aislarse y purificarse mediante cualquier procedimiento convencional. Los ejemplos de dichos procedimientos incluyen, pero no se limitan a: cristalización directa a partir de la mezcla de reacción; mediante adición de un antidisolvente a un pH controlado; mediante adición de agua de pH controlado; mediante extracción con un disolvente orgánico y lavado con una fase no miscible apropiada; mediante recristalización en disolvente orgánico o mediante cromatografía en columna. Pueden usarse también resinas y carbón activado durante el tratamiento para purificar el reactivo monohalometilante.

Los reactivos pueden usarse tal como se ha descrito anteriormente o unidos a una fase sólida. Cuando los reactivos están unidos a una resina, esto facilita la eliminación de subproductos desde la mezcla de reacción.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a procedimientos para la preparación de compuestos orgánicos biológicamente activos monohalometilados usando los reactivos monohalometilantes de Fórmula A.

15 Los compuestos orgánicos biológicamente activos monohalometilados pueden prepararse mediante reacción de los reactivos monohalometilantes con un sustrato. Por ejemplo, el sustrato puede ser un compuesto intermedio que es un compuesto precursor, incluyendo un compuesto precursor directo, al compuesto biológico orgánico de interés. Dichos compuestos precursores serán evidentes para las personas con conocimientos en la técnica.

20 Las reacciones pueden llevarse a cabo dentro de un intervalo de temperaturas adecuado y en presencia de un disolvente orgánico y un catalizador orgánico o inorgánico. Las reacciones pueden llevarse a cabo en presencia de otros compuestos químicos tales como: agentes oxidantes, agentes reductores, bases orgánicas o inorgánicas, agentes halogenantes.

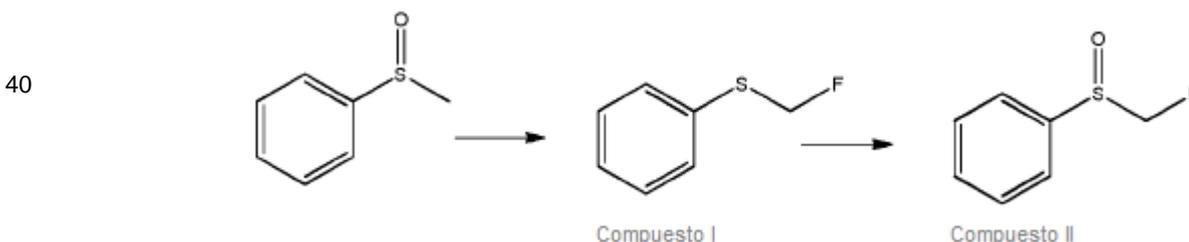
25 Los compuestos orgánicos biológicamente activos monohalometilados obtenidos pueden aislarse y purificarse mediante cualquier procedimiento convencional. Los ejemplos de dichos procedimientos incluyen, pero no se limitan a: cristalización a partir de la mezcla de reacción; adición de un antidisolvente a la mezcla de reacción; adición de agua a un pH controlado. Los compuestos orgánicos biológicamente activos pueden aislarse también mediante extracción con un disolvente orgánico y/o concentración en la que las capas orgánicas pueden lavarse con un disolvente no miscible adecuado a un pH definido y pueden contener agentes reductores. Después o durante los lavados, las capas orgánicas pueden secarse con agentes secantes. Pueden usarse también resina y carbón activado también durante el trabajo para purificar los extractos orgánicos. Los compuestos orgánicos biológicamente activos monohalometilados aislados a partir de las reacciones descritas anteriormente pueden purificarse por cualquier procedimiento convencional, los ejemplos de dichos procedimientos incluyen, pero no se limitan a: recristalización o cromatografía en columna.

Los compuestos orgánicos biológicamente activos monohalometilados obtenidos pueden usarse como ingredientes farmacéuticos activos formulados tal como se conocen y se usan en el tratamiento de diversas afecciones médicas.

35 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

Ejemplo 1

Síntesis en un solo recipiente de sulfóxido de monofluorometil fenilo a partir de sulfóxido de metilfenilo (compuesto II)



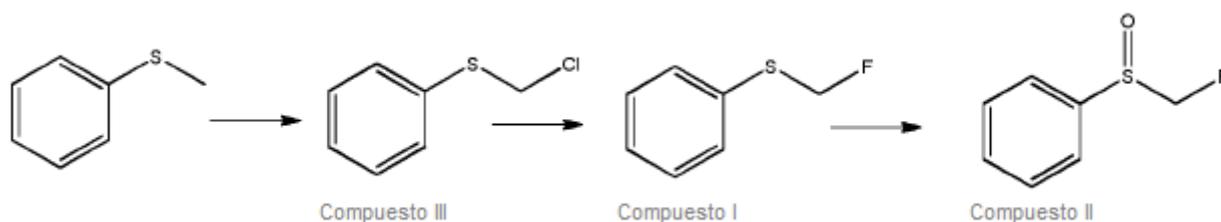
45 Se disolvió sulfóxido de metilfenilo (65 g, 463,61 mmol) en diclorometano (500 ml) en atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a una temperatura por debajo de -5°C . Se añadió lentamente DAST (100 ml, 1,65 eq) manteniendo la misma temperatura. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora a esta temperatura y, a continuación, durante la noche a la misma temperatura. Se añadió agua (300 ml) después de enfriar la mezcla a 0°C y, a continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta una temperatura entre 20°C y 25°C . La mezcla resultante se agitó y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 400 ml). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO_3 saturado (400 ml) y solución saturada de NaCl (400 ml) y, a continuación, se

50

concentró hasta la sequedad, se obtuvo un residuo oleoso. El residuo se enfrió a 0°C y se disolvió en una mezcla de metanol (297,1 ml) y agua (59,4 ml). Se añadió NBS (N-bromo-succinimida (100,5 g, 1,5 eq) en pequeñas porciones y la solución resultante se agitó a la misma temperatura hasta que se completó la reacción. La mezcla se inactivó con la adición de solución de Na₂SO₃ (10%, 300 ml). Se añadió solución saturada de NaHCO₃ para ajustar el pH entre 7 y 8 y, a continuación, la mezcla se concentró en vacío a una temperatura entre 30°C y 35°C. El residuo se extrajo con diclorometano (3 x 300 ml). La fase orgánica combinada se secó con sulfato sódico anhidro y, a continuación, se concentró en vacío para dar el producto bruto como aceite de color amarillo, 58 g.

Ejemplo 2

Preparación de sulfóxido de monofluorometil fenilo, partiendo de sulfuro de metilfenilo, aislando cada intermedio



1) Preparación de clorometil fenilo (compuesto III)

Se disolvió sulfuro de metilfenilo (100 g, 805,13 mmol) en clorobenceno (602 ml). Se añadió N-cloro succinimida (NCS) (112,89 g, 1,05 eq) en pequeñas porciones manteniendo la temperatura entre 35°C y 45°C, bajo una atmósfera de argón. Después de 3 horas, la suspensión formada se filtró y el sólido se lavó con clorobenceno (50 ml). El filtrado se lavó con agua (3 x 300 ml). La fase orgánica resultante se secó con sulfato de magnesio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante destilación para dar 98 g (77%) del producto deseado como aceite de color amarillo (punto de ebullición: 62°C a 40 Pa).

2) Preparación de sulfuro de fluorometil fenilo (compuesto I)

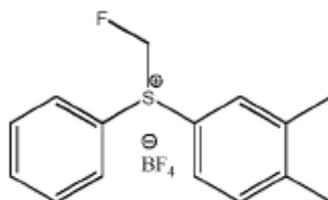
Se añadió fluoruro de cesio (191,50 g, 2 eq) a una mezcla de PEG400 (100 ml) y acetonitrilo (600 ml). La mezcla se agitó durante unos pocos minutos bajo una atmósfera de argón y, a continuación, el acetonitrilo (100 ml) se eliminó mediante destilación. Se añadió sulfuro de clorometil fenilo (100 g, 630,32 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 6 horas a una temperatura entre 80°C y 85°C. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó mediante destilación para dar 52,46 g (58,5%) del producto deseado como aceite ligeramente amarillo (punto de ebullición: 43°C a 40 Pa).

3) Preparación de sulfóxido de monofluorometil fenilo (compuesto II)

Se añadió sulfuro de fluorometil fenilo (85 g, 351,63 mmol) a una mezcla de metanol (250 ml) y agua (50 ml). La mezcla resultante se enfrió a una temperatura entre 0°C y 5°C. Se añadió NBS (75,10 g, 1,2 eq) en pequeñas porciones manteniendo el mismo intervalo de temperatura. La mezcla de reacción se agitó hasta que la reacción se completó y, a continuación, se inactivó con solución de Na₂SO₃ (10%, 150 ml). El pH de la mezcla de reacción se ajustó a un valor entre 7 y 8 con solución saturada de NaHCO₃. La mezcla se concentró en vacío a una temperatura entre 20°C y 25°C. El residuo se extrajo con diclorometano (200 ml, 300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 300 ml) y se concentró hasta 1/3 del volumen. Se añadió heptano (50 ml) y la mezcla resultante se concentró de nuevo. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo/hexano 30:70) para dar 49,8 g (89,6%) del producto deseado como aceite incoloro a temperatura ambiente, que es un sólido de color blanco a -20°C.

Ejemplo 3

Preparación de tetrafluoroborato de (3,4-dimetilfenil)(fluorometil)(fenil) sulfonio

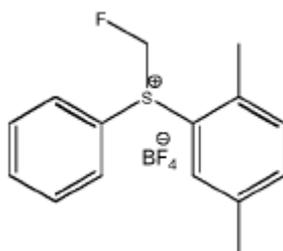


El sulfóxido de monofluorometilfenilo (645 mg, 4,08 mmol) del Ejemplo 2 se disolvió en éter dietílico seco (15 ml) bajo atmósfera de argón. Se añadió O-xileno (0,54 ml, 1,1 eq) a la solución anterior y, a continuación, la mezcla se enfrió a una temperatura por debajo de -50°C . Después de estabilizar la temperatura, se añadió lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico (0,68 ml, 1,0 eq) manteniendo la misma temperatura. La mezcla se agitó hasta que la reacción se completó. Se añadió solución de HBF_4 (54%, 1,12 ml, 2 eq.) y la suspensión resultante se agitó durante 30 minutos. La sal de tetrafluoroborato precipitada se aisló mediante filtración, se lavó con éter dietílico a 0°C y se secó. El producto deseado se obtuvo como un sólido oleoso ligeramente amarillo (1,729 g).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,83 (2H, d, $J=7,8$ Hz), 7,76-7,56 (5H, m), 7,43 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 6,54 (2H, ddd, $J=46,4$, $J=26,9$, $J=9,3$ Hz), 2,37 (3H, s), 2,36 (3H, s). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 145,6, 141,1, 138,8, 134,6, 132,5, 132,2, 132,1, 131,3, 131,07, 131,06, 129,6, 129,06, 129,04, 90,6 (d, $J=241,9$ Hz), 20,1, 19,9. FT-IR (película): 3018, 2956, 1448, 1259, 1162, 1058, 1029 cm^{-1} .

