

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2010.06.01</b>	(73) Titular(es): <b>HOVIONE FARMACIÊNCIA, S.A.</b> <b>SETE CASAS 2674-506 LOURES</b>	<b>PT</b>
(30) Prioridade(s):		
(43) Data de publicação do pedido: <b>2011.12.02</b>	(72) Inventor(es): <b>EMÍLIA PERPÉTUA TAVARES LEITÃO</b>	<b>PT</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2013.01.24</b> <b>20/2013</b>	(74) Mandatário:	

(54) Epígrafe: **MÉTODO PARA A MONOFLUOROMETILAÇÃO DE SUBSTRATOS ORGÂNICOS PARA PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS ORGÂNICOS BIOLÓGICAMENTE ACTIVOS**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO DESCREVE O PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS ORGÂNICOS MONOFLUOROMETILADOS BIOLÓGICAMENTE ACTIVOS USANDO REAGENTES MONOFLUOROMETILADOS, POR EXEMPLO FLUTICASONA PROPIONATO E FLUTICASONA FUROATO PODEM SER PREPARADOS USANDO, O S- MONOFLUOROMETIL-S-FENIL-2,3,4,5-TETRAMETIIFENILSULFÓNIO TETRAFLUOROBORATO COMO REAGENTE DE MONOFLUOROMETILAÇÃO EM VEZ DE BROMOFLUOROMETANO.

## Resumo

Método para a monofluorometilação de substratos orgânicos para preparação de compostos orgânicos biologicamente activos

5

A presente invenção descreve o processo para a preparação de compostos orgânicos monofluorometilados biologicamente activos usando reagentes monofluorometilados, por exemplo Fluticasona Propionato e Fluticasona Furoato podem ser  
10 preparados usando, o S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfônio tetrafluoroborato como reagente de monofluorometilação em vez de bromofluorometano.

## Descrição

Método para a monofluorometilação de substratos orgânicos para preparação de compostos orgânicos biologicamente activos

## 5 Introdução

A ligação carbono-fluor encontra-se vulgarmente em produtos farmacêuticos e agroquímicos, porque em geral é estável metabolicamente e o átomo do fluor actua como "bioisostere" (grupos com propriedades físicas ou químicas  
10 similares e que produzem propriedades biológicas similares) do átomo de hidrogénio (Ann M. Thayer "Eabulous Fluorine" Chemical and Engineering News, 5 Junho, 2006, Volume 84, pp. 15-24). Actualmente cerca de 20% de todos os compostos farmacêuticos e 30-40% de agro-químicos no mercado contém  
15 fluor. A fluoração e a fluoro-alkilação são os dois métodos de síntese mais utilizados para preparar selectivamente compostos orgânicos fluorinados. A monofluorometilação (introdução selectiva de um grupo  $\text{CH}_2\text{F}$  na molécula orgânica) é menos estudada do que a fluoração.

20 A exploração de compostos di- a monofluorometilados como compostos orgânicos biologicamente activos, surgiu recentemente. Como resultado, foi desenvolvida uma variedade de drogas estruturalmente diversificadas contendo  $-\text{CH}_2\text{F}$ , tais como: Afloqualona, Fluticasona Propionato (Jinbo Bu; Wei Zhang; Fei wang; Chem. Commun., 2009, 7465-7478), o  
25 anestésico Sevoflurano e Fluticasona Furoato.

A incorporação, eficiente e selectiva, da funcionalidade monofluorometil na molécula orgânica é útil para a síntese da molécula alvo. O processo realiza-se normalmente usando  
30 directamente  $\text{CH}_2\text{FBr}$  ou indirectamente  $\text{CH}_2\text{BrI}$  ou  $\text{CH}_2\text{ClI}$  entre outros. Estes compostos são conhecidos como

hidroclorofluorocarbonetos ou freons (HCFCs), que são uma sub-classe de clorofluorocarbonetos (CFCs).

Todas as permutas de Flúor, cloro, e hidrogénio no núcleo de metano e etano foram examinadas e a maioria foi comercializada. Além disso, são conhecidos muitos exemplos de moléculas contendo bromo com maior número de carbonos, bem como compostos relacionados. O uso desta classe de compostos inclui refrigerantes, agentes de expansão, propulsores em aplicações medicinais, e solventes desengordurantes (M. Fossberg et al. "Chlorinated Hydrocarbons" in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry 2006, Wiley-VCH, Weinheim).

