

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-074393- -00004-0000

P-4233

Fecha: 2014-10-27 15:30:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 608 MODIFICASOLICIT Folios: 25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 14-074.393

Solicitud de patente a nombre de **mitsui chemicals agro, inc.**

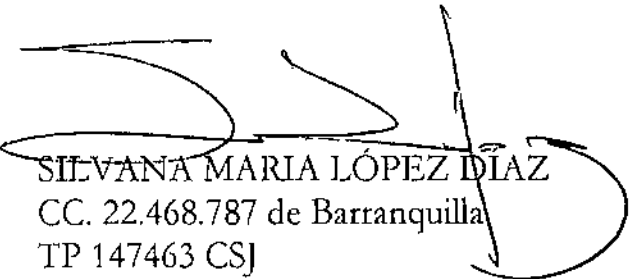
Yo, SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Cra. 11 No. 86-53 Piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **mitsui chemicals agro, inc** domiciliada en Tokio, Japón, solicitante de la patente de la referencia, me permito informar lo siguiente:

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo descriptivo, en donde la única modificación que se realizó, consistió en sustituir el compuesto "*dimetil-2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)*" por "*dimetil-2,2'-azobis(2-metilpropionato)*", en el párrafo [056], línea 12, de la página 10 de dicho capítulo descriptivo.

De esta manera, es evidente que con la anterior modificación no se presenta ampliación de materia, por tanto se solicita a este Despacho tener en cuenta este nuevo capítulo descriptivo, el cual remplace por completo al inicialmente presentado.

Adicionalmente se adjunta el recibo de pago correspondiente a la tasa por modificación voluntaria.

Señor Superintendente,


SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ
CC. 22.468.787 de Barranquilla
TP 147463 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

1/25

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

ANEXOS

- Nuevo capítulo descriptivo.
- Copia de recibo de pago por concepto de modificación voluntaria, por un valor de \$ 128.000

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

MITSUI CHEMICALS AGRO, INC.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro ☐

Pequeña ☐

Mediana ☐

Otra ☐

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro

Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
JAPÓN	5-2, Higashi-shimbashi 1-chome, Minato-ku,	Tokyo 1057117,
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico



Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

C.C. 22.468.787

147463 CSJ

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 11 No. 86-53, Piso 6, Bogotá D.C., Colombia		Bogotá D.C.
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
<u>notificaciones@clarkemodet.com.co</u>	6350824	6181088

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sirvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No. 14-074.393

Aparece _____

Debe ser _____

Modificación:

☐ Presentación Solicitud Divisional.

☐ Modificación al capítulo descriptivo.

☒ Modificación al capítulo Reivindicatorio
Presento junto con este memorial un nuevo capítulo descriptivo

Modificación al resumen.

☐ _____

Modificación a los dibujos.

☐ _____

Modificación al solicitante.

5. Anexos

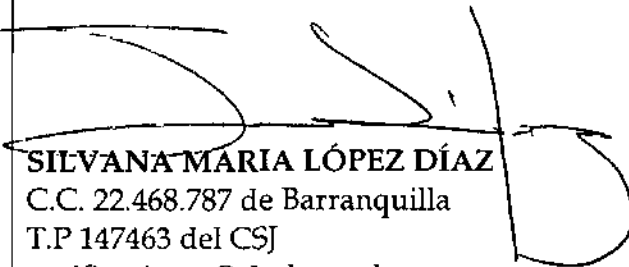
☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación

☐ Poder, si fuere el caso.

☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma


SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ
C.C. 22.468.787 de Barranquilla
T.P 147463 del CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 105752

Bogotá D.C., Octubre 03 de 2014 - 16:20:20

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596597621	03/10/2014	25.534.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	128.000.00	128.000.00
				\$128.000.00

SON: **CIENTO VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-074393- -00004-0000

Fecha: 2014-10-27 15:30:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 608 MODIFICASOLICIT Folios: 25

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 3 de 2014 - 16:20:43

4.

DESCRIPCIÓN

MÉTODO PARA PRODUCIR DERIVADOS DE 4,4-DIFLUORO-3,4-DIHIDROISOQUINOLINA

5

CAMPO TÉCNICO

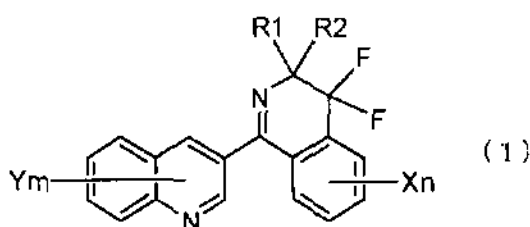
[001] La presente invención se relaciona con un método para producir un derivado de 4,4-difluoro-3,4-dihidroisoquinolina.

10

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

[002] Se han propuesto numerosos compuestos químicos con el fin de controlar enfermedades en cultivos agrícolas y hortícolas. Por ejemplo, el Documento de Patente 1 y el Documento de Patente 2 divulgan compuestos químicos que contienen un derivado de 4,4-difluoro-3,4-dihidroisoquinolina representado por la fórmula general (1):

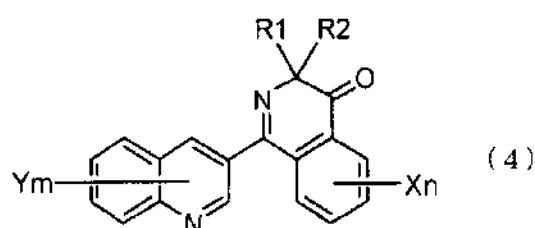
[Fórmula Química 1]



En donde, R1 y R2 independientemente representan un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 6 átomos de carbono o R1 y R2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene 3 a 10 átomos de carbono, X representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi opcionalmente sustituido que tiene 1 a 6 átomos de carbono, n representa un número entero de 0 a 4, Y representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi opcionalmente sustituido que tiene 1 a 6 átomos de carbono, y m representa un número entero de 0 a 6, y estos compuestos químicos son conocidos por ser útiles como microbicidas agrícolas y hortícolas. En consecuencia, es importante un método que sea capaz de proporcionar, a escala industrial, un compuesto representado por la fórmula general (1).

[003] Sin embargo, en los documentos de patentes anteriormente mencionados no se describe un método específico para la preparación del derivado de 4,4-difluoro-3,4-dihidroisoquinolina antes mencionado, representado por la fórmula general (1). Para producir este grupo de compuestos, un método eficiente comprende desoxifluorinar el grupo cetona de un derivado de isoquinolin-4(3H)-ona representado por la fórmula general (4) divulgado en el Documento de Patente 1:

[Fórmula Química 2]



en donde, R1, R2, X, Y, n y m son los mismos que los previamente descritos. Cuando trifluoruro de (dietilamino)azufre, como un reactivo típico de desoxifluorinación (Véase el Documento No Patente 1), se hizo reaccionar con un compuesto representado por la fórmula general (4), como se indica en los ejemplos comparativos que se describen de aquí en adelante, además de que la reacción progresó lentamente, el rendimiento fue bajo, de 28,9%. Además, ya que el trifluoruro de (dietilamino)azufre es altamente reactivo, tiene la desventaja de ser difícil de manejar durante la producción a gran escala.

[004] Con los antecedentes anteriores, se ha generado un vivo deseo de desarrollar un método de producción que permita que los derivados de 4,4-difluoro-3,4-dihidroisoquinolina sean sintetizados fácilmente y que permita su producción a escala industrial.

DOCUMENTOS DE LA TÉCNICA ANTERIOR

Documentos de Patente

[005] Documento de Patente 1: Publicación Internacional No. WO 2005/70917

Documento de Patente 2: Publicación Internacional No. WO 2011/77514

Documentos Distintos a Patente

[006] Documento No Patente 1: Journal of Organic Chemistry, Vol. 40, pags. 574-578 (1975)

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

PROBLEMAS A RESOLVER CON LA INVENCION

[007] Un objeto de la presente invención es proporcionar un método para producir, simple y eficiente, un derivado de 4,4-difluoro-3,4-dihidroisoquinolina.

MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

[008] Como resultado de la realización de extensos estudios para resolver los problemas mencionados anteriormente, se encontró que un derivado de 4,4-difluoro-3,4-dihidroisoquinolina objetivo puede ser producido después de hacer reaccionar un derivado de 3,4-dihidroisoquinolina y un agente de bromación para convertirlos en un derivado de 4,4-dibromo-3,4-dihidroisoquinolina, al hacer reaccionar el

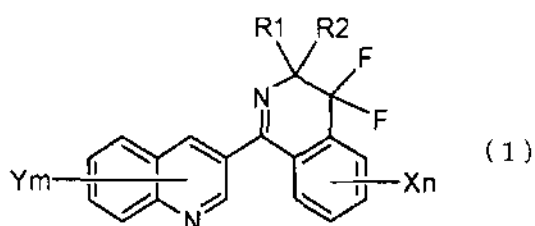
derivado de 4,4-dibromo-3,4-dihidroisoquinolina con fluoruro de hidrógeno. Este método hace que sea posible el suministro de derivados de 4,4-difluoro-3,4-dihidroisoquinolinas tanto fácilmente como de manera eficiente, lo que conduce a la realización de la presente invención.

5

[009] A saber, la presente invención es:

[1] un método para producir un compuesto representado por la fórmula general (1):

[Fórmula Química 3]



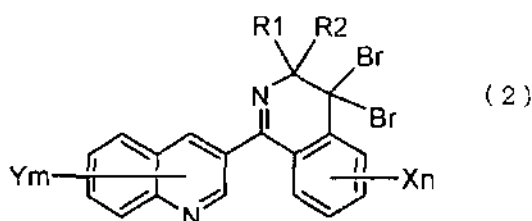
10

en donde, R1 y R2 independientemente representan un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 6 átomos de carbono o R1 y R2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene 3 a 10 átomos de carbono, X representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi opcionalmente sustituido que tiene 1 a 6 átomos de carbono, n representa un número entero de 0 a 4, Y representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi opcionalmente sustituido que tiene 1 a 6 átomos de carbono, y m representa un número entero de 0 a 6, método que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (2):

15

20

[Fórmula Química 4]



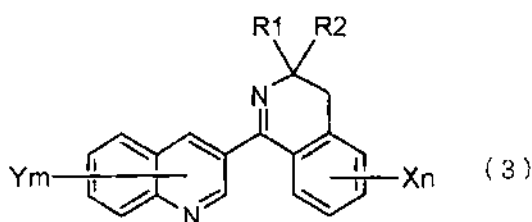
en donde, R1, R2, X, Y, n y m son los mismos que los previamente definidos, con fluoruro de hidrógeno;

25

[2] el método para producir un compuesto representado por la fórmula general (1) se describe en [1], en donde el compuesto representado por la fórmula general (2) se obtiene por reacción de un compuesto representado por la fórmula general (3) :

30

[Fórmula Química 5]



en donde, R1, R2, X, Y, n y m son los mismos que en el previo [1], con un agente de bromación;

[3] el método para producir un compuesto representado por la fórmula general (1) descrito en [1], en donde R1 y R2 independientemente representan un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 6 átomos de carbono, $n = 0$ y $m = 0$; y,

[4] el método para producir un compuesto representado por la fórmula general (1) descrito en [2], en donde R1 y R2 independientemente representan un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 6 átomos de carbono, $n = 0$ y $m = 0$.

EFFECTOS DE LA INVENCION

[010] De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un método para producir una gran cantidad de un derivado de 4,4-difluoro-3,4-dihidroisoquinolina. Además, el método de la presente invención es adecuado para un método de fabricación industrial, ya que el compuesto objetivo puede ser preparado de manera eficiente mediante una simple operación.

FORMAS DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

[011] A continuación se proporciona una explicación detallada de formas de realización para llevar a cabo la presente invención.

[012] Primero se proporciona una explicación de la fórmula general (1).

[013] R1 y R2 en la fórmula general (1) son, independientes y pueden ser iguales o diferentes.

[014] Los sustituyentes del grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en R1 y R2 en la fórmula general (1), se refieren a los átomos de halógeno y grupos alcoxi que tienen 1 a 6 átomos de carbono. El átomo de halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo. El grupo alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono representa un grupo alcoxi lineal o ramificado, tal como un grupo metoxi, grupo etoxi, grupo propoxi, grupo isopropoxi, grupo butiloxi, grupo isobutiloxi, grupo s-butiloxi, grupo t-butiloxi, grupo pentoxi, grupo isopentoxi, grupo 2-metilbutiloxi, grupo neopentoxi, grupo 1-etilpropoxi, grupo hexiloxi, grupo 4-metilpentoxi, grupo 3-metilpentoxi, grupo 2-metilpentoxi, grupo 1-metilpentoxi, grupo 3,3-dimetilbutiloxi, grupo 2,2-dimetilbutiloxi, grupo 1,1-dimetilbutiloxi, grupo 1,2-dimetilbutiloxi, grupo 1,3-dimetilbutiloxi, grupo 2,3-dimetilbutiloxi o grupo 2-etilbutiloxi. Es preferentemente un grupo alcoxi que tiene de

1 a 4 de carbono átomos y más preferentemente un grupo metoxi, grupo etoxi, grupo propoxi o grupo isopropoxi. No hay limitaciones particulares sobre el número de sustituyentes y cada sustituyente puede ser el mismo o diferente.

5 [015] El grupo alquilo en el grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 6 átomos de carbono, en R1 y R2 en la fórmula general (1), representa un grupo alquilo lineal o ramificado, tal como un grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo isobutilo, grupo s-butilo, grupo t-butilo, grupo pentilo, grupo isopentilo, grupo 2-metilbutilo, grupo neopentilo, grupo 1-etilpropilo, grupo hexilo, grupo 10 grupo 4-metilpentilo, grupo 3-metilpentilo, grupo 2-metilpentilo, grupo 1-metilpentilo, grupo 3,3-dimetilbutilo, grupo 2,2-dimetilbutilo, grupo 1,1-dimetilbutilo, grupo 1,2-dimetilbutilo, grupo 1,3-dimetilbutilo, grupo 2,3-dimetilbutil o grupo 2-etilbutilo. Es preferentemente un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono y más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo.

15 [016] Los sustituyentes del grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene 3 a 10 átomos de carbono formados por R1 y R2 junto con el átomo de carbono al que están unidos en la fórmula general (1), tienen el mismo significado que los sustituyentes del grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 6 átomos de carbono en R1 y R2 en la fórmula general (1). No hay limitaciones particulares sobre el número de sustituyentes y cada sustituyente puede ser el mismo o diferente.

20 [017] El grupo cicloalquilo en el grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene 3 a 10 átomos de carbono formados por R1 y R2 junto con el átomo de carbono al que están unidos en la fórmula general (1), se refiere a un grupo cicloalquilo monocíclico o policíclico que tiene 3 a 10 átomos de carbono, tales como un grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo cicloheptilo o grupo norbornilo. Es preferentemente 25 un grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo o grupo cicloheptilo, y más preferentemente un grupo ciclopentilo.

[018] El átomo de halógeno, en X en la fórmula general (1), se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

30 [019] El grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 6 átomos de carbono, en X en la fórmula general (1), tiene el mismo significado que el grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 6 átomos de carbono, en R1 y R2 en la fórmula general (1).

[020] Los sustituyentes del grupo alcoxi opcionalmente sustituido que tiene 1 a 6 átomos de carbono, en X en la fórmula general (1), se refieren a un átomo de halógeno, que es, flúor, cloro, bromo o yodo. No hay limitaciones particulares sobre el número de 35 sustituyentes y cada sustituyente puede ser el mismo o diferente.