Ejemplo 4

Preparación de tetrafluoroborato de (2,5-dimetilfenil)(fluorometil)(fenil) sulfonio

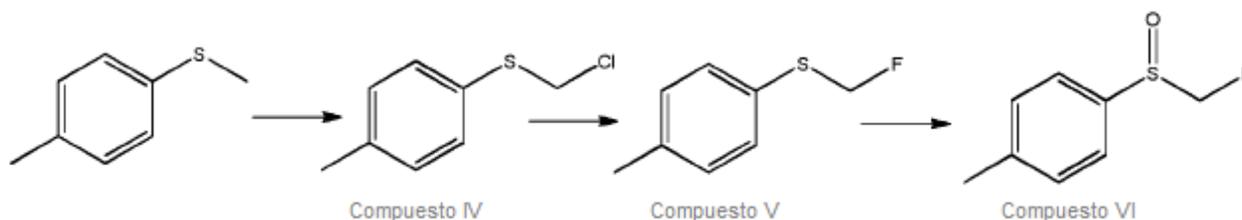


Se disolvió sulfóxido de monofluorometil fenilo (1,01 g, 6,38 mmol) del Ejemplo 2 en éter dietílico seco (15 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añadió p-xileno (0,87 ml, 1,1 eq) a la solución anterior y, a continuación, la mezcla se enfrió a una temperatura por debajo de -50°C . Después de estabilizar la temperatura, se añadió lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico (1,07 ml, 1,0 eq), manteniendo la misma temperatura. La mezcla se agitó, a la misma temperatura, hasta que se completó la reacción. Se añadió HBF_4 en solución de Et_2O (54%, 1,76 ml, 2 eq.) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. El sólido se aisló mediante filtración y se fundió a temperatura ambiente. Se añadió solución saturada de NaHCO_3 (30 ml) a la mezcla aceitosa. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró hasta la sequedad. Se obtuvieron 1,486 g de un sólido oleoso de color amarillo.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,80 (2H, d, $J=7,8$ Hz), 7,77-7,74 (1H, m), 7,70-7,63 (3H, m), 7,49 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,38 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 6,64 (2H, ddd, $J=46,8$, $J=13,0$, $J=9,5$ Hz), 2,53 (3H, s), 2,46 (3H, s). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 139,8, 138,8, 136,0, 134,6, 133,0, 131,4, 131,2, 130,5, 130,4, 129,0, 126,0, 89,9 (d, $J=241,4$ Hz), 21,1, 19,5. FT-IR (película): 3018, 2958, 1494, 1448, 1259, 1160, 1060, 1029 cm^{-1} .

Ejemplo 5

Preparación de 1-((fluorometil)sulfinil)-4-metilbenceno partiendo de sulfuro de metil p-tolilo, aislando cada intermedio



1) Preparación de (clorometil)(p-tolil) sulfano (compuesto IV)

Se diluyó sulfuro de metil p-tolilo (75 g, 542,27 mmol) en clorobenceno (452 ml). Se añadió N-cloro-succinimida (NCS) (76,07 g, 1,05 eq) en pequeñas porciones manteniendo la temperatura entre 35°C y 45°C , bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura hasta que la reacción se completó. Después de ese tiempo, la solución se convirtió en una suspensión. La suspensión formada se filtró y el sólido se lavó con clorobenceno (50 ml). El filtrado se lavó con agua (3 x 225 ml). La fase orgánica resultante se secó con sulfato de magnesio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante destilación para dar 102,68 g (100%) del producto deseado como

aceite de color amarillo (punto de ebullición: 96°C a 40 Pa).

2) Preparación de (fluorometil)(p-tolil)sulfano (compuesto V)

5 Se añadió fluoruro de cesio (149,55 g, 2 eq) a una mezcla de PEG400 (90 ml) y acetonitrilo (540 ml). La mezcla se agitó durante unos pocos minutos bajo una atmósfera de argón y, a continuación, el acetonitrilo (90 ml) se eliminó mediante destilación. Se añadió (clorometil)(p-tolil)sulfano (102,68 g, 492,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura entre 80°C y 85°C hasta que se completó la reacción. La suspensión formada se filtró y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó mediante destilación para dar 52,09 g (68%) del producto deseado como aceite ligeramente amarillo (punto de ebullición: 57°C a 40 Pa).

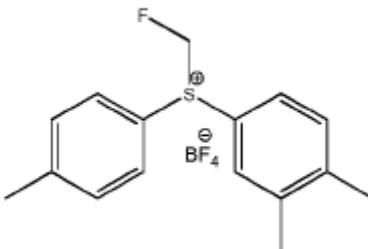
3) Preparación de 1-((fluorometil)sulfinil)-4-metilbenceno (compuesto VI)

10 Se añadió (fluorometil)(p-tolil)sulfano (52,09 g, 320,06 mmol) a una mezcla de metanol (250 ml) y agua (50 ml). La mezcla resultante se enfrió a una temperatura entre 0°C y 5°C. Se añadió NBS (68,36 g, 1,2 eq) en pequeñas porciones, manteniendo el mismo intervalo de temperaturas. La mezcla de reacción se agitó al mismo intervalo de temperaturas hasta que la reacción se completó. Después de esto, la mezcla de reacción se inactivó mediante adición de Na₂SO₃ (10%, 150 ml). El pH de la mezcla de reacción se ajustó a un valor entre 7 y 8, con solución saturada de NaHCO₃. La mezcla se concentró en vacío a una temperatura entre 20°C y 25°C. El residuo se extrajo con diclorometano (200 ml, 150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 300 ml) y se concentró hasta 1/3 del volumen. Se añadió heptano (50 ml) y, a continuación, se eliminó mediante destilación. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo/hexano 30:70) para dar 48,32 g (88%) del producto deseado como un sólido de color blanco.

20 Ejemplo 6

Preparación de tetrafluoroborato de (3,4-dimetilfenil)(fluorometil)(p-tolil) sulfonio

25



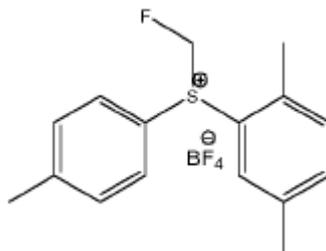
30 Se disolvió 1-((fluorometil)sulfinil)-4-metilbenceno (576 mg, 3,34 mmol) del Ejemplo 5 en éter dietílico seco (15 ml) bajo atmósfera de argón. Se añadió O-Xileno (0,445 ml, 1,10 eq) a la solución anterior. La mezcla se enfrió a una temperatura por debajo de -50°C. Después de estabilizar la temperatura por debajo de -50°C, se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,562 ml, 1 eq) lentamente manteniendo la misma temperatura. La mezcla se agitó, hasta que la reacción se completó. Se añadió HBF₄ en solución de éter dietílico (54%, 0,921 ml, 2 eq). La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos. La sal de tetrafluoroborato precipitado se aisló mediante filtración y se lavó con éter dietílico a 0°C. El producto deseado se obtuvo como un sólido oleoso (1,42 g).

35 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,74 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,62 (1H, s), 7,57-7,47 (1H, m), 7,48 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,42 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,49 (2H, d, J=46,5 Hz), 2,47 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,36 (3H, s). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 146,5, 145,4, 141,0, 132,4, 132,1, 131,6, 131,0, 128,6, 128,5, 89,9 (d, J=240,2 Hz), 21,5, 19,9, 19,6. FT-IR (película): 2985, 1592, 1492, 1450, 1295, 1228, 1066, 1025 cm⁻¹.

Ejemplo 7

40 Preparación de tetrafluoroborato de (2,5-dimetilfenil)(fluorometil)(p-tolil)sulfonio

45



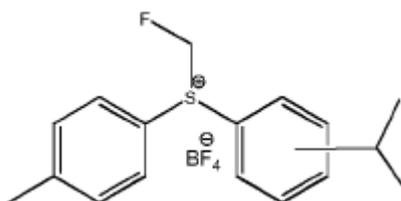
Se disolvió 1-((fluorometil)sulfinil)-4-metilbenceno (535 mg, 3,38 mmol) del Ejemplo 5 en éter dietílico seco (15 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añadió P-xileno (0,42 ml, 1,0 eq) a la solución anterior. La mezcla se enfrió a una temperatura por debajo de -50°C. Después de estabilizar la temperatura, se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,52 ml, 0,92 eq) lentamente manteniendo la misma temperatura. La mezcla se agitó, a la misma temperatura, hasta que la reacción se completó. Se añadió HBF₄ en solución de éter dietílico (54%, 1,29 ml, 2,77 eq). La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos. La sal de tetrafluoroborato precipitado se aisló mediante filtración y se lavó con éter dietílico a 0°C. El producto deseado se obtuvo como un sólido oleoso ligeramente amarillo (2,25 g), después de calentar a temperatura ambiente

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,67 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,59 (1H, s), 7,47 (3H, d, J=8,2 Hz), 7,35 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,51 (2H, ddd, J=46,0, J=21,4, J=9,4 Hz), 2,51 (3H, s), 2,47 (3H, s), 2,45 (3H, s). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 146,5, 139,7, 138,4, 135,9, 133,1, 132,2, 131,1, 130,0, 128,5, 119,8, 116,2, 89,0 (d, J=240,5 Hz), 21,5, 20,9, 19,1. FT-IR (película): 1430, 1255, 1072, 1031 cm⁻¹.

Ejemplo 8

Preparación de tetrafluoroborato de (fluorometil)(isopropilfenil)(p-tolil)sulfonio

15



Se disolvió 1-((fluorometil)sulfinil)-4-metilbenceno (738 mg, 4,29 mmoles) del Ejemplo 5 en éter dietílico seco (15 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añadió cumeno (0,66 ml, 1,1 eq) a la solución anterior y, a continuación, la mezcla se enfrió a una temperatura por debajo de -50°C. Después de estabilizar la temperatura, se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,72 ml, 1 eq) lentamente manteniendo la misma temperatura. La mezcla se agitó, a la misma temperatura, hasta que la reacción se completó. Se añadió HBF₄ en solución de éter dietílico (54%, 1,18 ml, 2 eq). La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos. La sal de tetrafluoroborato precipitado se aisló mediante filtración y se lavó con éter dietílico a 0°C. El producto deseado se obtuvo como un sólido oleoso ligeramente amarillo (2,22 g) después de calentar a temperatura ambiente.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,78-7,74 (4H, m), 7,54-7,48 (4H, m), 6,51 (2H, d, J=46,5 Hz), 3,02 (1H, m), 2,48 (3H, s), 1,28 (6H, d, J=6,8 Hz). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 146,4, 132,1, 131,5, 131,3, 130,3, 129,7, 124,7, 90,8 (d, J=240,8 Hz), 34,2, 23,8, 23,4, 21,6.

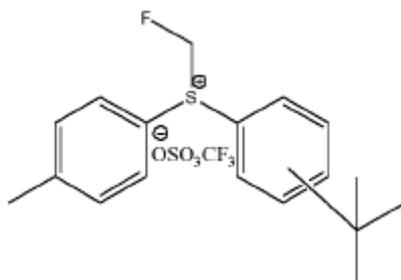
30

FT-IR (película): 1592, 1494, 1450, 1388, 1292, 1228, 1180, 1066, 1029 cm⁻¹.

Ejemplo 9

Preparación de triflato de (tert-butil)fenil(fluorometil)(p-tolil)sulfonio

35

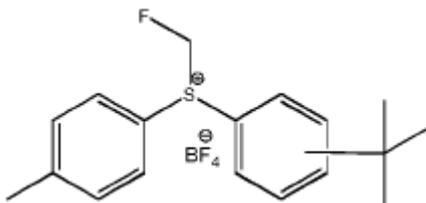


Se disolvió 1-((fluorometil)sulfinil)-4-metilbenceno (624 mg, 3,62 mmol) del Ejemplo 5 en éter dietílico seco (15 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añadió tert-butilbenceno (0,561 ml, 1 eq) a la solución anterior. La mezcla se enfrió a una temperatura por debajo de -50°C. Después de estabilizar la temperatura, se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,61 ml, 1 eq) lentamente manteniendo la misma temperatura. La mezcla se agitó, a la misma temperatura, hasta que la reacción se completó. La sal triflato precipitada se aisló mediante filtración y se lavó con éter dietílico a 0°C. El producto deseado se obtuvo como un sólido oleoso ligeramente amarillo (1,089 g) después de calentar a temperatura ambiente, que era una mezcla tal como se determinó mediante RMN de protones.

