



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-074393- -00000-0000

Fecha: 2014-04-07 16:16:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 27

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: MÉTODO PARA PRODUCIR DERIVADOS DE 4,4-DIFLUORO-3,4-DIHIDROISOQUINOLINA

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL C07D 401/04

71. SOLICITANTE: MITSUMI CHEMICALS AGRO, INC.

DOMICILIO: Tokio, Japón.

74. APODERADO SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 14-074393- -00000-0000 Fecha: 2014-04-07 16:16:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 27
--	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No. PCT/JP2012/075084 Fecha 28 de Septiembre de 2012			
Publicación Internacional No. WO/2013/047749 A1 Fecha 04 de Abril de 2013			
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
MÉTODO PARA PRODUCIR DERIVADOS DE 4,4-DIFLUORO-3,4-DIHIDROISOQUINOLINA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) C07D 401/04		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
MITSUI CHEMICALS AGRO, INC.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: 5-2, Higashi-shimbashi 1-chome, Minato-ku, No. TELÉFONO:			
CIUDAD: Tokyo 1057117, CORREO ELECTRONICO:			
PAÍS DE RESIDENCIA: Japón LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Japón			
7	INVENTOR (ES)		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1.UMETANI,		Hideki	Japonés
2.KONDO,		Nobuhiro	Japonés
3.KAJINO,		Fumie	Japonés
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
DIRECCIÓN		CIUDAD	PAÍS RESIDENCIA
1.1358, Ichimiyake, Yasu-shi,		Shiga 520-2362,	Japón
2.1144, Togo, Mobara-shi,		Chiba 297-0017,	Japón
3.1358, Ichimiyake, Yasu-shi,		Shiga 520-2362,	Japón
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LÓPEZ DÍAZ		SILVANA MARIA	C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ
DIRECCIÓN	Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6	No. TELÉFONO	6181088
CIUDAD	Bogotá, D.C.	CORREO	notificaciones@clarkemodet.com.co.
PAÍS	Colombia	ELECTRÓNICO	
DIRECCIÓN	Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6		
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☐ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
JAPON		JP	2011-213687
			(32) FECHA AAA/MM/DD
			2011/09/29

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-035944//	Fecha 03/04/2014
16	FIRMA DEL APODERADO :		
SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 19		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 4		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

DESCRIPCIÓN

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

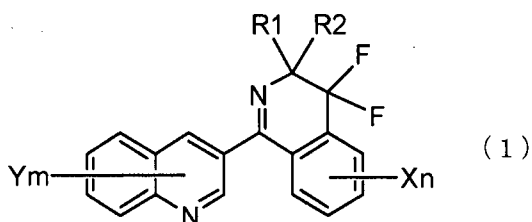
CAMPO TÉCNICO

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

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):

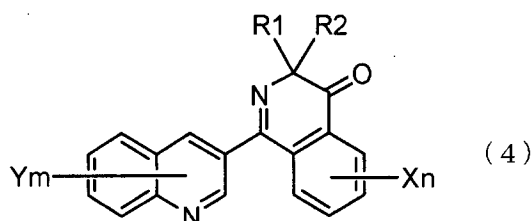
[Fórmula Química 1]



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

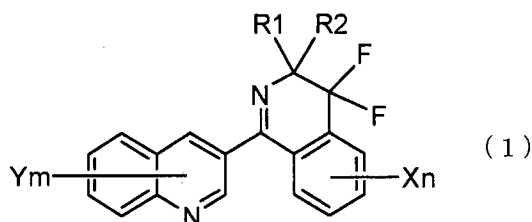
[008] Como resultado de la realización de extensos estudios para resolver los problemas mencionados anteriormente, se encontró que un derivado de 4,4-difluoro-3,4-dihidroisoquinolina objetivo puede ser producido después de hacer reaccionar un derivado de 3,4-dihidroisoquinolina y un agente de bromación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