[021] El grupo alcoxi del grupo alcoxi opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en X en la fórmula general (1), se refiere a un grupo alcoxi lineal o ramificado, tal como un grupo metoxi, grupo etoxi, grupo propoxi, grupo isopropoxi, grupo butiloxi, grupo isobutiloxi, grupo s-butiloxi, grupo t-butiloxi, grupo pentoxi, grupo 40 isopentoxi, grupo 2-metilbutiloxi, grupo neopentoxi, grupo 1-etilpropoxi, grupo hexiloxi, grupo 4-metilpentoxi, grupo 3-metilpentoxi, grupo 2-metilpentoxi, grupo 1-metilpentoxi, grupo 3,3-dimetilbutiloxi, grupo 2,2-dimetilbutiloxi, grupo 1,1-dimetilbutiloxi, grupo

1,2-dimetilbutiloxi, grupo 1,3-dimetilbutiloxi, grupo 2,3-dimetilbutiloxi o grupo 2-etilbutiloxi. Es preferentemente un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono y más preferentemente un grupo metoxi, grupo ctoxi, grupo propoxi o isopropoxi.

[022] n en la fórmula general (1) es un número entero de 0 a 4.

5 [023] X puede ser el mismo o diferente cuando n en la fórmula general (1) es 2 o más.

[024] El átomo de halógeno, en Y en la fórmula general (1), tiene el mismo significado que átomo de halógeno, en X en la fórmula general (1).

[025] El grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 6 átomos de carbono, en Y en la fórmula general (1), tiene el mismo significado que el grupo alquilo opcionalmente
10 sustituido que tiene 1 a 6 átomos de carbono, en X en la fórmula general (1).

[026] El grupo alcoxi opcionalmente sustituido que tiene 1 a 6 átomos de carbono, en Y en la fórmula general (1), tiene el mismo significado que el grupo alcoxi opcionalmente sustituido que tiene 1 a 6 átomos de carbono, en X en la fórmula general (1).

[027] m en la fórmula general (1) es un número entero de 0 a 6.

15 [028] Y pueden ser el mismo o diferente, cuando m en la fórmula general (1) es 2 o más.

[029] R1, R2, X, Y, n y m en la fórmula general (2) tienen los mismos significados que en la fórmula general (1).

[030] A continuación se proporciona una explicación de un método para la conversión de un compuesto representado por la fórmula general (2) a un compuesto representado por
20 la fórmula general (1).

[031] El fluoruro de hidrógeno utilizado en la reacción puede ser fluoruro de hidrógeno solo o un reactivo que se estabiliza por su unión a hidrogeno, tal como trifluorhidrato de trietilamina, fluorhidrato de piridina o fluorhidrato de 1,3-dimetil-2-imidazolidinona. No hay limitaciones particulares sobre la forma del reactivo a condición de que el reactivo
25 contenga fluoruro de hidrógeno y que permita que se desarrolle la reacción objetivo.

[032] Aunque no existen limitaciones particulares sobre la cantidad de fluoruro de hidrógeno que se usa, a condición de que sea más de 2 equivalentes en base al compuesto representado por la fórmula general (2), desde el punto de vista de la economía es preferentemente 2 equivalentes a 20 equivalentes.

30 [033] Durante la reacción se puede utilizar un solvente. Aunque no hay limitaciones particulares sobre el solvente a condición de que permita que se desarrolle la reacción, ejemplos de solventes que se pueden usar incluyen solventes a base de benceno, tales como tolueno, xileno, benceno, clorobenceno o diclorobenceno; solventes a base de nitrilo, tal como acetonitrilo; solventes a base de éster, tales como acetato de etilo, acetato de
35 isopropilo o acetato de butilo; solventes a base de amida, tales como N-metilpirrolidona, N, N-dimetilformamida o N, N-dimetilacetamida; solventes a base de urea, tal como 1,3-dimetil-2-imidazolidinona; solventes básicos tales como piridina, colidina, trietilamina o tributilamina; solventes a base de éter, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico o éter metil-t-butílico; solventes a base de cloro, tales como diclorometano,
40 dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono; y solventes a base de hidrocarburos tales como hexano, heptano, ciclohexano o metilciclohexano. Además, estos solventes se pueden usar solos o se pueden mezclar dos o más tipos en una proporción arbitraria.

[034] Aunque no hay limitaciones particulares sobre la cantidad de solvente utilizado a condición de que permita que se desarrolle la reacción, desde el punto de vista de la economía es preferentemente de 2 veces a 30 veces el peso del compuesto representado por la fórmula general (2).

5 [035] Aunque no hay limitaciones particulares sobre la temperatura de reacción a condición de que permita que se desarrolle la reacción, ésta es mayor a 30°C y menor a 120°C, o el punto de ebullición del solvente. La temperatura de reacción puede ser apropiadamente fijada de acuerdo con los estados de reacción.

10 [036] El método para el post-tratamiento de la reacción puede consistir en la mezcla de la mezcla de reacción con una solución alcalina acuosa obtenida mediante la disolución de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio, seguida de un procedimiento de separación de líquidos. En este punto, se puede añadir, según sea necesario, un solvente que sea incompatible con agua, ejemplos de los cuales incluyen solventes a base de benceno, tal
15 como tolueno, xileno, benceno, clorobenceno o diclorobenceno; solventes a base de éster tal como acetato de etilo, acetato de isopropilo o acetato de butilo; solventes a base de éter, tal como éter dietílico, éter diisopropílico o éter metil-t-butílico; solventes a base de cloro, tal como diclorometano, dicloroetano o cloroformo, y solventes a base de hidrocarburo, tal como hexano, heptano, ciclohexano o metilciclohexano. Además, estos solventes se pueden
20 usar solos o se pueden mezclar dos o más tipos en una proporción arbitraria. No hay limitaciones particulares sobre el número de procedimientos de separación de líquidos, y la separación de líquidos se puede llevar a cabo de acuerdo a los objetivos de pureza y rendimiento.

[037] Aunque la humedad en la mezcla de reacción resultante, anteriormente
25 mencionada, que contiene el compuesto (1) puede ser eliminada con un desecante, tal como sulfato de sodio o sulfato de magnesio, esta operación no es esencial.

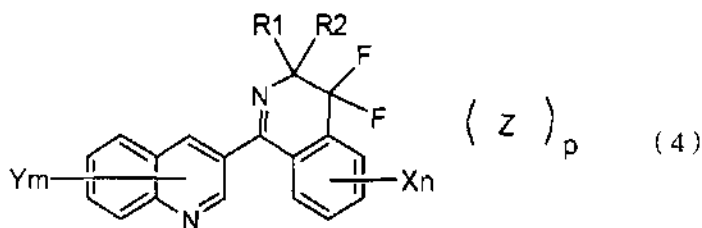
[038] La anteriormente mencionada mezcla de reacción resultante que contiene el compuesto (1) puede ser sometida a destilación a presión reducida para eliminar el solvente, a condición de que el compuesto no se descomponga.

30 [039] La mezcla de reacción que contiene el compuesto (1) obtenida después de separar por destilación el solvente puede ser purificada por lavado, reprecipitación o recristalización con un solvente adecuado. Ejemplos de solventes utilizados incluyen agua, solventes a base de alcohol, tales como metanol, etanol o alcohol isopropílico; solventes a base de benceno tal como tolueno, xileno, benceno, clorobenceno o diclorobenceno;
35 solventes a base de éster, tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo o acetato de butilo; solventes a base de éter, tales como éter dietílico, éter diisopropílico o éter metil-t-butílico, y solventes a base de hidrocarburos, tales como hexano, heptano, ciclohexano o metilciclohexano. En este punto, estos solventes se pueden usar solos o se pueden mezclar dos o más tipos en una proporción arbitraria. Además, la mezcla de
40 reacción también se puede purificar por cromatografía en columna. La purificación es apropiadamente establecida de acuerdo con el objetivo de pureza.