45

Ejemplo 10**Preparación de tetrafluoroborato de (tert-butil)fenil(fluorometil)(p-tolil) sulfonio**

5



10

15

Se disolvió 1-((fluorometil)sulfinil)-4-metilbenceno (495 mg, 2,87 mmol) del Ejemplo 5 en éter dietílico seco (15 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añadió tert-butilbenceno (0,445 ml, 1 eq) a la solución anterior. La mezcla se enfrió a una temperatura por debajo de -50°C . Después de estabilizar la temperatura por debajo de -50°C , se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,483 ml, 1 eq) lentamente manteniendo la misma temperatura. La mezcla se agitó, a la misma temperatura, hasta que la reacción se completó. Se añadió HBF_4 en éter dietílico (54%, 0,791 ml, 2 eq.) y la suspensión resultante se agitó durante 30 minutos. La sal de tetrafluoroborato precipitado se aisló mediante filtración y se lavó con éter dietílico a 0°C . Se obtuvieron 0,5 g (húmedos) del producto deseado como un sólido oleoso ligeramente amarillo después de calentar a temperatura ambiente.

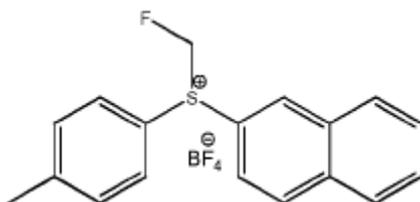
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,78-7,73 (4H, m), 7,53-7,50 (4H, m), 6,38 (2H, d, $J=46,1$ Hz), 2,51 (3H, s), 1,32 (9H, s).
 ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 147,0, 132,4, 131,4, 131,1, 130,9, 128,9, 125,3, 117,8, 90,0 (d, $J=241,3$ Hz), 34,3, 31,2, 21,5.

FT-IR (película): 1498, 1450, 1276, 1230, 1186, 1029 cm^{-1} .

20

Ejemplo representativo 11 - fuera del ámbito de la invención**Preparación de tetrafluoroborato de (fluorometil)(naftalen-2-il)(p-tolil)sulfonio**

25



30

Se disolvió 1-((fluorometil)sulfinil)-4-metilbenceno (481 mg, 2,79 mmol) del Ejemplo 5 en éter dietílico seco (15 ml) bajo atmósfera de argón. Se añadió naftaleno (393,8 mg, 1,1 eq) a la solución anterior y, a continuación, la mezcla se enfrió a una temperatura por debajo de -50°C . Después de estabilizar la temperatura por debajo de -50°C , se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,47 ml, 1 eq) lentamente manteniendo la misma temperatura. La mezcla se agitó, a la misma temperatura, hasta que la reacción se completó. Se añadió HBF_4 en éter dietílico (54%, 0,77 ml, 2 eq). La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos. La sal de tetrafluoroborato precipitado se aisló mediante filtración y se lavó con éter dietílico a 0°C . El producto deseado se obtuvo como un sólido oleoso de color amarillo (1,873 g) después de calentar a temperatura ambiente,

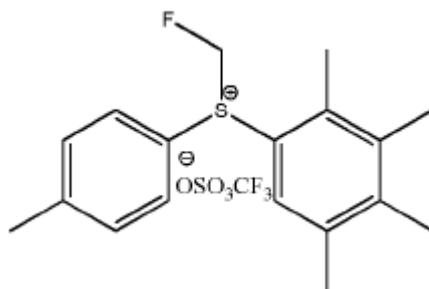
35

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,33 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 8,26 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 8,04-8,01 (2H, m), 7,82-7,78 (3H, m), 7,76-7,69 (2H, m), 7,49 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 6,65 (2H, ddd, $J=46,8$, $J=29,7$, $J=9,5$ Hz), 2,46 (3H, s). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 147,0, 135,8, 134,3, 132,3, 131,4, 131,3, 130,6, 130,0, 129,6, 128,3, 121,7, 116,5, 115,8, 90,7 (d, $J=89,6$ Hz), 21,4. FT-IR (film): 1592, 1494, 1450, 1448, 1267, 1066, 1027 cm^{-1} .

Ejemplo 12

40

Preparación de triflato de (fluorometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil)sulfonio



5

Se disolvió 1-((fluorometil)sulfinil)-4-metilbenceno (3 g, 17,42 mmol) del Ejemplo 5 en éter dietílico seco (100 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió 1,2,3,4-tetrametilbenceno (2,60 ml, 1,0 eq) a la solución anterior y, a continuación, la mezcla se enfrió a una temperatura por debajo de -10°C . Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (2,93 ml, 1 eq) lentamente manteniendo la misma temperatura. La mezcla se agitó a la misma temperatura, hasta que la reacción se completó. Se formó una suspensión rosa y después de 3 horas, se convirtió en una suspensión gris claro. La sal de triflato precipitada se aisló mediante filtración, se lavó con éter dietílico a 0°C y se secó en vacío a una temperatura por debajo de 30°C . Se obtuvieron 5,68 g (79,44%) del producto deseado como un sólido de color blanco.

10

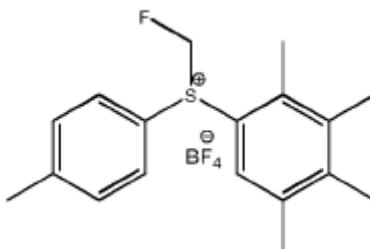
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,68 (2H, d, $J=8,0$ Hz), 7,47-7,42 (3H, m), 6,53 (2H, ddd, $J=46,8$, $J=22,5$, $J=9,2$ Hz), 2,48 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,28 (3H, s). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 146,0, 143,7, 139,3, 138,1, 137,0, 132,1, 130,9, 128,2, 128,1, 122,1, 118,9, 117,4, 116,6, 89,8 (d, $J=240,0$ Hz), 21,6, 21,1, 17,6, 16,88, 16,80. FTIR (KBr): 3054, 3004, 2960, 2888, 1592, 1459, 1272, 1251, 1224, 1159, 1066, 1027 cm^{-1} .

15

Ejemplo 13

Preparación de tetrafluoroborato de (fluorometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil)sulfonio

20



25

Se disolvió 1-((fluorometil)sulfinil)-4-metilbenceno (1,5 g, 8,71 mmol) del Ejemplo 5 en éter dietílico seco (50 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió 1,2,3,4-tetrametilbenceno (1,3 ml, 1 eq) a la solución anterior y, a continuación, la mezcla se enfrió a una temperatura por debajo de -10°C . Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1,46 ml, 1 eq) manteniendo la misma temperatura. La mezcla se agitó a la misma temperatura, hasta que la reacción se completó. Se formó una suspensión rosada y después de 3 horas se convirtió en una suspensión gris clara. La sal triflato precipitada se aisló mediante filtración y se lavó con éter dietílico a 0°C . El sólido se disolvió en diclorometano (20 ml) y la solución orgánica resultante se lavó con una solución de NaBF_4 IN (6 x 30 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró hasta la sequedad. Se obtuvieron 1,67 g del producto deseado como un sólido de color blanco.

30

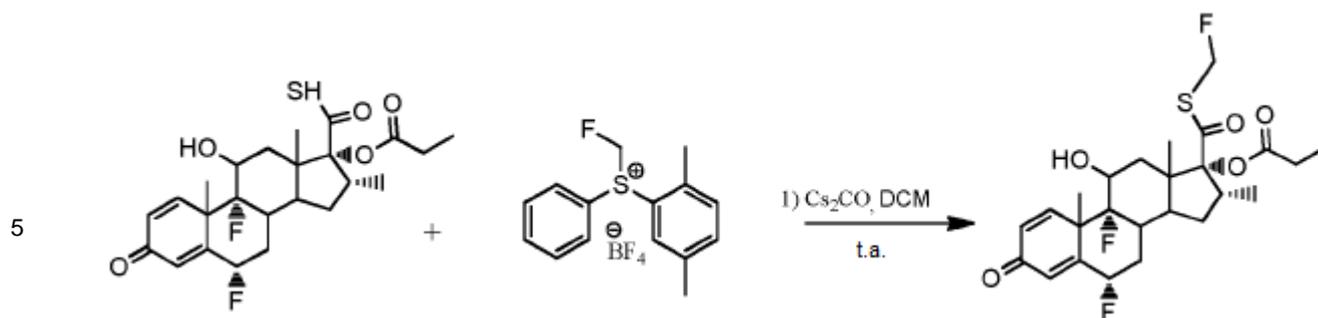
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,67 (2H, d, $J=8,2$ Hz), 7,47-7,42 (3H, m), 6,46 (2H, ddd, $J=46,7$, $J=17,2$, $J=9,4$ Hz), 2,48 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,27 (3H, s). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 146,0, 143,7, 139,3, 138,1, 137,1, 132,1, 130,9, 128,2, 128,1, 117,4, 116,6, 89,5 (d, $J=239,2$ Hz), 21,6, 21,1, 17,6, 16,89, 16,82. FT-IR (KBr): 3039, 2975, 2962, 1590, 1492, 1450, 1066, 1037, 1008.

35

Ejemplo 14

Preparación de 17-propionato de fluticasona en diclorometano usando tetrafluoroborato de (2,5-dimetilfenil)(fluorometil)(fenil) sulfonio como reactivo

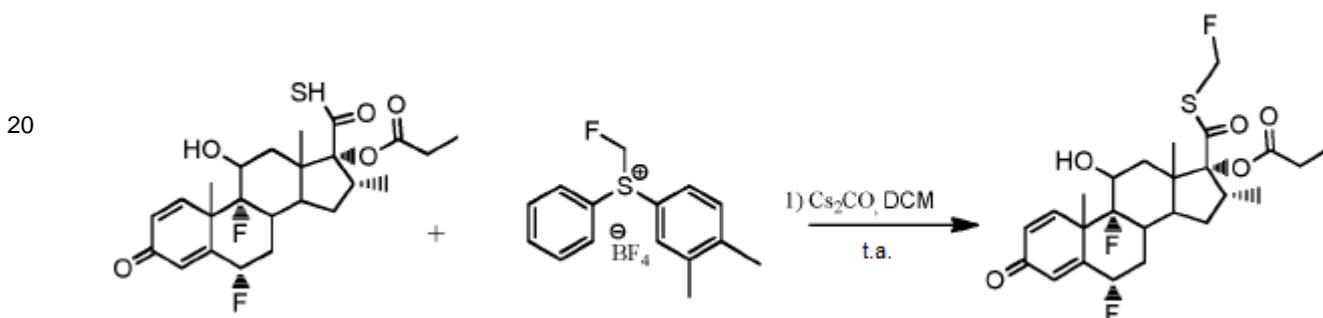
40



10 El ácido 17-propionato carbotioico (100 mg, 0,21 mmol) del Ejemplo 4 se disolvió en diclorometano (7 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añadieron carbonato de cesio (0,041 mg, 0,6 eq) y tetrafluoroborato de (2,5-dimetilfenil) (fluorometil)(fenil)sulfonio (131 mg, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y, a continuación, se inactivó con agua (5 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 3 ml). La fase orgánica combinada se secó con MgSO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo/hexano 1:1) y se cristalizó en acetato de etilo y hexano para dar 0,085 g (79%) del producto deseado como un sólido de color blanco. Los espectros ^1H RMN y ^{13}C RMN fueron idénticos a los del propionato de fluticasona.