Infelizmente, devido a sua elevada estabilidade, os CFCs não se decompõem na baixa atmosfera como acontece com muitos químicos industriais. De facto, estão a acumular-se e eventualmente sobem para a estratosfera. A radiação ultravioleta na estratosfera parte os CFCs, os átomos de cloro libertados destroem a camada de ozono. Por esta razão, o fabrico destes compostos está a ser descontinuado de acordo com o Protocolo de Montreal (Pool, R. 1989. The elusive replacements for CFCs. Science 242: 666). Ao abrigo do Protocolo de Montreal, concordou-se em começar a reduzir o seu consumo e produção em 2015.

Recentemente, Prakash et al. deram a conhecer um novo reagente electrofilico de monofluorometilação para transferência directa de  $+CH_2F$  (S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfónio tetrafluoroborato) para certos nucleófilos como ácidos sulfónicos, aminas terciárias, derivados de imidazole, e fosfina (G.K. Surya Prakash; Istvan Ledneczki; Sujith Chacko; George A. Olah; Org. Lett., vol. 10, No.4, 2008).

### Descrição detalhada da invenção

Concebemos agora um modo para introduzir o grupo  $-CH_2F$  num átomo de enxofre, em particular num grupo tiol ( $S-H$ ) e desta forma conseguimos evitar o uso de reagentes que destroem a camada de ozono. Assim, por exemplo o S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfônio tetrafluoroborato (a) ou triflato pode ser usado para preparar Fluticasona Propionato e Fluticasona Furoato conforme ilustra a Fig. 1.

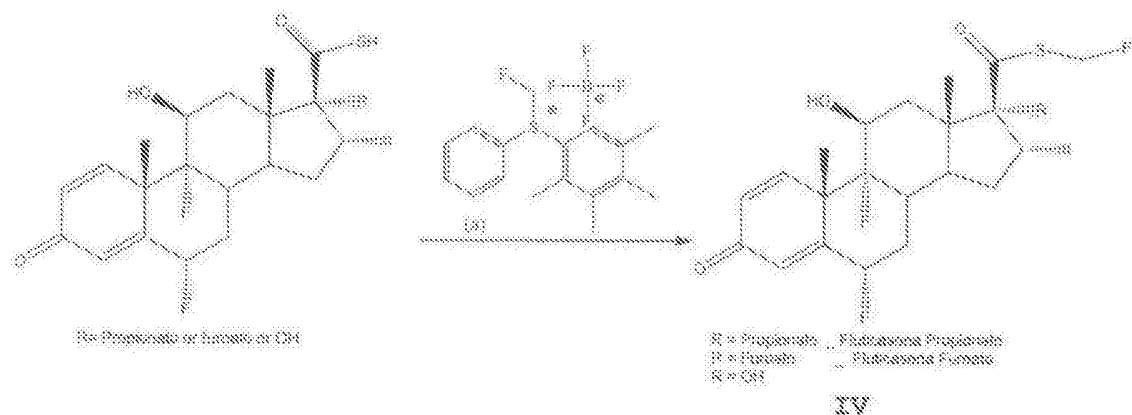
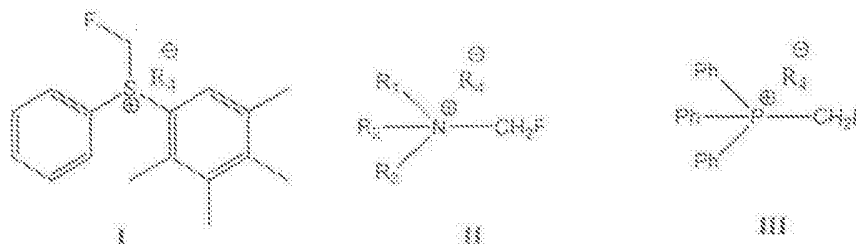


Fig.1 - Síntese de Fluticasona propionato e Fluticasona Furoato

Este método pode também ser usado para a preparação de compostos intermediários monofluorometilados tais como aminas quaternárias, sais tetrafluoroboratos, sais tetrafluoroborato de imidazoles monofluorometilados e sais de ácido sulfônico e por sua vez cada um destes compostos podem também ser usados para preparar Fluticasona Propionato, Fluticasona Furoato ou qualquer outro composto orgânico biologicamente activo contendo um grupo  $CH_2F$  tais como Afloqualona ou Sevoflurano.