[009] A saber, la presente invención es:

[1] un método para producir un compuesto representado por la fórmula

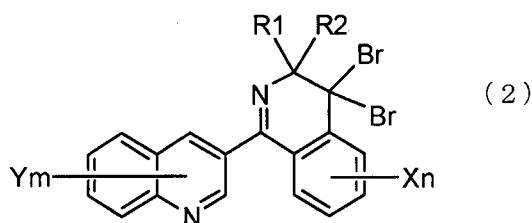
general (1):

[Fórmula Química 3]



en donde, R1 y R2 independientemente representan un grupo alquilo opcionalmente
 5 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
 10 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):

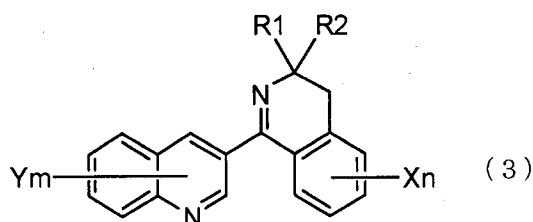
[Fórmula Química 4]



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

[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
 20 (2) se obtiene por reacción de un compuesto representado por la fórmula general (3) :

[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;

25 [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

5 [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.

10

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).

15 [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
20 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
25 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
30 sustituyentes y cada sustituyente puede ser el mismo o diferente.

[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,
35 grupo 2-metilbutilo, grupo neopentilo, grupo 1-etilpropilo, grupo hexilo, 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
40 o un grupo etilo.

[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.

- 5 [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 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.

- 15 [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 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 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 etoxi, grupo propoxi o isopropoxi.

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

[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).

- 35 [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 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.

[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 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 hidrógeno, 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 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.

[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 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, 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).

[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.

[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 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

5 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

10 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.

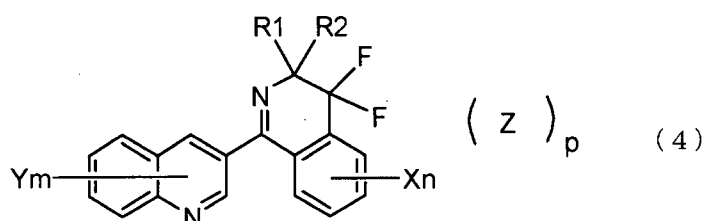
15 [039] La mezcla de reacción que contiene el compuesto (1) obtenida después de separar por destilación el solvente puede ser purificada por lavado, reprecipitación o recristalización con un solvente adecuado. Ejemplos de solventes utilizados incluyen agua, solventes a base de alcohol, tales como metanol, etanol o alcohol isopropílico; solventes a base de benceno tal como tolueno, xileno, benceno, clorobenceno o diclorobenceno;

20 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

25 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):

30 [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

35 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-butílico; 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 recrystalizado 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 dietílico, éter diisopropílico o éter metil-t-butílico; 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-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. 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).

10 [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.

15 [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.

20 [054] Aunque no hay limitaciones particulares sobre el iniciador radicalario a condición de que permita que se desarrolle la bromación 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, 30 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.

35 [056] Los ejemplos de los compuesto azo como iniciadores radicalarios incluyen 2,2'-azobis(isobutironitrilo), 2,2'-azobis(4-metoxi-2,4-dimetilvaleronitrilo), 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo), dimetil-2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo), 2,2'-azobis(2-metilbutironitrilo) y 1,1'-azobis(ciclohexano-1-carbonitrilo).

40 [057] No hay limitaciones particulares sobre la cantidad de iniciador radicalario utilizado, 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 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.

5 [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 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.

10 [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).

[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
15 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 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.

20 [063] La mezcla de reacción de un compuesto representado por la fórmula general (2) puede ser lavada, reprecipitada o recristalizada con un solvente apropiado. En este punto, los ejemplos de los solventes utilizados incluyen solventes a base de benceno, tales como 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,
25 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
30 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)
35 haciéndolo reaccionar con fluoruro de hidrógeno.