15 Ejemplo 15

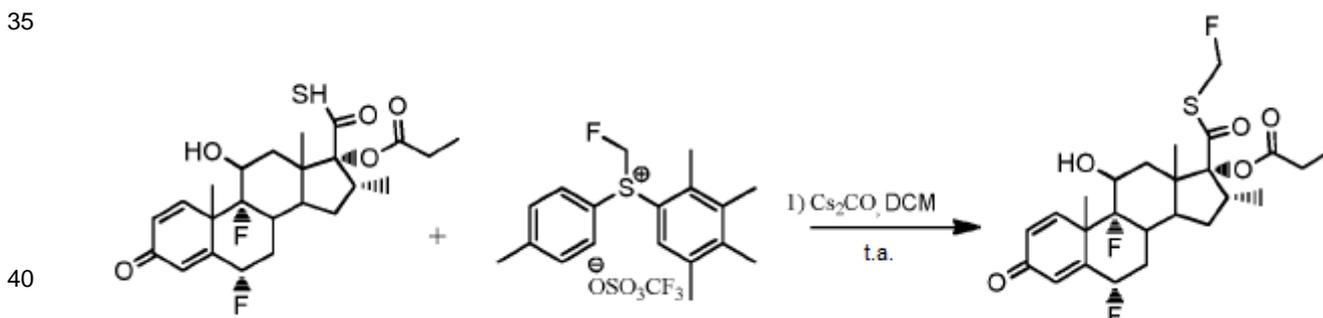
Preparación de 17-propionato de fluticasona en diclorometano usando tetrafluoroborato de (3,4-dimetilfenil)(fluorometil)(fenil)sulfonio como reactivo



25 El ácido 17-propionato carbotioico (0,100 g, 0,21 mmol) del Ejemplo 3 se disolvió en CH_2Cl_2 (10,4 ml) a t.a. Se añadió carbonato de cesio (0,041 g, 0,6 eq) y tetrafluoroborato de (3,4-dimetilfenil)(fluorometil)(fenil)sulfonio del Ejemplo 3 (0,131 g, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x 3 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4 anhidro) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo hexano 1:1) y, a continuación, se cristalizó a partir de acetato de etilo y hexano para dar 0,092 g (87%) del producto deseado como un sólido de color blanco. Los espectros ^1H RMN y ^{13}C RMN fueron idénticos a los del propionato de fluticasona.

35 Ejemplo 16

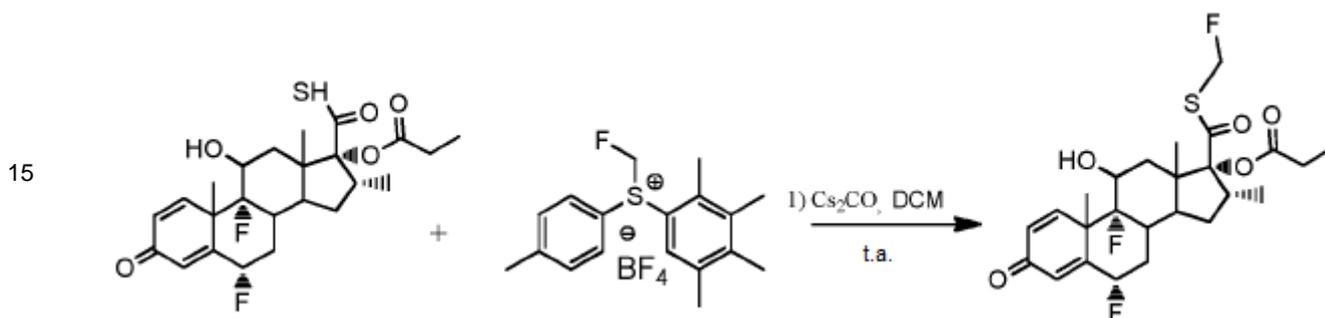
Preparación de 17-propionato de fluticasona en diclorometano usando triflato de (fluorometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil)sulfonio como reactivo



El ácido 17-propionato carbotioico (0,5 g, 1,07 mmol) del Ejemplo 12 se disolvió en diclorometano (7 ml). Se añadió carbonato de cesio (208,6 mg, 0,6 eq) y la suspensión resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió triflato de (fluorometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil)sulfonio (700,28 mg, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. Se añadió heptano (25 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura. El sólido se aisló mediante filtración y se secó bajo vacío a una temperatura por debajo de 35°C. Se obtuvieron 1,71 g de producto. El producto se recrystalizó a partir de una mezcla de acetona y agua. Las sales se purgaron durante esta recrystalización. Se obtuvieron 0,530 g del producto deseado como un sólido de color blanco. Los espectros ^1H RMN y ^{13}C RMN fueron idénticos a los del propionato de fluticasona.

Ejemplo 17

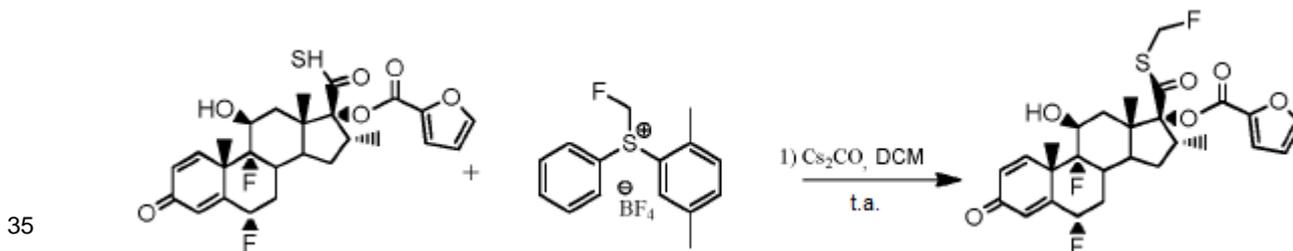
10 **Preparación de 17-propionato de fluticasona en diclorometano usando tetrafluoroborato de (fluorometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil)sulfonio como reactivo**



20 El ácido 17-propionato carbotioico (0,5 g, 1,07 mmol) del Ejemplo 13 se disolvió en diclorometano (7 ml). Se añadió carbonato de cesio (208,6 mg, 0,6 eq) y la suspensión resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió tetrafluoroborato de (fluorometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil)sulfonio (600,61 mg, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó y, a continuación, se añadió heptano (20 ml). La suspensión resultante se agitó durante 10 minutos. El sólido se aisló mediante filtración y se secó bajo vacío a una temperatura por debajo de 35°C, después de lo cual se obtuvieron 0,85 g de producto. El producto se recrystalizó a partir de una mezcla de acetona y agua. Las sales se purgaron durante esta recrystalización. Se obtuvieron 0,41 g de producto como sólido de color blanco. Los espectros ^1H RMN y ^{13}C RMN fueron idénticos a los del propionato de fluticasona.

Ejemplo 18

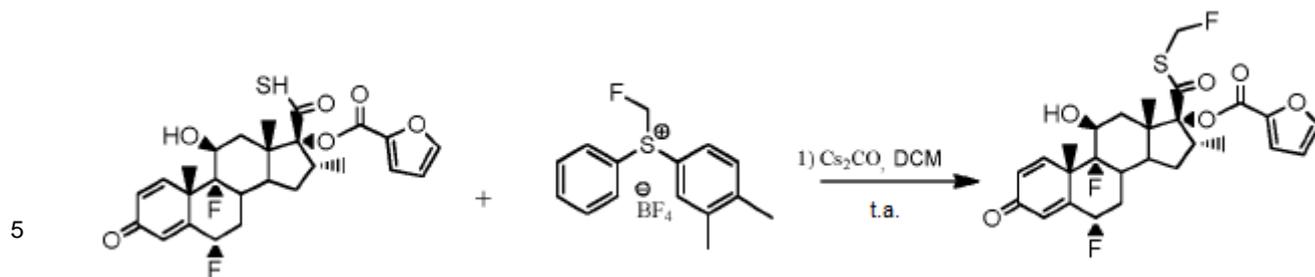
30 **Preparación de 17-furoato de fluticasona en diclorometano usando tetrafluoroborato de (2,5-dimetilfenil)(fluorometil)(fenil)sulfonio como reactivo**



40 El ácido 17-furoato carbotioico (0,100 g, 0,20 mmol) se suspendió en CH_2Cl_2 (10,4 ml) a t.a. Se añadió carbonato de cesio (0,039 g, 0,55 eq) y tetrafluoroborato de (2,5-dimetilfenil)(fluorometil)(fenil)sulfonio del Ejemplo 4 (0,121 g, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x 3 ml). La fase orgánica combinada se secó con MgSO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo/hexano 1:1) y se cristalizó a partir de diclorometano y hexano para dar 0,076 g (76%) del producto deseado como un sólido de color blanco. Los espectros ^1H RMN y ^{13}C RMN fueron idénticos a los del furoato de fluticasona.

Ejemplo 19

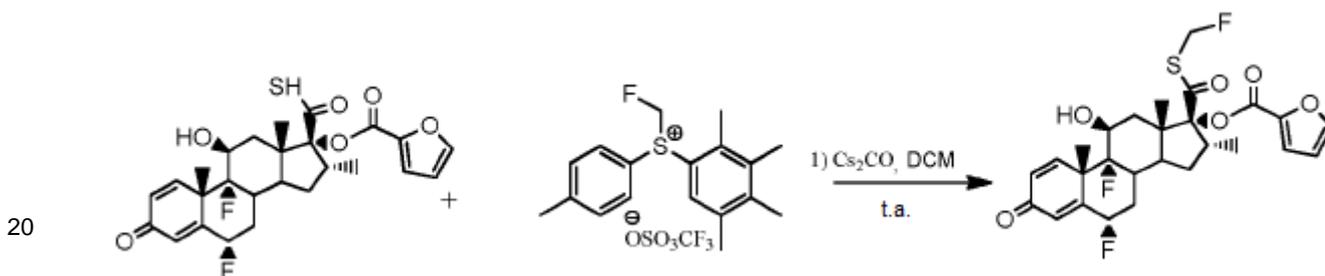
45 **Preparación de 17-furoato de fluticasona en diclorometano usando tetrafluoroborato de (3,4-dimetilfenil)(fluorometil)(fenil)sulfonio como reactivo**



10 El ácido 17-furoato carbotioico (0,100 g, 0,20 mmol) suspendió en CH_2Cl_2 (10,4 ml) a t.a. Se añadió carbonato de cesio (0,039 g, 0,55 eq) y tetrafluoroborato de (3,4-dimetilfenil)(fluorometil)(fenil) sulfonio del Ejemplo 3 (0,121 g, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x 3 ml). La fase orgánica combinada se secó con MgSO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo/hexano 1:1) y se cristalizó en diclorometano y hexano para dar 0,088 g (83%) del producto deseado como un sólido de color blanco. Los espectros ^1H RMN y ^{13}C RMN fueron idénticos a los del furoato de fluticasona.

Ejemplo 20

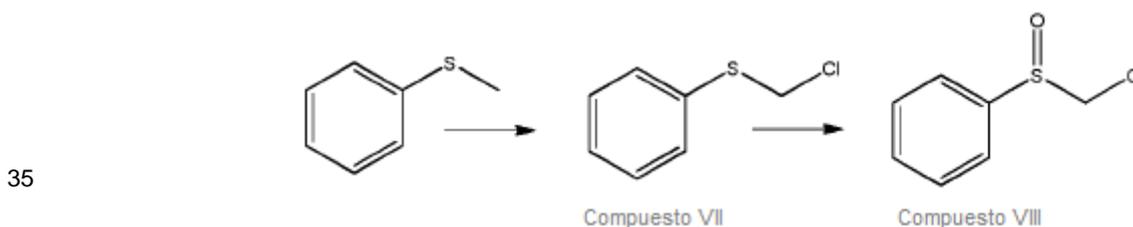
15 **Preparación de 17-furoato de fluticasona en diclorometano usando triflato de (fluorometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil) sulfonio como reactivo**



25 El ácido 17-propionato carbotioico (0,5 g, 989 mmol) se suspendió en diclorometano (7 ml). Se añadió carbonato de cesio (193,35 mg, 0,6 eq) y la suspensión resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió triflato de (fluorometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil) sulfonio del Ejemplo 12 (649,0 mg, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. Se añadió heptano (ml) y la suspensión resultante se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. El sólido se aisló mediante filtración y se secó bajo vacío a una temperatura por debajo de 35°C . El producto (1,6 g) se recrystalizó a partir de una mezcla de acetona y agua. Las sales se purgaron durante esta recrystalización. Se obtuvieron 0,46 g del producto como sólido de color blanco. Los espectros ^1H RMN y ^{13}C RMN fueron idénticos a los del furoato de fluticasona.