[040] Por otra parte, la mezcla de reacción que contiene el compuesto (1) también puede

ser aislada como una sal de un compuesto representado por la fórmula general (1), tal como un compuesto representado por la fórmula general (4):

[Fórmula Química 6]



en donde, R1, R2, X, Y, n y m son los mismos que en fórmula general (1), Z representa un ácido, y p es de 0,5 a 2.

[041] El ácido, en Z en la fórmula general (4), se refiere a un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, o un ácido orgánico, tal como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido oxálico o ácido succínico.

[042] El valor de p en la fórmula general (4) es de 0,5 a 2.

[043] Un compuesto representado por la fórmula general (4) se puede preparar mediante la adición de un solvente apropiado a la mezcla que contiene un compuesto representado por la fórmula general (1), seguida de la adición de un ácido.

[044] Los ejemplos de los solventes añadidos en la preparación de un compuesto representado por la fórmula general (4) incluyen agua, solventes a base de alcohol, tales como metanol, etanol o alcohol isopropílico, solventes a base de benceno, tales como tolueno, xileno, benceno, clorobenceno o diclorobenceno, solventes a base de éter, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico o éter metil-t-butilico; solventes a base de éster, tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo o acetato de butilo; y solventes a base de hidrocarburos, tales como hexano, heptano, ciclohexano o metilciclohexano. Además, no hay limitaciones particulares sobre la forma en que se utilizan los solventes, y un tipo de solvente se pueden utilizar solo o se pueden mezclar dos o más tipos en una proporción arbitraria.

[045] Aunque no hay limitaciones particulares sobre la cantidad de ácido utilizado en la preparación de un compuesto representado por la fórmula general (4), a condición de que la cantidad sea más de 1 equivalente, desde el punto de vista de la economía la cantidad utilizada es de 1 equivalente a 15 equivalentes.

[046] El valor de p de la sal resultante es 1 o 2 en el caso de una monoácida, y el valor de p de la sal resultante es 0,5 o 1 en el caso de una biácida. No hay limitaciones particulares sobre la forma de la sal y puede ser una sal sola o una mezcla de una sal monoácida con una sal de biácida.

[047] Un compuesto representado por la fórmula general (4) puede ser lavado, reprecipitado o recristalizado con un solvente apropiado. Ejemplos de solventes utilizados incluyen agua, solventes a base de alcohol, tales como metanol, etanol o alcohol isopropílico; solventes a base de benceno, tales como tolueno, xileno, benceno, clorobenceno o diclorobenceno; solventes a base de éter, tales como tetrahidrofurano, éter

12

dietílico, éter diisopropílico o éter metil-t-butilico; solventes a base de éster, tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo o acetato de butilo; y solventes a base de hidrocarburos tales como hexano, heptano, ciclohexano o metilciclohexano. En este punto, no hay limitaciones particulares sobre estos solventes, a condición de que se pueda llevar a cabo el procedimiento objetivo, y puede ser un tipo de solvente solo o un solvente mixto compuesto de dos o más tipos de solventes.

[048] Un compuesto representado por la fórmula general (4) puede ser convertido en un compuesto representado por la fórmula general (1) por una sustancia básica. La sustancia básica se refiere a una sustancia tal como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio, y estos pueden ser utilizados mientras que se disuelve en agua. Además, la extracción se puede llevar a cabo, según sea necesario, con un solvente que sea incompatible con agua, ejemplos de los cuales incluyen solventes a base de benceno, tales como tolueno, xileno, benceno, clorobenceno o diclorobenceno; solventes a base de éster tales como acetato de etilo o acetato de butilo; solventes a base de éter, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico o éter metil-t-butilico; solventes a base de cloro, tales como diclorometano, dicloroetano o cloroformo, y solventes a base de hidrocarburos tales como hexano, heptano, ciclohexano o metilciclohexano. No hay limitaciones particulares sobre el número de procedimientos de separación de líquidos, y el número de los mismos se establecen según sea apropiado. El compuesto resultante representado por la fórmula general (1) puede ser purificado por lavado, reprecipitación, recristalización o cromatografía en columna y similares, usando el mismo procedimiento que en el método de post-tratamiento antes mencionado de la reacción. El método de purificación es apropiadamente establecido de acuerdo con el objetivo de pureza.

[049] A continuación se proporciona una explicación de un método para obtener un compuesto representado por la fórmula general (2).

[050] R1, R2, X, Y, n y m en la fórmula general (3) tienen los mismos significados que en la fórmula general (1).

[051] Ejemplos de agentes de bromación incluyen 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína y N-bromosuccinimida.

[052] Un compuesto representado por la fórmula general (3) puede ser preparado con referencia al Documento de Patente 1.

[053] Cuando se convierte un compuesto representado por la fórmula general (3) en un compuesto representado por la fórmula general (2) con un agente de bromación, se necesita un iniciador radicalario como un perácido o compuesto azo o irradiación de luz.

[054] Aunque no hay limitaciones particulares sobre el iniciador radicalario a condición de que permita que se desarrolle la brominación objetivo, se prefiere un iniciador radicalario que tenga una vida media de 10 horas a una temperatura menor a 90°C.

[055] [Ejemplos de los perácidos como iniciadores radicalarios incluyen peróxido de diisobutirilo, peroxineodecanoato de cumilo, di-n-propil peroxidicarbonato, diisopropilperoxidicarbonato, di-sec-peroxidicarbonato, 1,1,3,3-tetrametilbutil peroxineodecanoato, di(4-t-butilciclohexil)peroxidicarbonato,

- di(2-etilhexil)peroxidicarbonato, t-hexil peroxineodecanoato, t-butil peroxineodecanoato, t-butil peroxineoheptanoato, t-hexilperoxipivalato, t-butilperoxipivalato, peróxido de di(3,5,5,-trimetilhexanoilo), peróxido de dilaurilo, 1,1,3,3-tetrametilbutil peroxi-2-etilhexanoato, peróxido de ácido succínico,
- 5 2,5-dimetil-2,5-di(2-etilhexanoilperoxi)hexano, t-hexil peroxi-2-etilhexanoato, peróxido de di(4-metilbenzoilo), t-butil peroxi-2-etilhexanoato, mezclas de peróxido de di(3-metilbenzoilo), peróxido de benzoil(3-metilbenzoilo) y peróxido de dibenzoilo, peróxido de dibenzoilo, 1,1-di(t-butilperoxi)-2-metilciclohexano y 1,1-di(t-hexilperoxi)-3,3,5-trimetilciclohexano.
- 10 [056] Los ejemplos de los compuesto azo como iniciadores radicalarios incluyen 2,2'-azobis(isobutironitrilo), 2,2'-azobis(4-metoxi-2,4-dimetilvalcronitrilo), 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo), dimetil-2,2'-azobis(2-metilpropionato), 2,2'-azobis(2-metilbutironitrilo) y 1,1'-azobis(ciclohexano-1-carbonitrilo).
- [057] No hay limitaciones particulares sobre la cantidad de iniciador radicalario utilizado,
- 15 a condición de que permita que se desarrolle la reacción objetivo. Desde el punto de vista de la economía, la cantidad utilizada es preferentemente 0,001 equivalentes a 0,30 equivalentes.
- [058] No existen limitaciones particulares sobre la cantidad de agente de bromación utilizado, a condición de que permita que se desarrolle la reacción objetivo, y es más de 2
- 20 equivalentes como átomos de bromo. Desde el punto de vista de la economía, la cantidad utilizada es preferentemente de 2 equivalentes a 4 equivalentes como átomos de bromo.
- [059] Cuando se lleva a cabo la reacción se puede utilizar un solvente. Los ejemplos de los solventes incluyen solventes de benceno a base de cloro, tales como clorobenceno o diclorobenceno, solventes a base de halógeno, tales como tetracloruro de carbono, solventes
- 25 a base de hidrocarburos, tales como hexano, heptano, ciclohexano o metilciclohexano, y solventes a base de éster, tales como acetato de etilo, isopropilo de etilo o acetato de butilo.
- [060] Aunque no hay limitaciones particulares sobre la cantidad de solvente utilizado en la reacción, a condición de que permita que se desarrolle la reacción, es preferentemente 3 veces el peso a 30 veces el peso del compuesto representado por la fórmula general (3).
- 30 [061] La temperatura de reacción se puede establecer de acuerdo con el tipo o de iniciador radicalario, y es mayor a 30°C y menor a 150°C o el punto de ebullición del solvente.
- [062] Con respecto al método de post-tratamiento de la reacción, los subproductos pueden ser eliminados llevando a cabo un procedimiento de filtración en el caso de que los
- 35 subproductos formados a partir del agente de bromación, tal como 5,5-dimetilhidantoína en el caso de 1,3-dibromo- 5,5-dimetilhidantoína, hayan precipitado.
- [063] La mezcla de reacción de un compuesto representado por la fórmula general (2) puede ser lavada, reprecipitada o recrystalizada con un solvente apropiado. En este punto, los ejemplos de los solventes utilizados incluyen solventes a base de benceno, tales como
- 40 tolueno, xileno, benceno, clorobenceno o diclorobenceno; solventes a base de éster, tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo o acetato de butilo; solventes a base de éter, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico o éter metil-t-butílico;