De acordo com um aspecto da presente invenção é apresentado um método de preparação de um composto orgânico biologicamente activo contendo o grupo  $CH_2F$ . Este método compreende o uso de reagentes de monofluorometilação caracterizados por uma das seguintes fórmulas, I, II ou III:



Onde R1, R2 e R3 são independentemente seleccionados do grupo constituídos por hidrogénio, alquilo ou arilo; e R4 é um anião apropriado para a formação de um sal dos referidos reagentes seleccionado do grupo constituído por tetrafluoroborato, triflato e halogénico.

Num aspecto preferencial o método desta invenção é usado para obter um composto de fórmula IV tal como fluticasona propionato ou fluticasona furato.

Outro aspecto desta invenção apresenta o uso de um reagente de monofluorometilação na preparação de compostos orgânicos biologicamente activos contendo um grupo  $\text{CF}_3$ .

De um modo adequado o composto orgânico biologicamente activo pode ser obtido por monofluorometilação através de um substrato orgânico apropriado, que é tipicamente um precursor. O substrato orgânico pode ser um composto precursor directo ou imediato do composto orgânico biologicamente activo ou pode ser um composto intermediário antecedente em qualquer fase apropriada do processo de síntese. A fase de monofluorometilação no processo de síntese será em geral determinada pelo composto activo em questão, como será evidente para os peritos na matéria.

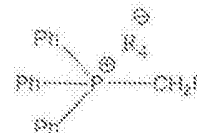
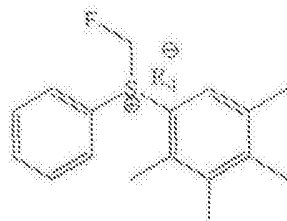
Define-se por "compostos orgânicos biologicamente activos" um composto orgânico que tem uso médico ou terapêutico no seu sentido mais lato. Tipicamente estes compostos são compostos farmacêuticos activos. Preferencialmente estes compostos incluem esteróides,

particularmente glucocorticóides especialmente glucocorticóides como a fluticasona.

Preferencialmente o substrato orgânico ou o composto precursor compreende um grupo tiol (S-H). Compostos preferidos incluem esteroides, particularmente aqueles que compreendem um grupo tiol. Compostos preferencialmente preferidos são os glucocorticóides especialmente os precursores para glucocorticóides farmacologicamente activos como a fluticasona.

Além disso se desejado, o substrato orgânico ou o composto precursor pode compreender um ou mais grupos hidroxilo (OH). Surpreendentemente verificamos que compostos com um ou mais grupos hidroxilo podem ser monofluorometilados (especialmente num grupo tiol (S-H)) de um modo satisfatório sem necessidade de proteger o grupo hidroxilo (por exemplo na posição C11 do esteroide).

Assim, num aspecto preferido desta invenção é apresentado um método de preparar um composto orgânico biologicamente activo contendo um grupo  $\text{CH}_2\text{F}$  em que este método compreende a etapa de monofluorometilação de um substrato orgânico ou de um composto precursor do referido composto activo em que o substrato ou o precursor compreende um grupo tiol (S-H), usando um reagente de monofluorometilação caracterizado por uma das seguintes fórmulas, I, II ou III:

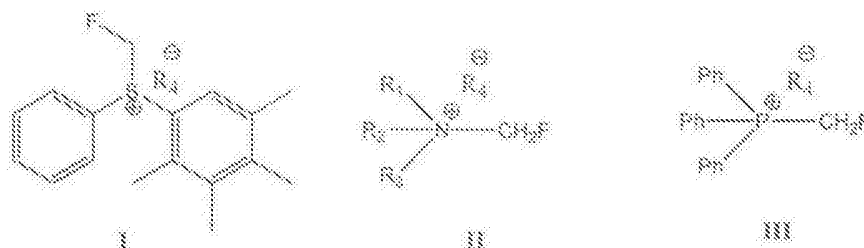


25

Onde R1, R2 e R3 são independentemente seleccionados do grupo constituídos por hidrogénio, alquilo ou arilo; e R4 é um anião apropriado para a formação de um sal dos referidos

reagentes seleccionado do grupo constituído por tetrafluoroborato, triflato e halogéneo.