Ejemplo 21

Preparación de sulfóxido de monoclorometil fenilo a partir de sulfuro de metilfenilo aislando cada intermedio

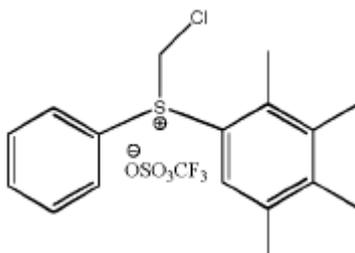


1) Preparación de sulfuro de clorometil fenilo a partir de sulfuro de metilfenilo (compuesto VII)

40 Se diluyó sulfuro de metilfenilo (100 g, 805,13 mmol) en clorobenceno (602 ml). Se añadió N-cloro succinimida (NCS) (112,89 g, 845,39 mmol) en pequeñas porciones manteniendo la temperatura entre 35°C y 45°C , bajo una atmósfera de argón. Después de 3 horas, la suspensión formada se filtró y se lavó con clorobenceno (50 ml). El filtrado se lavó con agua (3x 300 ml). La fase orgánica resultante se secó con sulfato de magnesio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante destilación para dar 98 g (77%) del producto deseado como aceite de color amarillo (punto de ebullición: 62°C a 40 Pa).

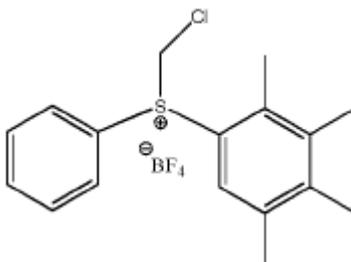
2) Preparación de sulfóxido de clorometil fenilo (compuesto VIII)

Se disolvió sulfuro de clorometil fenilo (3 g, 18,9 mmol) en una mezcla de metanol (15 ml) y agua (3 ml). La mezcla resultante se enfrió a una temperatura entre 0°C y 5°C. Se añadió NBS (4,04 g, 1,2 equivalentes) en pequeñas porciones, manteniendo el mismo intervalo de temperaturas. La mezcla de reacción se agitó dentro del mismo intervalo de temperaturas hasta que la reacción se completó. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución de Na₂SO₃ (10%, 15 ml). El pH de la mezcla de reacción se ajustó a un valor entre 7 y 8, con una solución saturada de NaHCO₃. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó con MgSO₄ anhidro y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de presión media (Acetato de Etilo/Hexano 2:8) para dar 1,381 g (42%) del producto deseado como un líquido incoloro. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 7,71-7,69 (2H, m), 7,57-7,56 (3H, m), 4,41 (2H, ABQ, J=10,8 Hz). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 40,8, 132,1, 126,3, 124,8, 61,3. FTIR (NaCl): 3058, 3004, 2935, 1472, 1444, 1384, 1218, 1085, 1052 cm⁻¹.

Ejemplo 22**Preparación de triflato de (clorometil)(fenil)(2,3,4,5-tetrametilfenil) sulfonio**

Se disolvió sulfóxido de clorometil fenilo (12 g, 68,71 mmol) del Ejemplo 21 en éter dietílico seco (100 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añadió 1,2,3,4-tetrametilbenceno (10,3 ml, 1 eq) a la solución anterior y, a continuación, la mezcla se enfrió a una temperatura entre 5°C y 0°C. Después de estabilizar la temperatura, se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (11,5 ml, 1 eq) lentamente manteniendo la misma temperatura. La mezcla se agitó hasta que la reacción se completó. La sal de triflato precipitada formada se aisló mediante filtración y se lavó con éter dietílico a 0°C (50 ml). Se obtuvieron 16,18 g (57,4%) del producto deseado como un sólido de color blanco. Pf: 125 - 127°C.

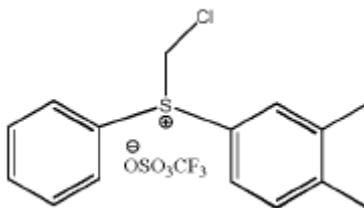
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,90 (2H, d, J=7,7 Hz), 7,73-7,66 (4H, m), 6,99 (1H, d, J=11,0 Hz), 5,94 (1H, d, J=11,0 Hz), 2,51 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,28 (3H, s). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 144,2, 139,1, 138,8, 137,2, 134,8, 131,4, 130,8, 127,5, 123,0, 116,9, 52,4, 20,9, 17,6, 16,9, 16,8. FT-IR (KBr): 3023, 2954, 1710, 1585, 1479, 1448, 1276, 1245, 1159, 1029 cm⁻¹.

Ejemplo 23**Preparación de tetrafluoroborato de (clorometil)(fenil)(2,3,4,5-tetrametilfenil) sulfonio**

La sal triflato (6 g) del Ejemplo 22 se disolvió en diclorometano (30 ml). La solución se lavó con una solución de NaBF₄ (1 M, 5x 80 ml y 2x 50 ml). La capa orgánica resultante se secó con sulfato sódico y se concentró hasta la sequedad. Se obtuvieron 4,61 g de sólido de color blanco. (Rendimiento: 76,8% p/p); Pf: 171 - 172°C.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,86 (2H, d, J=7,5 Hz), 7,74-7,61 (4H, m), 5,82 (1H, d, J=11,3 Hz), 5,80 (1H, d, J=11,3 Hz), 2,51 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,28 (3H, s). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 144,2, 139,1, 138,9, 137,2, 134,8, 131,5, 130,7, 127,4, 122,8, 116,6, 52,1, 20,9, 17,5, 16,9, 16,8. FT-IR (KBr): 3099, 3058, 2989, 1581, 1469, 1448, 1409, 1286, 1222, 1056 cm⁻¹.

Ejemplo 24**Preparación de triflato de (clorometil)(3,4-dimetilfenil)(fenil) sulfonio**

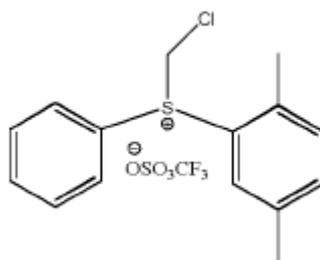


5

Se disolvió sulfóxido de clorometil fenilo (300 mg, 1,94 mmol) del Ejemplo 21 en éter dietílico seco (7,5 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añadió O-xileno (227 mg, 1,1 eq) a la solución anterior y la mezcla se enfrió a una temperatura por debajo de -60°C . Después de estabilizar la temperatura, se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,326 ml, 1 eq) lentamente manteniendo la misma temperatura. La mezcla se agitó hasta que la reacción se completó. La sal de triflato precipitada se aisló mediante filtración y se lavó con éter dietílico a 0°C (50 ml). Se obtuvieron 0,602 g (75%) del producto deseado como un sólido oleoso. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,93 (2H, d, $J=7,9$ Hz), 7,74-7,65 (5H, m), 7,44 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 5,86 (2H, s), 2,35 (6H, s). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 146,0, 141,3, 135,1, 132,0, 132,6, 131,6, 131,4, 130,9, 128,6, 122,5, 121,5, 118,3, 117,7, 52,3, 20,0, 19,7. FT-IR (NaCl): 3023, 2956, 1483, 1448, 1226, 1027 cm^{-1} .

15 Ejemplo 25

Preparación de triflato de (clorometil)(2,5-dimetilfenil)(fenil) sulfonio



20

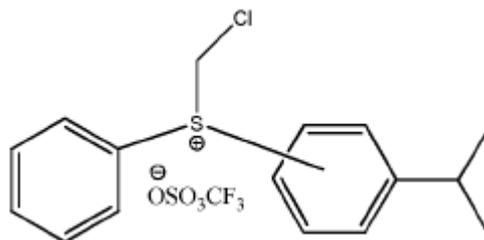
Se disolvió sulfóxido de clorometil fenilo (300 mg, 1,94 mmol) del Ejemplo 21 en éter dietílico seco (7,5 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añadió p-xileno (227 mg, 1,1 eq.) a la solución anterior y la mezcla se enfrió a una temperatura por debajo de -60°C . Después de estabilizar la temperatura, se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,326 ml, 1 eq) lentamente manteniendo la misma temperatura. La mezcla se agitó hasta que la reacción se completó. La sal de triflato precipitada formada se aisló mediante filtración y se lavó con éter dietílico frío a 0°C . Se obtuvieron 602 mg (75%) del producto deseado como un sólido oleoso después de calentar a temperatura ambiente.

δ 7,91 (2H, d, $J=7,9$ Hz), 7,85 (1H, s), 7,73-7,64 (3H, m), 7,44 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,33 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 5,97 (2H, s), 2,52 (3H, s), 2,44 (3H, s). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 140,3, 138,6, 136,1, 135,1, 132,7, 131,5, 131,0, 129,3, 122,2, 121,8, 120,3, 118,7, 51,6, 20,7, 19,3. FT-IR (NaCl): 3025, 2956, 1494, 1448, 1251, 1168, 1029 cm^{-1} .

30

Ejemplo 26

Preparación de triflato de (clorometil)(isopropilfenil)(fenil) sulfonio



35

Se disolvió sulfóxido de clorometil fenilo (170 mg, 1,1 mmol) del Ejemplo 21 en éter dietílico seco (5 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añadió cumeno (145 mg, 1,1 eq) a la solución anterior y la mezcla se enfrió a una temperatura por debajo de -60°C . Después de estabilizar la temperatura, se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,184 ml, 1 eq) lentamente manteniendo la misma temperatura. La mezcla se agitó hasta que la reacción se completó. La sal de triflato precipitada de color naranja se filtró rápidamente a -60°C , obteniendo 0,399 g como un aceite viscoso de color

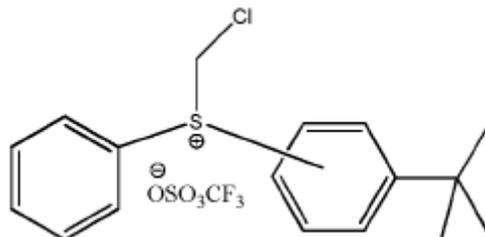
40

naranja tras calentamiento a temperatura ambiente, que era una mezcla tal como se determinó mediante RMN de protones.

Ejemplo 27

Preparación de triflato de (4-(tert-butil)fenil)(clorometil)(fenil) sulfonio

5



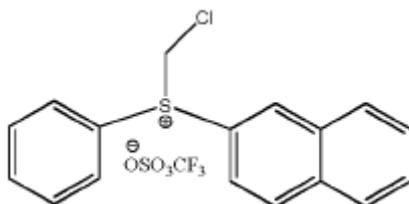
10 Se disolvió sulfóxido de clorometil fenilo (200 mg, 1,29 mmol) del Ejemplo 21 en éter dietílico seco (7,5 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añadió tert-butil benceno (0,191 g, 1,1 eq) a la solución anterior y, a continuación, la mezcla se enfrió a una temperatura por debajo de -60°C . Después de estabilizar la temperatura, se añadió lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico (0,217 ml, 1 eq) lentamente manteniendo la misma temperatura. La mezcla se agitó hasta que la reacción se completó. La sal de triflato precipitada de color naranja se filtró rápidamente a -60°C , obteniendo 0,487 g como un aceite viscoso de color rojo después de calentar a temperatura ambiente, que era una mezcla tal como se determinó mediante RMN de protones.