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

EJEMPLOS

40 [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),

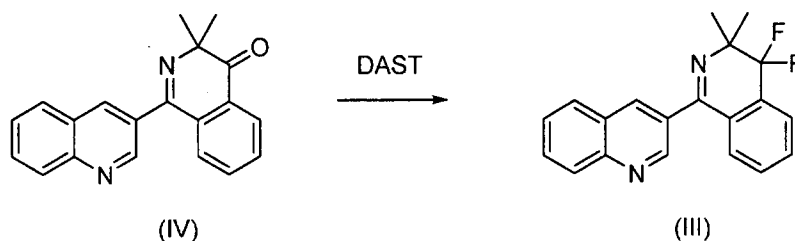
3-(4,4-difluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)quinolina se denomina como el Compuesto (III), 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina se denomina como DBH, y la

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))

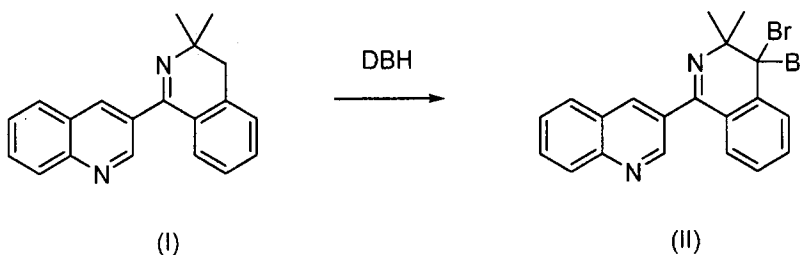
[Fórmula Química 7]



[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

[Fórmula Química 8]



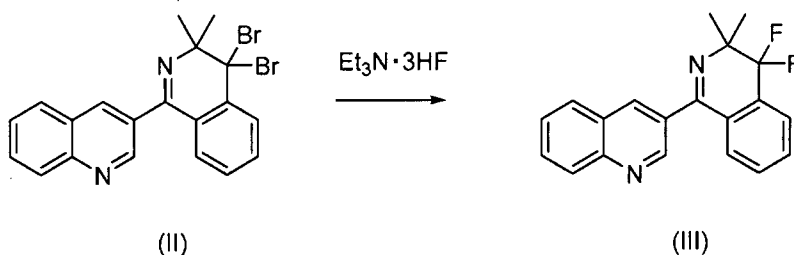
[070] Se disolvió 4,8 g del Compuesto (I) en 48 ml de clorobenceno a lo que siguió un aumento en la temperatura hasta 93°C. Se añadió 2,64 g de DBH y 0,42 g de 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (AIBN) y se agitó durante 5 minutos seguido de una nueva adición de 2,64 g de DBH y 0,42 g de AIBN y agitación 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):

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 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).

5 [072] [Ejemplo 2] Síntesis del Compuesto (III) Utilizando Trifluorhidrato de Trietilamina

[Fórmula Química 9]



10 [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 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

15 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 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 $^1\text{H-NMR}$ del compuesto

20 resultante coincidieron con los descritos en el Documento de Patente 1.

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

25 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 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

30 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%.

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

35 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)

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) como un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 84%.

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

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

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%.

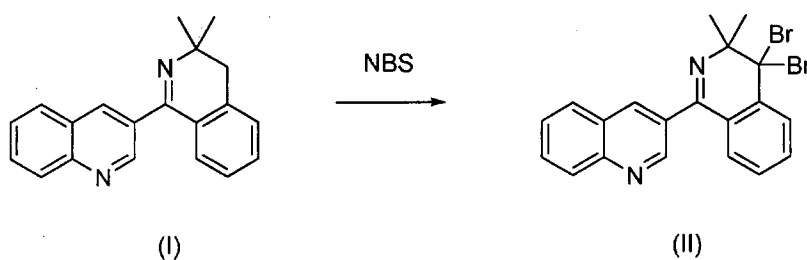
[078] [Ejemplo 7] Síntesis del Compuesto (III) Utilizando Trifluorhidrato de Trietilamina

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%.