solventes a base de cloro, tales como diclorometano, dicloroetano o cloroformo; y solventes a base de hidrocarburos, tales como hexano, heptano, ciclohexano o metilciclohexano. Además, estos solventes se pueden utilizar solos o como una mezcla de dos o más tipos en una proporción arbitraria. Además, la mezcla de reacción también se puede purificar por cromatografía en columna. La purificación se lleva a cabo apropiadamente de acuerdo con el objetivo de pureza.

[064] Un compuesto representado por la fórmula general (2) obtenido mediante la reacción de un compuesto representado por la fórmula general (3) con un agente de bromación, puede ser convertido en un compuesto representado por la fórmula general (1) haciéndolo reaccionar con fluoruro de hidrógeno.

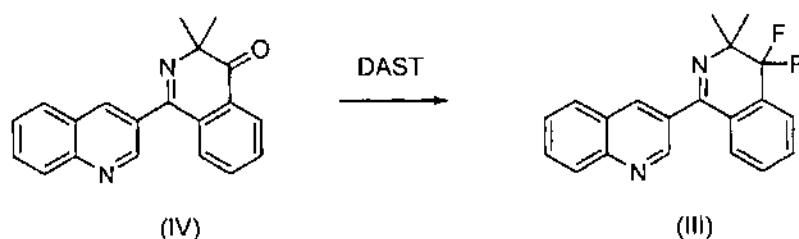
[065] Como resultado, se puede producir eficientemente un derivado de 4,4-difluoro-3,4-dihidroisoquinolina.

EJEMPLOS

[066] Aunque a continuación se ofrece una descripción más detallada de la presente invención indicando ejemplos de la misma, la presente invención no está limitada a estos ejemplos. 3-(3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)quinolina se denomina como el Compuesto (I), 3-(4,4-dibromo-3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il) quinolina se denomina como el Compuesto (II), 3-(4,4-difluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)quinolina se denomina como el Compuesto (III), 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina se denomina como DBH, y la cromatografía líquida de alta resolución se denomina como HPLC.

[067] [Ejemplo Comparativo 1] Síntesis del Compuesto (III)

Utilizando como Sustrato 3,3-dimetil-1-(quinolina-3-il)isoquinolin-4(3H)-ona (denominada como el Compuesto (IV))
[Fórmula Química 7]



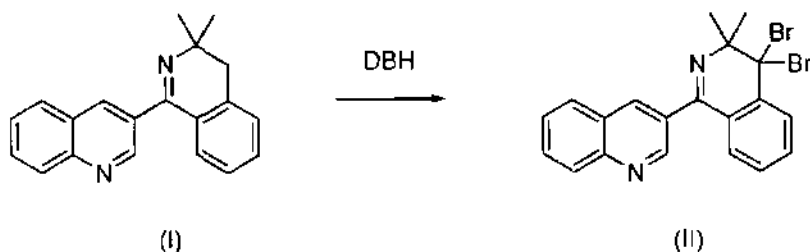
[068] Se añadió 20 mL de trifluoruro de (dietilamino)azufre a una mezcla de 4,57 g de Compuesto (IV) y 5 mL de cloruro de metileno a lo que le siguió reflujo térmico durante 13 horas. Después de enfriar al aire, la mezcla de reacción se trató con bicarbonato de sodio acuoso saturado enfriado con hielo, a lo que le siguió extracción con cloruro de metileno. La capa de cloruro de metileno resultante se lavó con solución de salmuera saturada y se secó con sulfato de magnesio seguida por destilación a presión reducida para eliminar el solvente y purificación del residuo resultante mediante cromatografía para

obtener la sustancia objetivo (1,42 g, rendimiento: 28,9%). La materia prima (2,89 g, tasa de recuperación: 63,2%) se recuperó de forma simultánea.

[069] [Ejemplo 1] Síntesis del Compuesto (II) mediante DBH

5

[Fórmula Química 8]



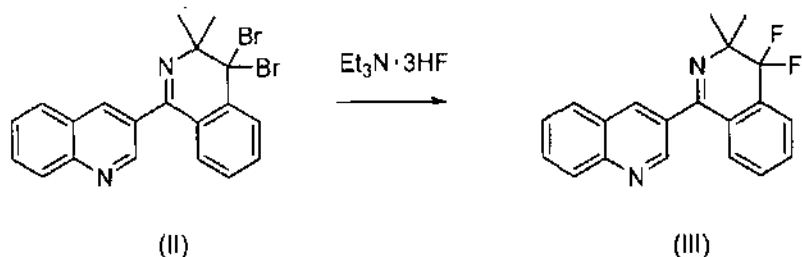
[070] Se disolvió 4,8 g del Compuesto (I) en 48 ml de clorobenceno a lo que siguió un aumento en la temperatura hasta 93°C. Se añadió 2,64 g de DBH y 0,42 g de 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (AIBN) y se agitó durante 5 minutos seguido de una nueva adicción de 2,64 g de DBH y 0,42 g de AIBN y agitación durante 2 horas. Después de enfriar a 15°C, la mezcla se agitó durante 1 hora y después se filtró. Después de la destilación del filtrado a presión reducida para eliminar el solvente, se añadió al residuo 5 ml de una mezcla de acetato de etilo y hexano (acetato de etilo: hexano = 4:1), seguido de agitación a 15°C, adicionalmente se añadió 15 ml de hexano y se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Luego, el precipitado se separó por filtración para obtener 6,68 g del Compuesto (II) como un sólido amarillo pálido. La pureza fue de 94,9%.

[071] Datos del Material del Compuesto (II):

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9,13 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,38 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,21 (2H, t, J = 8,1 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,82-7,78 (1H, m), 7,62 (2H, td, J = 7,7, 4,1 Hz), 7,45-7,41 (1H, m), 7,24 (1H, d, J = 7,3 Hz), 1,79 (6H, s ancho).

[072] [Ejemplo 2] Síntesis del Compuesto (III) Utilizando Trifluorhidrato de Trietilamina

[Fórmula Química 9]



[073] Se añadió 5,0 g del Compuesto (II), obtenido en el Ejemplo 1, y 5,73 g de trifluorhidrato de trietilamina a 30 ml de xileno y se dejó reaccionar durante 4 horas a 90°C. A continuación, se vertió 50 g de una solución acuosa de hidróxido de potasio al 18% mientras se enfriaba con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente. Después

16

de la separación de los líquidos de la mezcla de reacción resultante, la capa orgánica se concentró a presión reducida. Se añadió 13 ml de metanol al residuo, y la solución resultante se añadió gota a gota en una solución de metanol acuoso al 50%. Se añadió adicionalmente 26 ml de agua seguido de agitación. El precipitado resultante se separó por
5 filtración para obtener 3,33 g del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. El rendimiento fue de 88%, lo que demuestra el presente método es muy superior al método del Ejemplo Comparativo 1. Además, los datos de ¹H-NMR del compuesto resultante coincidieron con los descritos en el Documento de Patente 1.