Compostos orgânicos biologicamente activos podem ser obtidos por monofluorometilação de substratos orgânicos com os seguintes reagentes de monofluorometilação:



No composto de fórmula II o "alquilo" é preferencialmente um alquilo primário com um a cinco átomos de carbono (C1-C5) sendo o grupo metilo particularmente preferido. No entanto, grupos alquilo não lineares podem ser utilizados e podem operacionalmente ser substituídos. "Ariilo" é preferencialmente um grupo fenilo ou fenilo substituído.

Em termos das quantidades utilizadas de substrato e de reagente de monofluorometilação, utiliza-se preferencialmente 0,9 a 2 equivalentes molares de reagente de monofluorometilação por mole substrato orgânico (ou composto precursor). É particularmente adequado usar uma razão de 1:1 a 1:1.2 (substrato: reagente) especialmente quando se prepara derivados de fluticasona ou esteróides similares.

A reacção entre o substrato e o reagente de monofluorometilação ocorre a uma temperatura de -15 °C a 50 °C. Para muitas reacções a temperatura ambiente (20-25 °C) é adequada.

### Exemplos

Os seguintes reagentes são dados como exemplos e não tencionam limitar o âmbito da invenção:



- S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfônio tetrafluoroborato, S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfônio triflato e seus sais
- 5 - P-monofluorometiltrifenilfosfônio tetrafluoroborato, P-monofluorometiltrifenilfosfônio triflato e seus sais
- N-(monofluorometil) trietilamônio tetrafluoroborato, N-(monofluorometil) trietilamônio triflato e seus
- 10 - N-(monofluorometil)-N-fenil-dimetilamônio tetrafluoroborato, N-(monofluorometil)-N-fenil-dimetilamônio triflato e seus sais

#### Exemplo 1

15 Preparação de floticasona 17- propionato com S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfônio triflato em diclorometano

2 g (4.27 mmol) de ácido carbotiônico 17- propionato (nome químico: 6  $\alpha$ ,9  $\alpha$  -difluoro-11  $\beta$  -hidroxi,16  $\alpha$  -metil-3-oxo-17

20  $\alpha$  - (propioniloxi) andrest-1,4-dieno-17  $\beta$  -carbotiônico) foram dissolvidos em 49 ml de diclorometano. Adicionaram-se 0.736 g (3.54 eq) de carbonato de césio e 1.928 g (1.06 eq) de S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfônio triflato. A mistura resultante foi agitada a temperatura

25 ambiente até a reação ficar completa. Adicionou-se à mistura, 250 ml de heptano. O diclorometano foi removido por destilação. O sólido foi isolado por filtração, lavado com heptano e seco sob vácuo a temperatura inferior a 35 °C. O sólido foi posteriormente recristalizado de uma mistura de

30 acetona e água. Os sais são purgados durante esta recristalização.

#### Exemplo 2

Preparação de fluticasona 17- propionato com S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfônio triflato em acetonitrilo

5 g (10.7 mmol) de ácido carbotioico 17- propionato foram suspensos em 50 ml de acetonitrilo. Adicionaram-se 3.39 g (1 eq) de carbonato de césio. A suspensão resultante foi agitada durante 5 minutos a temperatura ambiente. Adicionaram-se 4.54 g (1.0 eq) da S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfônio triflato. A suspensão foi agitada a temperatura ambiente até a reacção estar completa. O sólido foi isolado por filtração, lavado com 10 ml de acetonitrilo e posteriormente com 10 ml de heptano a 5 °C. O sólido foi seco sob vácuo a temperatura inferior a 25 °C. O sólido foi recristalizado de uma mistura de acetona e água. Os sais são purgados durante esta recristalização.