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

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%.

[080] [Ejemplo 9] Síntesis del Compuesto (II) mediante N-bromosuccinimida [Fórmula Química 10]

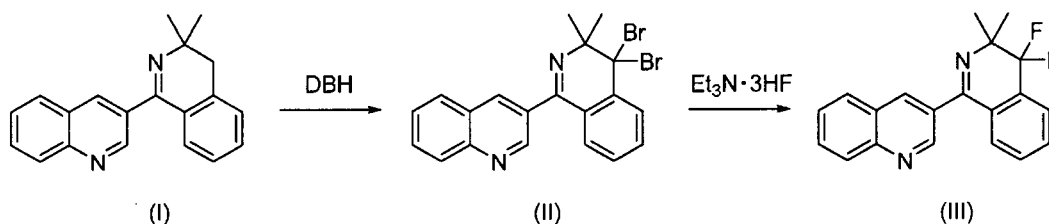


[081] 10 ml de clorobenceno añadidos a 1 g del Compuesto (I) se calentaron a 93°C. A continuación, se añadió 1,40 g de N-bromosuccinimida y 29 mg de AIBN y se dejó reaccionar durante 2 horas a la misma temperatura. la medición de la mezcla de reacción

mediante HPLC indicó que el Compuesto (II) se había formado con un rendimiento de reacción de 90%.

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

[Fórmula Química 11]



[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%).

[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%.

[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).

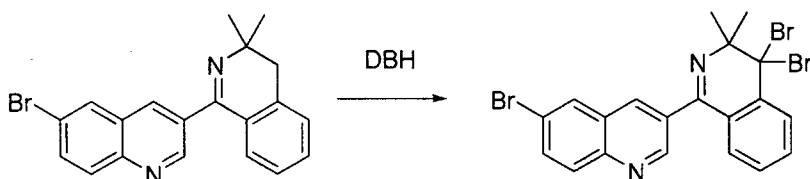
Punto de fusión: 188°C a 191°C

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-butílico 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%).

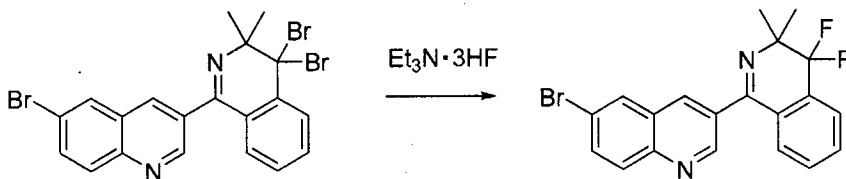
- 5 [087] [Ejemplo 11] Síntesis del 6-bromo-3-(4,4-dibromo-3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)quinolina
[Fórmula Química 12]



- 10 [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
- 15 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:
- 20 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).

- 25 [090] [Ejemplo 12] Síntesis de 6-bromo-3-(4,4-difluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)quinolina
[Fórmula Química 13]



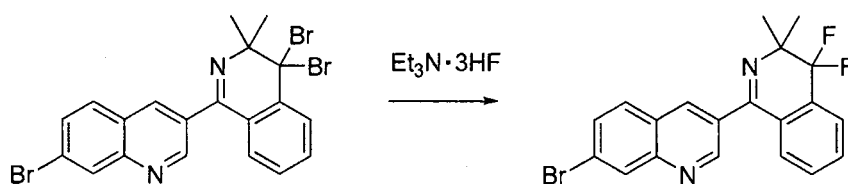
- 30 [091] Se disolvió 35,93 g de 6-bromo-3-(4,4-dibromo-3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)quinolina en 216 ml de tolueno, a lo que siguió la adición de 36,54 g de trifluorhidrato de trietilamina, calentamiento a 85°C y agitación durante 4 horas a la misma temperatura. Después de enfriar a 30°C, 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 de 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:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 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-