10 [074] [Ejemplo 3] Síntesis del Compuesto (III) Utilizando Trifluorhidrato de Trietilamina

Se añadió 1,47 g de trifluorhidrato de trietilamina a 7,5 ml de acetonitrilo seguido de la adición de 1,21 g del Compuesto (II) y se dejó reaccionar durante 4 horas a 90°C. En
15 este punto, la medición de la mezcla de reacción mediante HPLC indicó que el Compuesto (III) se había formado con un rendimiento de reacción del 90%. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa de hidróxido de potasio. A continuación, la solución resultante se extrajo con acetato de etilo seguido de secado con sulfato de magnesio. Después de retirar el sulfato de magnesio, se añadió al
20 residuo una solución acuosa de metanol seguido de agitación y filtración del precipitado para obtener 0,67 g del Compuesto (III) como un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 80%.

25 [075] [Ejemplo 4] Síntesis del Compuesto (III) Utilizando Trifluorhidrato de Trietilamina

Se añadió 0,85 g de trifluorhidrato de trietilamina a 4 ml de tolueno, seguido de la adición de 0,70 g de Compuesto (II) y se dejó reaccionar durante 4 horas a 90°C. En este punto, la medición de la mezcla de reacción mediante HPLC indicó que el Compuesto (III)
30 se había formado con un rendimiento de reacción de 96%. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, se añadió la mezcla de reacción a una solución acuosa de hidróxido de potasio al 5%. Después de la separación de los líquidos, el solvente se separó por destilación a presión reducida. Una solución acuosa de metanol se añadió al residuo resultante y el precipitado se separó por filtración para obtener 0,43 g del Compuesto (III)
35 como un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 84%.

[076] [Ejemplo 5] Síntesis del Compuesto (III) Utilizando Trifluorhidrato de Trietilamina

40 Se añadió 0,80 g de trifluorhidrato de trietilamina y 1,0 g del Compuesto (II) a 6 ml de heptano y se dejó reaccionar durante 4 horas a 90°C. La medición de la mezcla de reacción resultante mediante HPLC indicó que el Compuesto (III) se había formado con un

rendimiento de reacción de 93%.

[077] [Ejemplo 6] Síntesis del Compuesto (III) Utilizando Trifluorhidrato de Trietilamina

5

La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 5 con la excepción de que se utilizó acetato de butilo en lugar de heptano. La medición de la mezcla de reacción resultante mediante HPLC indicó que el Compuesto (III) se había formado con un rendimiento de reacción del 78%.

10

[078] [Ejemplo 7] Síntesis del Compuesto (III) Utilizando Trifluorhidrato de Trietilamina

Se añadió 0,88 g de trifluorhidrato de trietilamina a 4 ml de trietilamina, seguido de la adición de 0,72 g del Compuesto (II) y se dejó reaccionar durante 4 horas a 90°C. La medición de esta mezcla de reacción mediante HPLC indicó que el Compuesto (III) se había formado con un rendimiento de reacción de 82%.

15

[079] [Ejemplo 8] Síntesis del Compuesto (III) Utilizando Fluorhidrato de Piridina al 70%

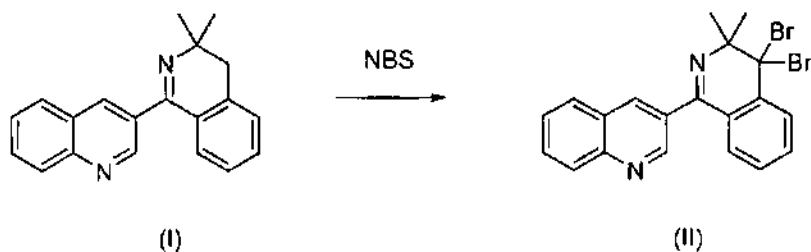
20

Se añadió 0,43 g de fluorhidrato de piridina al 70% y 263 mg de piridina a 6 ml de tolueno, seguido de la carga de 1,01 g del Compuesto (II). A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 85°C. El análisis de la mezcla de reacción resultante mediante HPLC indicó que el Compuesto (III) se había formado con un rendimiento de reacción de 87%.

25

[080] [Ejemplo 9] Síntesis del Compuesto (II) mediante N-bromosuccinimida

[Fórmula Química 10]

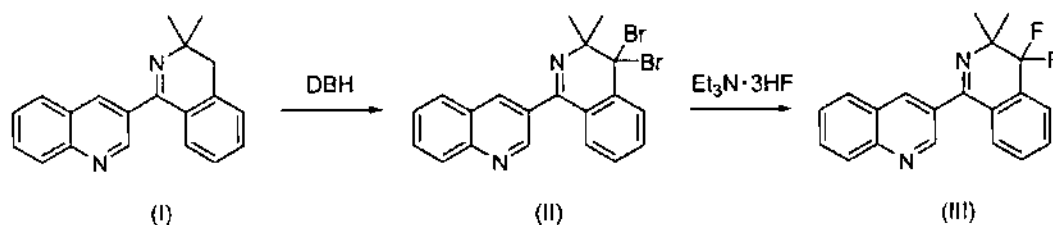


[081] 10 ml de clorobenceno añadidos a 1 g del Compuesto (I) se calentaron a 93°C. A continuación, se añadió 1,40 g de N-bromosuccinimida y 29 mg de AIBN y se dejó reaccionar durante 2 horas a la misma temperatura. la medición de la mezcla de reacción mediante HPLC indicó que el Compuesto (II) se había formado con un rendimiento de reacción de 90%.

35

[082] [Ejemplo 10] Síntesis del Compuesto (III) a partir del Compuesto (I)

[Fórmula Química 11]



5

[083] Se añadió 26,0 g de DBH y 650,2 mg de peroxidicarbonato de di(4-terc-butilciclohexilo) (pureza: 93%) a 483,87 g de una solución de clorobenceno que contiene 21,73 g del Compuesto (I), seguido de calentamiento a 65°C. Después de agitar durante 2,5 horas a 65°C, la mezcla de reacción se enfrió a 45°C y una porción de la clorobenceno fue eliminada por destilación a presión reducida. Se filtró 213,7 g de la mezcla de reacción resultante para obtener 223,4 g de filtrado. El clorobenceno se volvió a eliminar por destilación a presión reducida para obtener 82,91 g de una solución de clorobenceno del Compuesto (II) (37,97% en peso, rendimiento: 93,4%).

10

[084] Se añadió 5,10 g de trifluorhidrato de trietilamina a 82,77 g de la solución de clorobenceno del Compuesto (II), obtenido mediante la reacción anteriormente mencionada, a lo que siguió el calentamiento a 85°C y agitación durante 6 horas. Después de enfriar a 60°C, se añadió 170,0 g de solución acuosa de hidróxido de potasio al 20% seguido de enfriamiento a temperatura ambiente y agitación durante 15 minutos. A continuación, se llevó a cabo un procedimiento de separación líquido para obtener 90,05 g de una capa orgánica. Como resultado del análisis de la capa orgánica mediante HPLC, se confirmó que se había formado el Compuesto (III) con un rendimiento de 93,4%. El líquido de reacción fue concentrado a presión reducida para obtener 35,21 g de una solución de color negro. Se añadió 189,11 g de etanol y 12,94 g de ácido clorhídrico concentrado a la solución resultante, seguido de calentamiento a 75°C y agitación durante 30 minutos. A continuación, la solución se enfrió a 2°C y se agitó durante 3 horas, a lo que siguió la filtración para separar el precipitado. Los 21,85 g de sólido de color amarillo pálido resultante fueron un clorhidrato del compuesto (III). Pureza P: 97,4%, Rendimiento: 84%.