#### Exemplo 3

Preparação de fluticasona 17- propionato com S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfônio tetrafluoroborato em diclorometano

5 g (10.7 mmol) de ácido carbotioico 17- propionato foram dissolvidos em 50 ml de diclorometano. Adicionaram-se 3.39 g (1 eq) de carbonato de césio e a solução transformou-se numa suspensão. A suspensão foi agitada durante 40 minutos a temperatura ambiente. Adicionaram-se 4.57 g (1.18 eq) de S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfônio tetrafluoroborato. A mistura foi agitada a temperatura ambiente até a reacção estar completa. O sólido foi isolado por filtração, lavado com 10 ml de diclorometano e posteriormente por duas vezes com 10 ml de heptano. O sólido foi seco sob vácuo a temperatura inferior a 35 °C. O sólido foi recristalizado de uma mistura de acetona e água. Os sais são purgados durante esta recristalização.

#### Exemplo 4

Preparação de fluticasona 17- propionato com 3-monofluorometil-3-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfônio tetrafluoroborato em acetonitrilo

5 5 g (10.7 mmol) de ácido carbotioico 17- propionato foram suspensos em 30 ml de acetonitrilo. Adicionaram-se 3.39 g (1 eq) de carbonato de cézio. A suspensão resultante foi agitada durante 5 minutos a temperatura ambiente. Adicionaram-se 3.9 g (1 eq) de 3-monofluorometil-3-fenil-2,3,4,5-  
10 tetrametilfenilsulfônio tetrafluoroborato. A mistura foi agitada a temperatura ambiente até a reacção estar completa. O sólido foi isolado por filtração, lavado com 10 ml de acetonitrilo a 5 °C e seco sob vácuo a temperatura inferior a 35 °C. O sólido foi recristalizado de uma mistura de acetona  
15 e água. Os sais são purgados durante esta recristalização.

#### Exemplo 5

Preparação de fluticasona 17- propionato com N-(monofluorometil) trietilamônio triflato em acetonitrilo

0.5 g (1.07 mmol) de ácido carbotioico 17- propionato  
20 foram suspensos em 5 ml de acetonitrilo. Adicionaram-se 0.218 g (0.63 eq) de carbonato de cézio e 0.604 g (2.13 eq) de N-(monofluorometil) trietilamônio tetrafluoroborato. A mistura foi agitada a temperatura ambiente até a reacção estar completa. O sólido foi isolado por filtração, lavado com 0.5  
25 ml de acetonitrilo e posteriormente com 1 ml de água. O sólido foi seco sob vácuo a temperatura inferior a 35 °C.

#### Exemplo 6

Preparação de fluticasona 17- propionato com N-(monofluorometil)-N-fenil-dimetilamônio triflato em  
30 acetonitrilo

0.5 g (1.07 mmol) de ácido carbotioico 17- propionato foram suspensos em 5 ml de acetonitrilo. Adicionaram-se 0.218

g (0.63 eq) de carbonato de césio. A suspensão resultante foi agitada durante 30 minutos antes da adição de 0.5 g (1.5 eq) de N- (monofluorometil)-N-fenil-dimetilamónio triflato. A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente até a reacção estar completa. O sólido foi isolado por filtração, foi lavado com 5 ml de acetonitrilo frio e seco a uma temperatura inferior a 35 °C. O sólido foi suspenso em água para remover os sais e depois seco.

#### Exemplo 7

10 Preparação de fluticasona 17- propionato com P- monofluorometiltrifenilfosfónio tetrafluoroborato em acetonitrilo

1 g (2.13 mmol) de ácido carboxílico 17- propionato foram suspensos em 12 ml de acetonitrilo. Adicionaram-se 0.45 g (0.65 eq) de carbonato de césio e 1.4 g (1.7 eq) de P- monofluorometiltrifenilfosfónio tetrafluoroborato. A mistura foi agitada a temperatura ambiente até a reacção estar completa. O sólido foi isolado por filtração, lavado por duas vezes com 3 ml de acetonitrilo previamente arrefecido a 5 °C e posteriormente com 3 ml de água. O sólido foi seco sob vácuo a temperatura inferior a 35 °C.

#### Exemplo 8

Preparação de fluticasona 17- formato (nome químico: ácido 6  $\alpha$ ,9  $\alpha$ -difluoro-17  $\alpha$  -[[2-furancarbonil)oxi]-11  $\beta$  - hidróxi-16  $\alpha$  -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17  $\beta$  - carboxílico) com S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfónio triflato em acetonitrilo

2.5 g (4.93 mmol) de ácido carboxílico 17- formate foram suspensos em 16 ml de acetonitrilo. Adicionaram-se 1.04 g (0.65 eq) de carbonato de césio e 3.0 g (1.43 eq) de S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfónio triflato. A suspensão resultante foi agitada a temperatura

ambiente até a reação estar completa. O sólido foi isolado por filtração, lavado por duas vezes com 2.5 ml de acetonitrilo previamente arrefecido a 5 °C e seco sob vácuo a temperatura inferior a 35 °C. O sólido foi recristalizado de uma mistura de acetona e água. Os sais são purgados durante esta recristalização.