15

Ejemplo representativo 28 - fuera del alcance de la invención

Preparación de triflato de (clorometil)(naftalen-2-il)(fenil) sulfonio

20



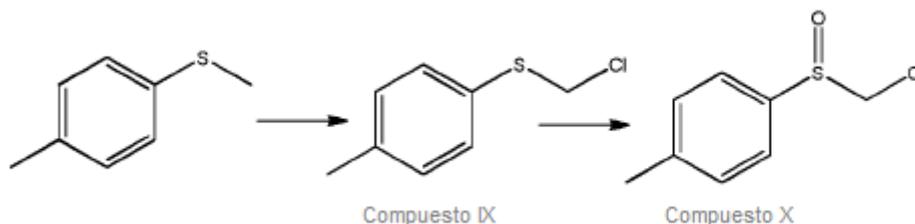
25 Se disolvió sulfóxido de clorometil fenilo (200 mg, 1,29 mmol) del Ejemplo 21 en éter dietílico seco (7,5 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añadió naftaleno (0,182 g, 1,1 eq) a la solución anterior y, a continuación, la mezcla se enfrió a una temperatura por debajo de -60°C . Después de estabilizar la temperatura, se añadió lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico (0,217 ml, 1 eq) lentamente manteniendo la misma temperatura. La mezcla se agitó hasta que la reacción se completó. Después de 4 h a -60°C , la sal triflato precipitada de color verde se filtró rápidamente a -60°C , obteniendo 0,402 g (71%) de un sólido oleoso después de calentar a temperatura ambiente. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,37 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 8,25 (2H, dd, $J=8,6, 2,3$ Hz), 8,01-7,97 (4H, m), 7,83-7,62 (5H, m), 6,10 (2H, s). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 136,0, 135,2, 134,3, 131,6, 131,4, 131,1, 131,0, 130,1, 129,7, 126,6, 121,8, 121,6, 117,2, 52,1. FT-IR (NaCl): 3016, 2948, 1259, 1226, 1170, 1029, 912 cm^{-1} .

30

Ejemplo 29

Preparación de 1-((clorometil)sulfinil)-4-metilbenceno partiendo de sulfuro de metil p-tolilo, aislando cada intermedio

35



40

1) Preparación de (clorometil)(p-tolil)sulfano (compuesto IX)

Se diluyó sulfuro de metil p-tolilo (75 g, 542,27 mmol) en clorobenceno (452 ml). Se añadió N-cloro-succinimida (NCS) (76,07 g, 1,05 eq) en pequeñas porciones manteniendo la temperatura entre 35°C y 45°C , bajo una atmósfera de

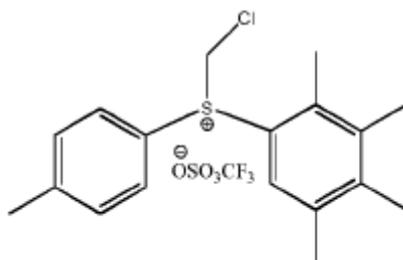
argón. La mezcla de reacción se agitó dentro del mismo intervalo de temperaturas hasta que la reacción se completó. A continuación, se separó un sólido de la solución. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con clorobenceno (50 ml). El filtrado se lavó con agua (3x 225 ml). La fase orgánica resultante se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El producto bruto se purificó mediante destilación para dar 102,68 g (100%) del producto deseado como aceite de color amarillo (punto de ebullición: 96°C a 40 Pa).

2) Preparación de 1-((clorometil)sulfinil)-4-metilbenceno (compuesto X)

Se añadió (clorometil)(p-tolil)sulfano (10 g, 57,91 mmol) a una mezcla de metanol (50 ml) y agua (10 ml). La mezcla resultante se enfrió a una temperatura entre 0°C y 5°C. Se añadió NBS (12,37 g, 1,2 equivalentes) en pequeñas porciones, manteniendo el mismo intervalo de temperaturas. La mezcla de reacción se agitó dentro del mismo intervalo de temperaturas hasta que la reacción se completó. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de Na₂SO₃ (10%, 30 ml). El pH de la mezcla de reacción se ajustó a un valor entre 7 y 8, con una solución saturada de NaHCO₃. La mezcla se concentró en vacío a una temperatura entre 20°C y 25°C y, a continuación, se extrajo con diclorometano (40 ml, 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2x 60 ml) y se concentró hasta 1/3 del volumen. Se añadió heptano (10 ml) y, a continuación, se eliminó mediante destilación. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (Acetato de Etilo/Hexano 30:70) para dar 9,78 g (89,51%) del producto deseado como un sólido de color blanco.

Ejemplo 30

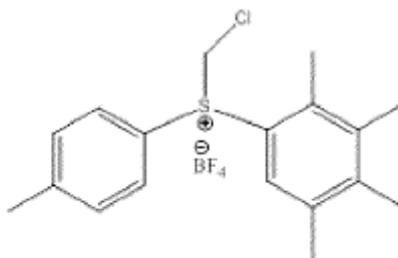
Preparación de triflato de (clorometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil)sulfonio



Se disolvió 1-((clorometil)sulfinil)-4-metilbenceno (500 mg, 2,65 mmol) del Ejemplo 29 en éter dietílico seco (5 ml) bajo una atmósfera de argón. 1. Se añadió lentamente 2,3,4-tetrametilbenceno (0,40 ml, 1 eq) a la solución anterior y, a continuación, la mezcla se enfrió a una temperatura entre 5°C y 0°C. Después de estabilizar la temperatura, se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,45 ml, 1 eq) manteniendo la misma temperatura. La mezcla se agitó hasta que la reacción se completó. La sal de triflato precipitada se aisló mediante filtración y se lavó con éter dietílico (5 ml) a 0°C. Se obtuvieron 1,12 g (89,74%) del producto deseado como un sólido de color blanco. Pf = 28-30°C. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,74 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,58 (1H, s), 7,46 (2H, d, J=8,1 Hz), 5,84 (2H, ABQ, J=10,9 Hz), 2,49 (3H, s), 2,44 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,26 (3H, s). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 146,5, 143,9, 139,1, 138,6, 137,0, 132,2, 130,7, 127,1, 52,0, 21,6, 20,8, 17,4, 16,8, 16,7. FT-IR (KBr): 3021, 2956, 1450, 1409, 1288, 1243, 1189, 1164, 1151, 1029 cm⁻¹.

Ejemplo 31

Preparación de tetrafluoroborato de (clorometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil)sulfonio



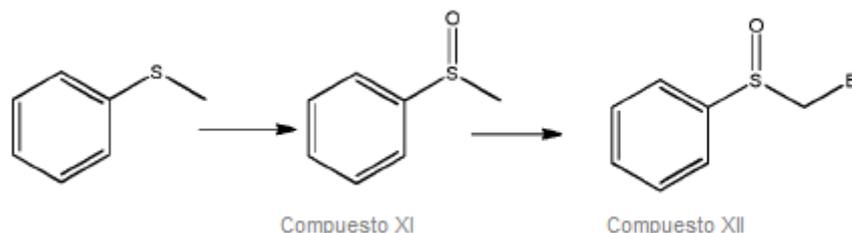
Se disolvió 1-((clorometil)sulfinil)-4-metilbenceno (130 mg, 0,69 mmol) del Ejemplo 29 en éter dietílico seco (4,5 ml). Se añadió 1,2,3,4-tetrametilbenceno (102 mg, 1,1 eq). La solución se enfrió a una temperatura por debajo de -60°C. Después de estabilizar la temperatura, se añadió lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico (0,115 ml, 0,69 mmol) manteniendo la misma temperatura. Después de 4 h a -60°C, se añadió una solución de HBF₄ en éter dietílico (54%, 0,168 ml, 1,5 eq). La mezcla resultante se agitó durante 30 min. La sal de tetrafluoroborato precipitada se filtró

rápidamente a -60°C , obteniendo 0,242 g (89%) como un sólido de color blanco. Pf = 224°C

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7,97 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,75 (1H, s), 7,60 (2H, d, $J=8,2$ Hz), 6,34 (2H, ABQ, $J=9,8$ Hz), 2,51 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,26 (3H, s). ^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ 145,8, 142,9, 138,6, 137,3, 137,0, 131,7, 130,8, 126,6, 120,2, 119,3, 51,2, 21,0, 20,4, 17,2, 16,45, 16,43. FT-IR (KBr): 3043, 2967, 1496, 1446, 1407, 1288, 1247, 1220, 1195, 1076, 1049, 1031 cm^{-1} .

Ejemplo 32

Preparación de sulfóxido de bromometil fenilo a partir de sulfuro de metilfenilo aislando cada intermedio



1) Preparación de sulfóxido de metilfenilo (compuesto XI)

Se añadió sulfuro de metil fenilo (20 g, 161,03 mmol) a una mezcla de metanol (100 ml) y agua (20 ml). Se añadió NBS (34,39 g, 1,2 eq) en porciones manteniendo la temperatura entre 0° y 5°C . La mezcla se agitó a la misma temperatura hasta que se completó la reacción. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de Na_2SO_3 (10%, 60 ml). El pH de la mezcla de reacción resultante se ajustó a un valor entre 7 y 8 con una solución saturada de NaHCO_3 . La mezcla se concentró en vacío a una temperatura entre 20°C y 25°C . El residuo se extrajo con diclorometano (2x 125 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2x 125 ml) y se concentró hasta 1/3 del volumen. Se añadió heptano (20 ml) y, a continuación, se eliminó mediante destilación para dar 21,64 g (95,9%) del producto deseado como un aceite incoloro.

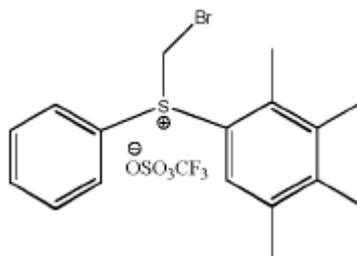
2) Preparación de sulfóxido de bromometil fenilo (compuesto XII)

Se disolvió sulfóxido de metil fenilo (21,644 g, 154,4 mmol) en piridina anhidra (27,4 ml, 2,2 equivalentes) y acetonitrilo seco (100 ml). La solución se enfrió a -40°C bajo una atmósfera de argón. Se añadió lentamente una solución de bromo (49,4 g, 2 eq) en acetonitrilo seco (50 ml), manteniendo la misma temperatura. La mezcla se agitó a -40°C durante 1 h y, a continuación, durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó en vacío y el residuo se disolvió en diclorometano. La capa orgánica se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 20%, se secó sobre Na_2SO_3 anhidro y se concentró hasta la sequedad.

El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna flash (acetato de etilo:hexano 20:80) para dar 16.989 g de aceite de color amarillo (rendimiento 49%).

Ejemplo 33

Preparación de triflato de (bromometil)(fenil)(2,3,4,5-tetrametilfenil) sulfonio

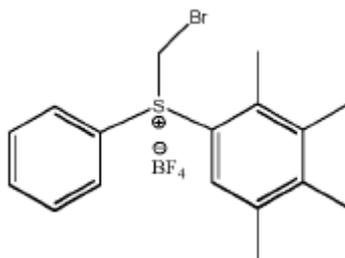


Se disolvió sulfóxido de bromometilfenilo (500 mg, 2,29 mmol) del Ejemplo 32 en éter dietílico seco (15 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añadió 1,2,3,4-tetrametilbenceno (339 mg, 1,09 eq) a la solución anterior y, a continuación, la mezcla se enfrió a una temperatura por debajo de -60°C . Después de estabilizar la temperatura, se añadió lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico (0,385 ml, 1,0 eq), manteniendo la misma temperatura. La mezcla se agitó hasta que la reacción se completó. La sal de triflato precipitada formada se aisló mediante filtración, se lavó con éter dietílico a 0°C y se secó en vacío. Se obtuvieron 0,779 g (70%) del producto deseado como un sólido de color blanco. Pf: $115 - 116^{\circ}\text{C}$.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,93 (2H, d, $J=7,7$ Hz), 7,71-7,64 (4H, m), 5,80 (1H, d, $J=9,9$ Hz), 5,69 (1H, d, $J=10,0$ Hz), 2,51 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,27 (3H, s). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 144,1, 139,0, 138,9, 137,0, 131,4, 130,6, 127,1, 124,3, 118,0, 35,2, 20,8, 17,5, 16,9, 16,8. FT-IR (KBr): 3075, 3018, 2946, 1481, 1452, 1392, 1263, 1222, 1197, 1159, 1031 cm^{-1} .