20

25

[085] Datos del Material del Clorhidrato del Compuesto (III):

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 9,32 (1H, d, J = 1,8 Hz), 9,04 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,31 (2H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 8,06 (1H, dt, J = 10,7, 3,9 Hz), 7,93 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,88-7,82 (2H, m), 7,75 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,57 (1H, d, J = 7,6 Hz), 1,40 (6H, s).

Punto de fusión: 188°C a 191°C

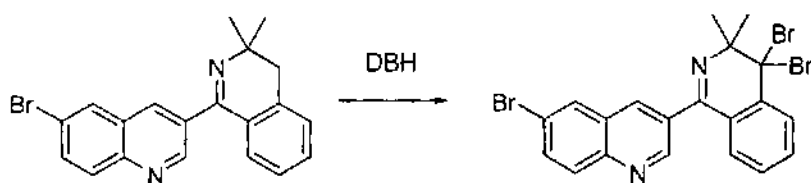
35

Análisis elemental: C:66,8%, H:5,0%, N:7,8%, Cl:10%, F:11%

[086] Se añadió 105,0 g de éter metil t-butilico a 28,00 g de una solución de hidróxido de sodio acuoso al 10%, seguido de la adición de 21,00 g del antes mencionado clorhidrato

del compuesto (III) mientras se agita. Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, se separaron los líquidos y la capa orgánica resultante se lavó con 40 g de agua. Se añadió 27,00 g de etanol a la capa orgánica resultante seguida de calentamiento a 59°C y separación por destilación el éter metil t-butilico. Después de enfriar la solución a 10°C, se añadió 84,0 g de agua seguido de agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró y se secó para obtener 18,79 g del Compuesto (III) como un sólido amarillo pálido (pureza: 98,1%).

[087] [Ejemplo 11] Síntesis del 6-bromo-3-(4,4-dibromo-3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)quinolina
[Fórmula Química 12]



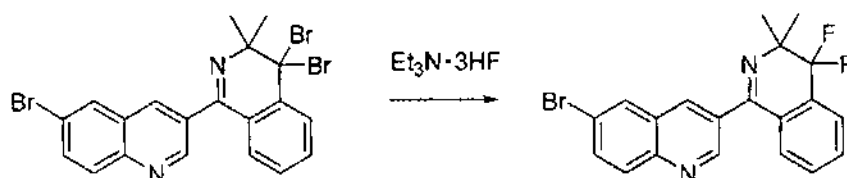
[088] Se disolvió 36,98 g de 6-bromo-3-(3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)quinolina en 740 ml de clorobenceno, a lo que siguió la adición de 34,74 g de DBH y 4,33 g de di(4-terc-butilciclohexil)peroxidicarbonato (pureza: 93%) y el calentamiento a 80°C. Después de agitar durante 4 horas a 80°C, el líquido de reacción se enfrió a 18°C y después se filtró. Después de la destilación del filtrado a presión reducida para eliminar el solvente, se añadió 168 g de cloroformo al residuo, seguido por calentamiento a 60°C y agitación durante 10 minutos a la misma temperatura. Después de enfriar a 20°C, la mezcla de reacción se dejó reposar sin agitación durante 2 horas a la misma temperatura. El precipitado fue separado por filtración para obtener 36,03 g del compuesto del título como un sólido. Rendimiento: 68%.

[089] Datos del Material del Compuesto del Título:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9,13 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,22 (1H, dd, J = 7,8, 1,1 Hz), 8,05 (2H, dd, J = 3,1, 1,5 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 9,2, 2,1 Hz), 7,64 (1H, td, J = 7,6, 1,2 Hz), 7,43 (1H, td, J = 7,6, 1,2 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 7,6, 0,9 Hz), 1,65 (6H, s ancho).

[090] [Ejemplo 12] Síntesis de 6-bromo-3-(4,4-difluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)quinolina

[Fórmula Química 13]



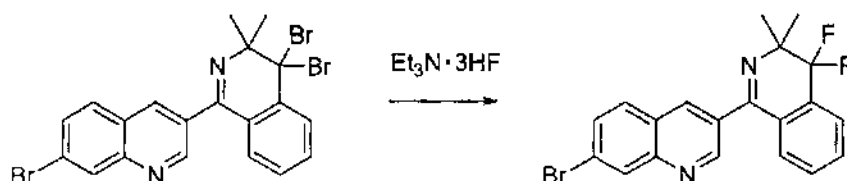
[091] Se disolvió 35,93 g de 6-bromo-3-(4,4-dibromo-3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)quinolina en 216 ml de tolueno, a lo que siguió la adición de 36,54 g de trifluorhidrato de trietilamina, calentamiento a 85°C y agitación durante 4 horas a la misma temperatura. Después de enfriar a 30°C, se añadió 248,0 g de solución acuosa de hidróxido de potasio al 20% seguida de agitación durante 30 minutos. Una capa orgánica obtenida mediante la realización de un procedimiento de separación de líquidos, se lavó con agua y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio. Después de filtrar el sulfato d sodio, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 27,10 g de un aceite color café. Se añadió 62,90 g de etanol al aceite café resultante seguido de calentamiento a 70°C y agitación durante 10 minutos. Después de enfriar la solución a 2°C y agitar durante 2 horas, el precipitado se separó por filtración. Los 22,31 g del sólido blanco resultante eran el compuesto del título. Rendimiento: 81%.

[092] Datos del Material del Compuesto del Título:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9,15 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,05-8,04 (2H, m), 7,88 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 9,2, 2,1 Hz), 7,67 (1H, td, J = 7,5, 1,0 Hz), 7,55 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 7,8, 0,8 Hz), 1,46 (6H, s).

[093] [Ejemplo 13] Síntesis de 7-bromo-3-(4,4-difluoro)-3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)quinolina

[Fórmula Química 14]



[094] 55,7 mg de 7-bromo-3-(4,4-dibromo-3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)quinolina, preparada de la misma manera que en el Ejemplo 11 con la excepción de que se utilizó 7-bromo-3-(3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)quinolina en lugar de 6-bromo-3-(3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)quinolina, fueron disueltos en 0,33 ml de tolueno, a lo que siguió la adición de 60 mg de trifluorhidrato de trietilamina. La mezcla de reacción se calentó a 95°C y se agitó durante 4 horas a la misma temperatura. Después de enfriar a 25°C, se añadió 6,0 g de solución acuosa de hidróxido de potasio al 10% seguida de agitación durante 1 hora. Después de la adición de 6 ml de

21

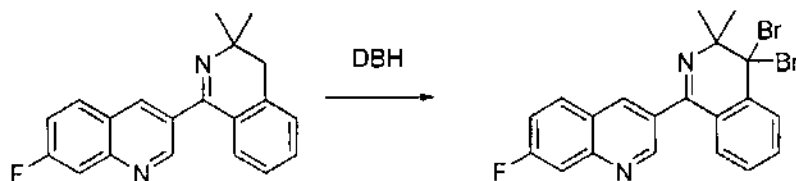
tolueno, se separaron los líquidos y la capa orgánica resultante se lavó con 6 g de agua, seguido por el secado de la capa orgánica con sulfato de sodio. Después de filtrar el sulfato de sodio, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Los 26,4 mg del sólido blanco resultante eran el compuesto del título. Rendimiento: 62%.

[095] Datos del Material del Compuesto del Título:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9,14 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,38-8,36 (2H, m), 7,88 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,76 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,71-7,65 (2H, m), 7,55 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,31 (1H, dd, $J = 7,6, 0,6$ Hz), 1,45 (6H, s).