#### Exemplo 9

Preparação de fluticasona 17- furato com S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfônio tetrafluoroborato em acetonitrilo

2.5 g (4.92 mmol) de ácido carbotioico 17- furate foram suspensos em acetonitrilo. Adicionaram-se 1.04 g (0.65 eq) de carbonato de cézio e 2.1 g (1.18 eq) de S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfônio tetrafluoroborato. A suspensão resultante foi agitada durante 1h a temperatura ambiente. O sólido foi isolado por filtração, lavado por duas vezes com 2.5 ml de acetonitrilo previamente arrefecido a 5 °C. O sólido foi seco sob vácuo a uma temperatura inferior a 35 °C. O sólido foi recristalizado de uma mistura de acetona e água. Os sais são purgados durante esta recristalização.

#### Exemplo 10

Preparação de fluticasona 17- furato com N-(monofluorometil)-N-fenil-dimetilamônio tetrafluoroborato em acetonitrilo

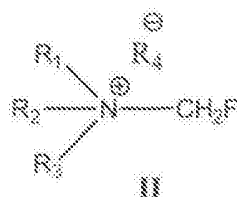
0.5 g (0.967 mmol) de ácido carbotioico 17- furate foram suspensos em 5 ml de acetonitrilo. Adicionaram-se 0.298 g (0.65 eq) de carbonato de cézio e 0.4 g (1.34 eq) de N-(monofluorometil)-N-fenil-dimetilamônio triflato. A suspensão resultante foi agitada durante 4 horas a temperatura ambiente. O sólido foi isolado por filtração, lavado por duas vezes com 1 ml de acetonitrilo previamente arrefecido a 5 °C e posteriormente com 1 ml de água desionizada. O sólido foi

saco sob vácuo a uma temperatura inferior a 25 °C. O sólido foi recristalizado de uma mistura de acetona água. Os sais são purgados durante esta recristalização.

É evidente para os peritos na matéria que esta invenção não está limitada aos exemplos referidos, e pode ser apresentada noutras formas específicas sem se afastar do âmbito da mesma. Assim, estes exemplos devem ser considerados como ilustrativos e não restritivos sendo feita referência para as reivindicações. Todas as modificações incluídas dentro do significado e âmbito de equivalência das reivindicações fazem parte das mesmas.

Sete Casas, 12 Agosto 2011



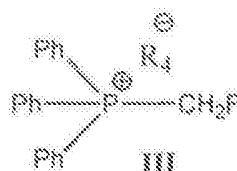


onde:

R1, R2, R3 são independentemente seleccionados do grupo constituído por H, alquilo ou arilo; e

R4 é seleccionado do grupo constituído por tetrafluoroborato, triflato e halogéneo.

4. Um método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o reagente de monofluorometilação ser um composto com a formula III



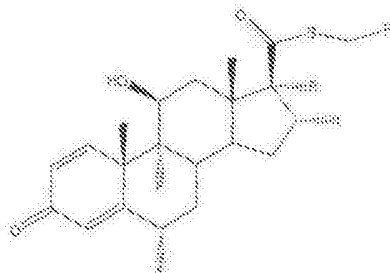
onde:

R4 é seleccionado do grupo constituído por tetrafluoroborato, triflato e halogéneo.

5. Um método de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por o R4 ser o tetrafluoroborato ou triflato.
6. Um método de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por R1, R2 e R3 serem um grupo etilo e o R4 ser o tetrafluoroborato ou triflato.
7. Um método de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por R1, R2 serem ambos metilo, R3 ser um arilo e R4 ser o tetrafluoroborato ou triflato.
8. Um método de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por R1, R2 serem ambos metilo, R3 ser um fenilo e R4 ser o tetrafluoroborato ou triflato.
9. Um método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por R4 ser tetrafluoroborato ou triflato.
10. Um método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por o composto farmacéutico



activo ser um composto com a fórmula IV,



IV

onde:

R é escolhido do grupo constituído por hidrozilo, furato e propionato.