5 Ejemplo 34

Preparación de tetrafluoroborato de (bromometil)(fenil)(2,3,4,5-tetrametilfenil) sulfonio

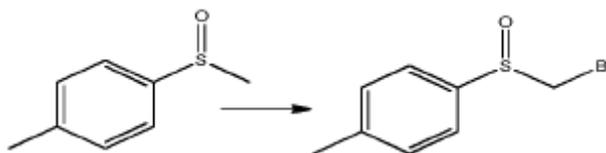


Se disolvió sulfóxido de bromometil fenilo (1 g, 4,58 mmol) del Ejemplo 32 en éter dietílico seco (30 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añadió 1,2,3,4-tetrametilbenceno (0,678 g, 1,09 eq) a la solución anterior y, a continuación, la mezcla se enfrió a una temperatura por debajo de -60°C . Después de estabilizar la temperatura, se añadió lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico (0,77 ml, 1 eq), manteniendo la misma temperatura. La mezcla se agitó hasta que la reacción se completó. Después de 3 horas a -60°C , se añadió HBF_4 en éter dietílico (54%, 1,11 ml, 1,75 eq). La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos. La sal de tetrafluoroborato precipitada formada se aisló mediante filtración y se secó en vacío. Se obtuvieron 1,24 g (62%) del producto deseado como un sólido de color blanco. Pf: $140 - 142^\circ\text{C}$.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,87 (2H, d, $J=7,5$ Hz), 7,72-7,65 (4H, m), 5,64 (1H, d, $J=10,2$ Hz), 5,55 (1H, d, $J=10,1$ Hz), 2,51 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,27 (3H, s). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 144,2, 139,08, 139,02, 137,0, 134,8, 131,5, 130,5, 126,9, 124,1, 117,8, 34,9, 20,8, 17,5, 16,9, 16,8. FT-IR (KBr): 3000, 2913, 2852, 2775, 1635, 1579, 1465, 1444, 1402, 1280, 1029 cm^{-1} .

25 Ejemplo 35

Preparación de 1-((bromometil)sulfinil)-4-metilbenceno a partir de 1-metil-4-(metilsulfinil)benceno

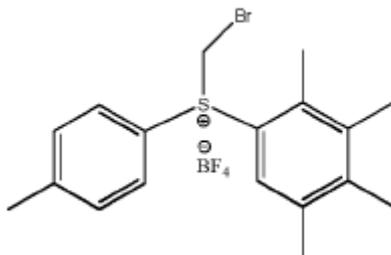


Se disolvió 1-metil-4-(metilsulfinil)benceno (0,814 g, 5,28 mmol) en piridina (0,939 ml, 2,2 equivalentes) y acetonitrilo (21 ml). La solución resultante se enfrió a -40°C . Se añadió lentamente una solución de bromo (1,7 g, 10,56 mmol) en acetonitrilo (10 ml) manteniendo la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó a -40°C durante 1 h, y, a continuación, durante toda la noche a t.a. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml) y se añadió solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20%, 10 ml) a 0°C . La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3x 10 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con HCl al 10% (15 ml) y, a continuación, con NaHCO_3 saturado (15 ml). La fase orgánica resultante se secó con Na_2SO_3 anhidro y se concentraron para dar 1,109 g del producto deseado (90%) como un sólido de color blanco. Pf: $46 - 47^\circ\text{C}$. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,58 (2H, d, $J=8,2$ Hz), 7,36 (2H, d, $J=7,9$ Hz), 4,28 (2H, ABQ, $J=10,0$ Hz), 2,43 (3H, s). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 142,8, 138,3, 130,0, 124,8, 48,9, 21,5. FT-IR (KBr): 3027, 2939, 1594, 1492, 1353, 1176, 1105, 1041, 1016 cm^{-1} .

Ejemplo 36

Preparación de tetrafluoroborato de (bromometilo)(2,3,4,5-tetrametilfenilo)(p-tolil)sulfonio

5



10

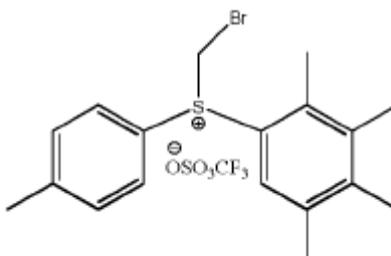
15

Se disolvió 1-((bromometil)sulfinil)-4-metilbenceno (200 mg, 0,86 mmol) del Ejemplo 35 en éter dietílico seco (6 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añadió 1,2,3,4-tetrametilbenceno (0,127 g, 1,1 eq) a la solución anterior y, a continuación, la mezcla se enfrió a una temperatura por debajo de -60°C . Después de estabilizar la temperatura, se añadió lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico (0,145 ml, 1 eq) manteniendo la misma temperatura. Después de 30 minutos, se añadió HBF_4 en éter dietílico (54%, 0,209 ml, 1,5 eq). La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos. La sal de tetrafluoroborato precipitada se aisló mediante filtración y se secó bajo vacío. Se obtuvieron 0,309 g (82%) del producto deseado como un sólido de color blanco. Pf: 238°C . ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 7,98 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,78 (1H, s), 7,58 (2H, d, $J=8,2$ Hz), 6,8 (2H, ABQ, $J=9,08$ Hz), 2,51 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,25 (3H, s). ^{13}C RMN (DMSO-d_6 , 100 MHz): δ 145,7, 142,8, 138,4, 137,3, 136,8, 131,6, 130,6, 126,2, 121,4, 120,5, 35,0, 20,9, 20,4, 17,1, 16,4. FT-IR (KBr): 3048, 2967, 1494, 1446, 1392, 1284, 1261, 1218, 1195, 1085, 1051, 1031, 862 cm^{-1} .

Ejemplo 37

Preparación de triflato de (bromometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil) sulfonio

20



25

30

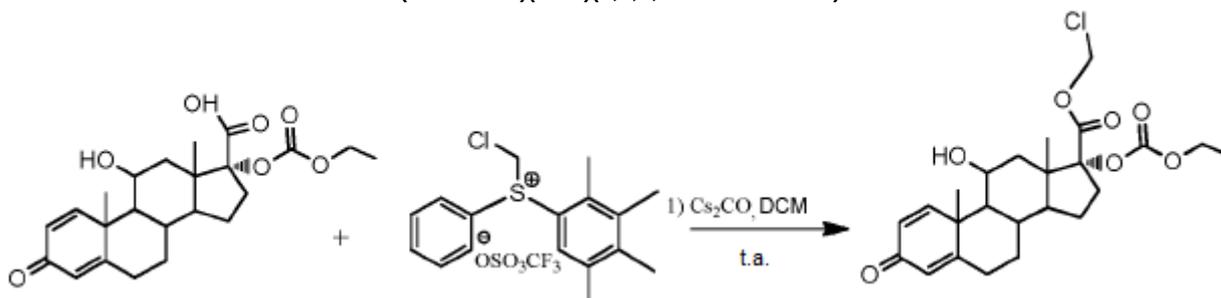
Se disolvió 1-((bromometil)sulfinil)-4-metilbenceno (200 mg, 0,86 mmol) del Ejemplo 35 en éter dietílico seco (6 ml) bajo atmósfera de argón. Se añadió 1,2,3,4-tetrametilbenceno (0,127 g, 1,1 eq) a la solución anterior y, a continuación, la mezcla se enfrió a una temperatura por debajo de -60°C . Después de estabilizar la temperatura por debajo de -60°C , se añadió lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico (0,145 ml, 1 eq) manteniendo la misma temperatura. Después de 4 horas a -60°C , la sal triflato precipitada se aisló mediante filtración y se secó bajo vacío. Se obtuvieron 0,358 g (83%) del producto deseado como un sólido de color blanco. Pf: $136 - 138^{\circ}\text{C}$. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,81 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,71 (1H, s), 7,46 (2H, d, $J=8,2$ Hz), 5,69 (2H, ABQ, $J=10,0$ Hz), 2,50 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,26 (3H, s). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ 146,5, 143,9, 138,9, 138,8, 136,7, 132,2, 130,6, 126,9, 120,4, 118,5, 35,2, 21,6, 20,8, 17,4, 16,88, 16,81. FT-IR (KBr): 3027, 2954, 1492, 1450, 1400, 1288, 1245, 1220, 1162, 1147, 1027 cm^{-1} .

35

Ejemplo 38

Preparación de etabonato de loteprednol (17-etoxicarbonilo-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-7,8,9,11,12,14,15,16-octahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-17-carboxilato de clorometilo) a partir de ácido 17-etoxicarbonilo-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-7,8,9,11,12,14,15,16-octahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-17-carboxílico usando sal de triflato de (clorometil)(fenil)(2,3,4,5-tetrametilfenil) sulfonio como reactivo

40

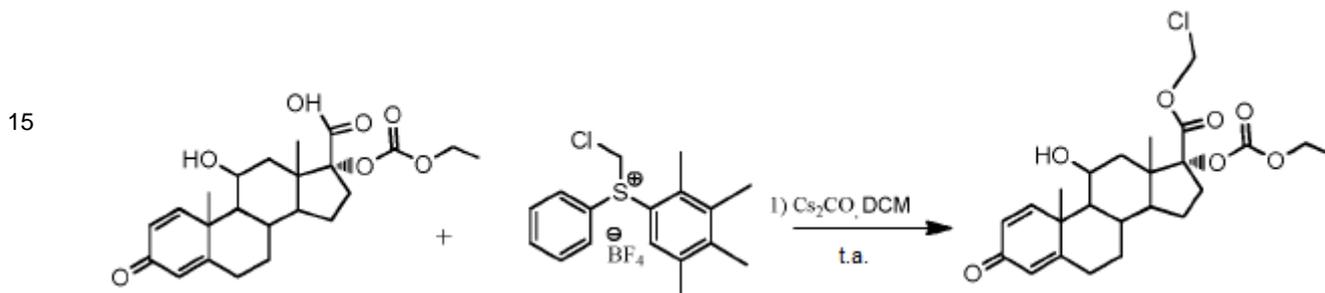


45

Se suspendió ácido 17-etoxicarbonilo-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-7,8,9,11,12,14,15,16-octahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-17-carboxílico (2 g, 4,78 mmol) del Ejemplo 22 en acetonitrilo (20 ml). Se añadió carbonato de cesio (942,08 mg, 0,6 eq). La suspensión resultante se agitó durante 75 minutos a 35°C. Se añadió sal de triflato de (clorometil)(fenil)(2,3,4,5-tetrametilfenil) sulfonio del Ejemplo 22 (2,76 g, 1,27 eq). La suspensión se agitó a 35°C hasta que la reacción se completó. Se añadió agua (50 ml) a la suspensión y, a continuación, la suspensión se enfrió a 0°C. El sólido se aisló mediante filtración y se secó bajo vacío a una temperatura por debajo de 35°C (3,31 g). El sólido se recristalizó en una mezcla de acetona y agua (1,86 g, 93% p/p). Las sales se purgaron durante esta recristalización.