[096] [Ejemplo 14] Síntesis de 3-(4,4-dibromo-3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)-7-fluoroquinolina

[Fórmula Química 15]



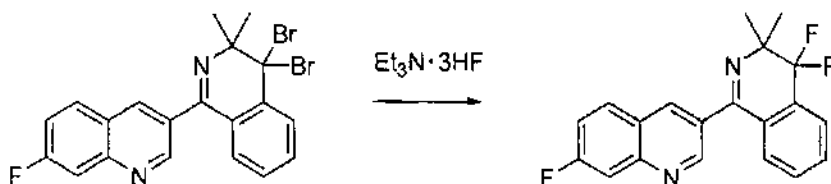
Se disolvió 103,2 mg de 3-(3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)-7-fluoroquinolina en 2 ml de clorobenceno seguida de la adición de 116,3 mg de DBH y 7,3 mg de di(4-terc-butilciclohexil)peroxidicarbonato (pureza: 93%) y se calentó a 75°C . Después de agitar durante 3 horas a 75°C , el líquido de reacción se enfrió a 25°C y se filtró. Después de la destilación del filtrado a presión reducida para eliminar el solvente, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Los 109,6 mg del sólido resultante eran el compuesto del título. Rendimiento: 70%.

[097] Datos del Material del Compuesto del Título:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9,12 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,22 (1H, dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz), 7,89 (1H, dd, $J = 8,9, 6,1$ Hz), 7,81 (1H, dd, $J = 10,1, 2,4$ Hz), 7,63 (1H, td, $J = 7,6, 1,2$ Hz), 7,45-7,39 (2H, m), 7,23 (1H, dd, $J = 7,6, 1,2$ Hz), 1,68 (6H, s ancho).

[098] [Ejemplo 15] Síntesis de 3-(4,4-difluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)-7-fluoroquinolina

[Fórmula Química 16]



22

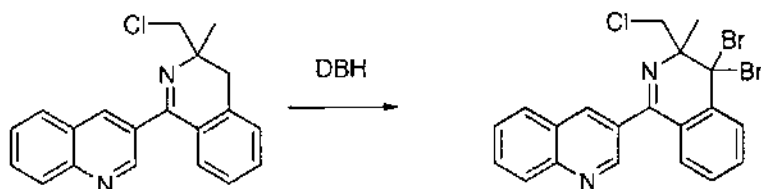
[099] Se disolvió 101,0 mg de 3-(4,4-dibromo-3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)-7-fluoroquinolina en 0,6 ml de tolueno, a lo que siguió la adición de 60 mg de trifluorhidrato de trietilamina. La mezcla se calentó a 90°C y se agitó durante 4 horas a la misma temperatura. Después de enfriar a 25°C, se añadió 6,0 g de solución acuosa de hidróxido de potasio al 10% seguida de agitación durante 1 hora. Después de la adición de 6 ml de tolueno, una capa orgánica obtenida mediante la realización de un procedimiento de separación de líquidos se lavó con 6 g de agua y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio. Después de filtrar para eliminar el sulfato de sodio, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Los 57,1 mg del aceite incoloro resultante eran el compuesto del título. Rendimiento: 77%.

[0100] Datos del Material del Compuesto del Título:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9,15 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,40 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,91-7,87 (2H, m), 7,81 (1H, dd, J = 9,8, 2,4 Hz), 7,67 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,55 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,41 (1H, td, J = 8,6, 2,7 Hz), 7,33 (1H, d, J = 7,6 Hz), 1,46 (6H, s).

[0101] [Ejemplo 16] Síntesis de 3-(4,4-dibromo-3-clorometil-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)quinolina

[Fórmula Química 17]



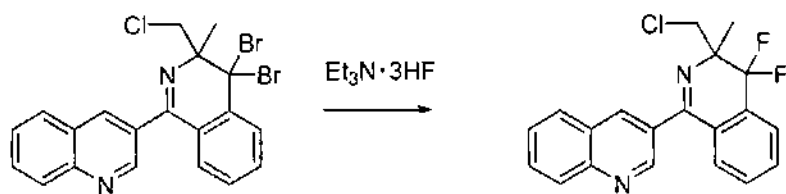
[0102] Se disolvió 651,0 mg de 3-(3-clorometil-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)quinolina en 13,35 g de clorobenceno, a lo que siguió la adición de 696,2 mg de DBH y 87,0 mg de di(4-terc-butilciclohexil)peroxidicarbonato (pureza: 93%) y se calentó a 65°C. Después de agitar durante 5 horas a 65°C, el líquido de reacción se enfrió a 25°C y después se filtró. Después de destilar el filtrado para remover el solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Los 461,4 mg del sólido resultante eran el compuesto del título. Rendimiento: 48%.

[0103] Datos del Material del Compuesto del Título:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9,16 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,20 (2H, t, J = 9,2 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 8,3, 1,2 Hz), 7,82 (1H, m), 7,66 (1H, td, J = 7,6, 1,2 Hz), 7,62 (1H, m), 7,47 (1H, td, J = 7,6, 1,2 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 7,6, 0,9 Hz), 4,42 (2H, br s), 1,43 (3H, s ancho).

[0104] [Ejemplo 17] Síntesis de 3-(3-clorometil-4,4-difluoro-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)quinolina

[Fórmula Química 18]



[0105] Se disolvió 461,4 mg de 3-(4,4-dibromo-3-clorometil-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)quinolina en 3 ml de tolueno, a lo que siguió la adición de 520 mg de trifluorhidrato de trietilamina. A continuación, la mezcla se calentó a 90°C y se agitó durante 6 horas a la misma temperatura. Después de enfriar a 25°C, se añadió 7,0 g de solución acuosa de hidróxido de potasio al 20% y se agitó durante 30 minutos. Después de añadir acetato de etilo, la capa orgánica obtenida mediante la realización de un procedimiento de separación de líquidos se secó con sulfato de sodio. Después de filtrar para eliminar el sulfato sódico, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Los 332,2 mg de sólido resultante eran el compuesto del título. Rendimiento: 97%.

[0106] Datos del Material del Compuesto del Título:

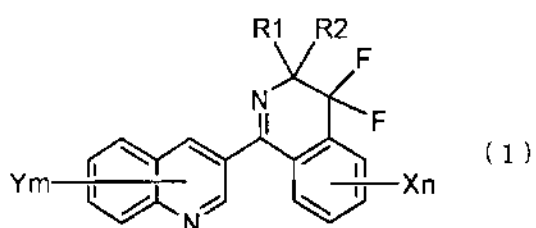
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9,17 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,19 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,90 (2H, t, $J = 8,6$ Hz), 7,82 (1H, m), 7,69 (1H, td, $J = 7,6, 0,9$ Hz), 7,62 (1H, m), 7,58 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 7,6, 0,9$ Hz), 3,99 (2H, s), 1,48 (3H, s).

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

[0107] De acuerdo con la presente invención, un derivado de 4,4-difluoro-3,4-dihidroisoquinolina se puede proporcionar tanto fácilmente como de manera eficiente. Por otra parte, la presente invención tiene un alto valor en términos de uso industrial, ya que permite que la producción industrial se lleve a cabo de manera ventajosa.

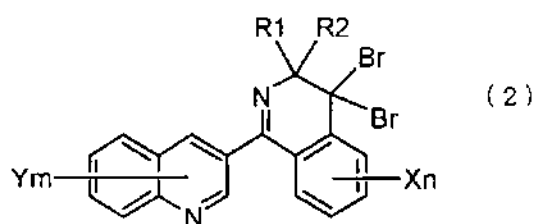
RESUMEN

- 5 Se proporciona un método sencillo y eficiente para la producción a gran escala de un derivado de 4,4-difluoro-3,4-dihidroisoquinolina. En el método para producir un derivado de 4,4-difluoro-3,4-dihidroisoquinolina representado por la fórmula general (1):



un compuesto representado por la fórmula general (2):

10



se hace reaccionar con fluoruro de hidrógeno.