11. Um método de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por R ser propionato ou furato.
12. Um método de acordo com a reivindicação 10 ou 11, caracterizado por o reagente de monofluorometilação referido reagir com o ácido 6  $\alpha$ ,9  $\alpha$  -difluoro-11  $\beta$  -hidroxi,16  $\alpha$  -metil-3-oxo-17  $\alpha$  - (propioniloxi) androsta-1,4-dieno-17  $\beta$  -carbottióico) ou com o ácido 6  $\alpha$ ,9  $\alpha$  -difluoro-17  $\alpha$  -[(2-furanilcarbonil)oxil]- 11  $\beta$  -hidroxi-16  $\alpha$  -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17  $\beta$  -carbottióico para dar o respectivo composto de fórmula IV.
13. Um método de acordo com a reivindicação 10,11 ou 12, caracterizado por o composto de fórmula IV ser preparado usando o sal S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfónio tetrafluoroborato como reagente de monofluorometilação.
14. Um método de acordo com a reivindicação 10,11 ou 12, caracterizado por o composto de fórmula IV ser preparado usando o sal S-monofluorometil-S-fenil-2,3,4,5-tetrametilfenilsulfónio triflato como reagente de monofluorometilação.
15. Um método de acordo com a reivindicação 10,11 ou 12, caracterizado por o composto de fórmula IV ser preparado usando o sal N-(monofluorometil) trietilamónio triflato como reagente de monofluorometilação.

16. Um método de acordo com a reivindicação 10, 11 ou 12, caracterizado por o composto de fórmula IV ser preparado usando o sal N-(monofluorometil)-N-fenil-dimetilamônio triflato como reagente de monofluorometilação.
17. Um método de acordo com a reivindicação 10, 11 ou 12, caracterizado por o composto de fórmula IV ser preparado usando o sal N-(monofluorometil)-N-fenil-dimetilamônio tetrafluoroborato como reagente de monofluorometilação.
18. Um método de acordo com a reivindicação 10, 11 ou 12, caracterizado por o composto de fórmula IV ser preparado usando o sal P-monofluorometiltrifenilfosfônio tetrafluoroborato como reagente de monofluorometilação.
19. Um método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a preparação do composto farmacêutico ativo compreender o uso de um solvente orgânico.
20. Um método de acordo com a reivindicação 19, caracterizado por o solvente ser selecionado do grupo constituído por acetonitrilo, heptano, hexano, ciclohexano, metil tert-butil éter (MTBE), dimetilformamida (DMF), tolueno, 1,2-diclorometano,  $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluorotolueno, tetrahidrofurano (THF), metil-THF, 1,2-dimetoxietano e misturas dos mesmos.
21. Um método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a preparação do composto farmacêutico ativo compreender o uso de uma base.
22. Um método de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por a base ser uma base fraca.
23. Um método de acordo com a reivindicação 21 ou 22, caracterizado por a base ser um carbonato inorgânico.
24. Um método de acordo com a reivindicação 23, caracterizado por a base ser selecionada do grupo constituído por carbonato de césio, carbonato de sódio, carbonato de potássio ou uma mistura dos mesmos.
25. Um método de acordo com a reivindicação 24, caracterizado por a base ser carbonato de césio.

26. Uso de um reagente de monofluorometilação, como foi definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, caracterizado por ser na preparação de um composto farmacêutico activo esteroidal e/ou um dos seus precursores contendo um grupo de  $\text{CH}_2\text{F}$  por monofluorometilação de um átomo de Enxofre.
27. Uso de acordo com a reivindicação 26, caracterizado por o grupo de  $\text{CH}_2\text{F}$  ser introduzido num grupo tiol ( $\text{S-H}$ ) na preparação de um composto farmacêutico activo.
28. Uso de acordo com a reivindicação 26 ou 27 caracterizado por o composto referido ser um composto de fórmula IV como foi definido na reivindicação 10 ou 11.
29. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 26 a 28, caracterizado por o substrato orgânico que é monofluorometilado compreender um grupo hidroxilo na sua estrutura.

Sete Casas, 22 de Janeiro 2013