Ejemplo 39

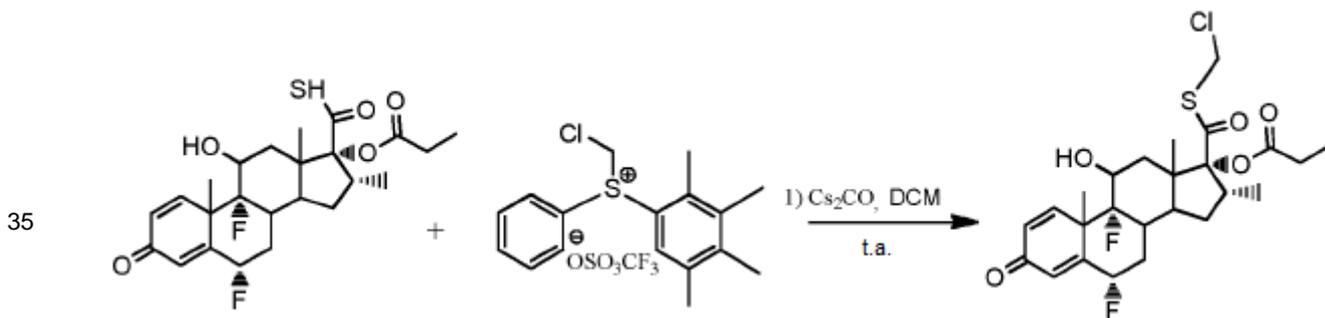
Preparación de etabonato de loteprednol (17-etoxicarbonilo-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-7,8,9,11,12,14,15,16-octahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-17-carboxilato de clorometilo) a partir de ácido 17-etoxicarbonilo-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-7,8,9,11,12,14,15,16-octahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-17-carboxílico usando sal de tetrafluoroborato de (clorometil)(fenil)(2,3,4,5-tetrametilfenil) sulfonio



20 Se suspendió ácido 17-etoxicarbonilo-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-7,8,9,11,12,14,15,16-octahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-17-carboxílico (2 g, 4,78 mmol) en acetonitrilo (20 ml). Se añadió carbonato de cesio (942,08 mg, 0,6 eq). La suspensión resultante se agitó durante 75 minutos a 35°C. Se añadió tetrafluoroborato de (clorometil)(fenil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)sulfonio del Ejemplo 23 (2,73 g, 1,27 eq). La suspensión se agitó a 35°C hasta que se completó la reacción. Se añadió agua (50 ml) a la suspensión y, a continuación, la suspensión se enfrió a 0°C. El sólido se aisló mediante filtración y se secó bajo vacío a una temperatura por debajo de 35°C (3,70 g). El sólido se recristalizó en una mezcla de acetona y agua (2,70 g, 135% p/p). Las sales se purgaron durante esta recristalización.

Ejemplo 40

Preparación de propionato de (6S,9R,16R,17R)-17-((clorometil)tio)carbonil)-6,9-difluoro-11-hidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-ilo usando triflato de (clorometil)(fenil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)sulfonio como reactivo



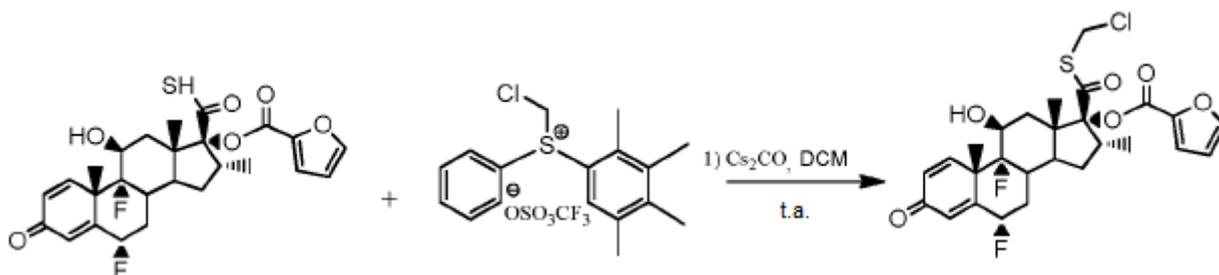
40 Se disolvieron 2,5 g (5,34 mmoles) de ácido 17-propionato carbotioico en diclorometano (25 ml). Se añadió carbonato de cesio (1,74 g, 1,0 eq) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió triflato de (clorometil)(fenil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)sulfonio del Ejemplo 22 (3,53 g, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. La mezcla se añadió a heptano (100 ml). La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos. El sólido se aisló mediante filtración, se lavó con heptano (10 ml) y se secó bajo vacío a una temperatura por debajo de 35°C. El producto se recristalizó en una mezcla de acetona y agua. Las sales se purgaron durante esta recristalización. Se obtuvieron 2,30 g de producto como un sólido de color blanco.

45

Ejemplo 41

Preparación de furan-2-carboxilato de (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-17-((clorometil)tio)carbonil)-6,9-difluoro-11-hidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il usando triflato de (clorometil)(fenil)(3,3,4,5-tetrametilfenil)sulfonio como reactivo

5



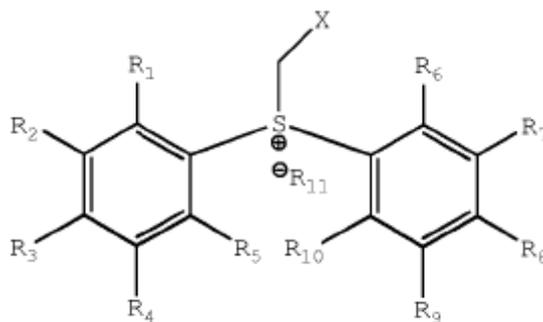
10

Se suspendieron 2,5 g (4,95 mmol) de 17-furoato de ácido carbotioico en diclorometano (25 ml). Se añadió carbonato de cesio (1,61 g, 1,0 eq) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió triflato de (clorometil)(fenil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)sulfonio del Ejemplo 22 (3,26 g, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. La mezcla se añadió a heptano (100 ml). La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos. El sólido se aisló mediante filtración, se lavó con heptano (10 ml) y se secó bajo vacío a una temperatura por debajo de 35°C. El producto se recrystalizó a partir de una mezcla de metanol y agua. Las sales se purgaron durante esta recrystalización. Se obtuvieron 2,20 g de producto como un sólido de color blanco.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula A,



Fórmula A

seleccionado de entre el grupo que consiste en:

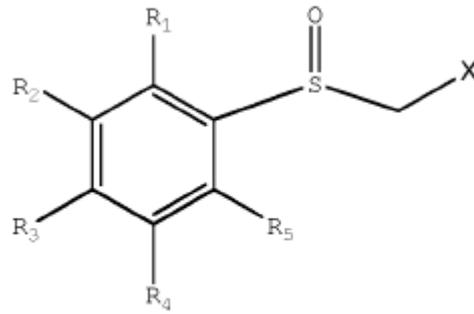
- tetrafluoroborato de (3,4-dimetilfenil)(fluorometil)(fenil) sulfonio;
- tetrafluoroborato de (2,5-dimetilfenil)(fluorometil)(fenil) sulfonio;
- tetrafluoroborato de (3,4-dimetilfenil)(fluorometil)(p-tolil) sulfonio;
- tetrafluoroborato de (2,5-dimetilfenil)(fluorometil)(p-tolil) sulfonio;
- tetrafluoroborato de (fluorometil)(isopropilfenil)(p-tolil) sulfonio;
- triflato de (tert-butil) fenil)(fluorometil)(p-tolil) sulfonio;
- tetrafluoroborato de (tert-butil) fenil)(fluorometil)(p-tolil) sulfonio;
- triflato de (fluorometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil)sulfonio;
- tetrafluoroborato de (fluorometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil)sulfonio;
- triflato de (clorometil)(fenil)(2,3,4,5-tetrametilfenil) sulfonio;
- tetrafluoroborato de (clorometil)(fenil)(2,3,4,5-tetrametilfenil) sulfonio;
- triflato de (clorometil)(3,4-dimetilfenil)(fenil) sulfonio;
- triflato de (clorometil)(2,5-dimetilfenil)(fenil) sulfonio;
- triflato de (clorometil)(isopropilfenil)(fenil) sulfonio;
- triflato de (4-(tert-butil)fenil)(clorometil)(fenil) sulfonio;
- triflato de (clorometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil)sulfonio;
- tetrafluoroborato de (clorometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil)sulfonio;
- triflato de (bromometil)(fenil)(2,3,4,5-tetrametilfenil) sulfonio;
- tetrafluoroborato de (bromometil)(fenil)(2,3,4,5-tetrametilfenil) sulfonio;
- tetrafluoroborato de (bromometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil)sulfonio; y
- triflato de (bromometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil)sulfonio.

2. Un procedimiento de preparación de un compuesto orgánico biológicamente activo monohalometilado que contiene una fracción "CH₂X", cuyo procedimiento comprende la etapa de monohalometilación, en la que el reactivo monohalometilante usado es un compuesto de fórmula A según la reivindicación 1.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que la etapa de monohalometilación comprende un disolvente orgánico.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que el disolvente se selecciona de entre el grupo que consiste en acetonitrilo, heptano, hexano, ciclohexano, metil tert-butil éter (MTBE), dimetilformamida (DMF), tolueno, 1,2-diclorometano, α,α,α -trifluorotolueno, tetrahidrofurano (THF), metil-THF, 1,2-dimetoxietano y sus mezclas.
5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que la etapa de monohalometilación comprende una base.
6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que la base es una base débil.
7. Procedimiento según la reivindicación 5 o 6, en el que la base es un carbonato.
8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que la base se selecciona de entre el grupo que consiste en carbonato de cesio, carbonato de sodio y carbonato de potasio, y sus mezclas.
10. 9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que la base es carbonato de cesio.
10. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula A, seleccionado de entre el grupo que consiste en
- tetrafluoroborato de (3,4-dimetilfenil)(fluorometil)(fenil) sulfonio;
 - tetrafluoroborato de (2,5-dimetilfenil)(fluorometil)(fenil) sulfonio;
 - tetrafluoroborato de (3,4-dimetilfenil)(fluorometil)(p-tolil) sulfonio;
 - 15. tetrafluoroborato de (2,5-dimetilfenil)(fluorometil)(p-tolil) sulfonio;
 - tetrafluoroborato de (fluorometil)(isopropilfenil)(p-tolil) sulfonio;
 - triflato de (tert-butil) fenil)(fluorometil)(p-tolil) sulfonio;
 - tetrafluoroborato de (tert-butil) fenil)(fluorometil)(p-tolil) sulfonio;
 - triflato de (fluorometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil)sulfonio;
 - 20. tetrafluoroborato de (fluorometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil)sulfonio;
 - triflato de (clorometil)(fenil)(2,3,4,5-tetrametilfenil) sulfonio;
 - tetrafluoroborato de (clorometil)(fenil)(2,3,4,5-tetrametilfenil) sulfonio;
 - triflato de (clorometil)(3,4-dimetilfenil)(fenil) sulfonio;
 - triflato de (clorometil)(2,5-dimetilfenil)(fenil) sulfonio;
 - 25. triflato de (clorometil)(isopropilfenil)(fenil) sulfonio;
 - triflato de (4-(tert-butil)fenil)(clorometil)(fenil) sulfonio;
 - triflato de (clorometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil)sulfonio;
 - tetrafluoroborato de (clorometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil)sulfonio;
 - triflato de (bromometil)(fenil)(2,3,4,5-tetrametilfenil) sulfonio;
 - 30. tetrafluoroborato de (bromometil)(fenil)(2,3,4,5-tetrametilfenil) sulfonio;
 - tetrafluoroborato de (bromometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil)sulfonio; y
 - triflato de (bromometil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)(p-tolil)sulfonio
- en el que el procedimiento comprende la etapa de preparar un compuesto de fórmula E o F:

5



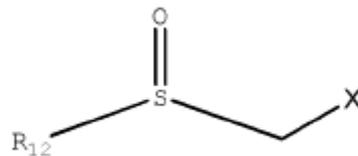
Fórmula E

en la que:

10

- R1, R2, R3, R4, R5 se seleccionan individualmente de entre H, alquilo, arilo, alquinilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, nitro, halógeno o amino; o se seleccionan de entre H, alquilo C₁-C₁₀, arilo, alquinilo C₁-C₁₀, alquenilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquenilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, nitro, halógeno o amino; y
- X = F, Cl, Br, I, un éster de sulfonato o un éster de fosfato; o

15



Fórmula F

en la que:

20

- R12 = resina, naftaleno o naftaleno sustituido
- X = F, Cl, Br, I, un éster de sulfonato o un éster de fosfato; y
- convertir el compuesto en un compuesto de fórmula A.

11. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, en la fabricación de un compuesto orgánico biológicamente activo monohalometilado que contiene una fracción "CH₂X".

25

12. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, en el que el compuesto orgánico biológicamente activo monohalometilado que contiene una fracción "CH₂X" se selecciona de entre: propionato de fluticasona, furoato de fluticasona y etabonato de loteprednol.