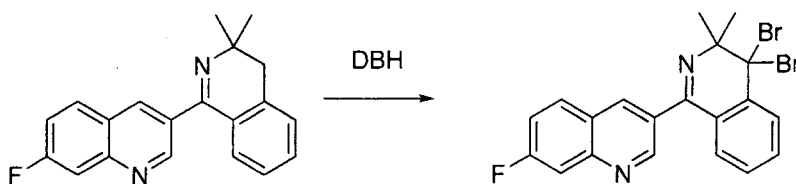
dihidroisoquinolin-1-il)quinolina, preparada de la misma manera que en el Ejemplo 11 con la excepción de que se utilizó 7-bromo-3-(3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)quinolina en lugar de 6-bromo-3-(3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)quinolina, fueron disueltos en 0,33 ml de tolueno, a lo que 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 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]



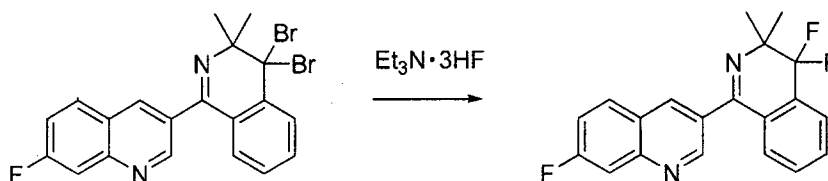
Se disolvió 103,2 mg de 3-(3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)-7-fluoroquinolina en 2 ml de clorobenceno seguida de la adición de 116,3 mg de DBH y 7,3 mg de di(4-terc-butilciclohexil)peroxidicarbonato (pureza: 93%) y se calentó a 75°C. Después de agitar durante 3 horas a 75°C, el líquido de reacción 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:

¹H-NMR (CDCl₃) 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]



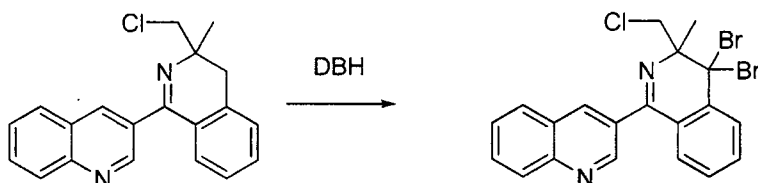
[099] Se disolvió 101,0 mg de 3-(4,4-dibromo-3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)-7-fluoroquinolina en 0,6 ml de tolueno, a lo que siguió la adición de 60 mg de trifluorhidrato de trietilamina. La mezcla se calentó a 90°C y se agitó durante 4 horas a la misma temperatura. Después de enfriar a 25°C, 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%.

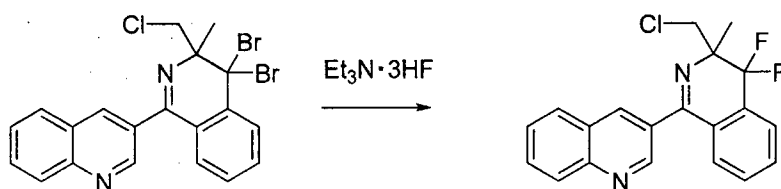
[0103] Datos del Material del Compuesto del Título:

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:

¹H-NMR (CDCl₃) 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

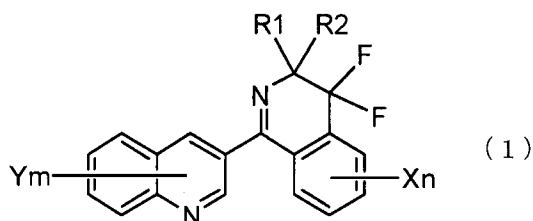
[0107] De acuerdo con la presente invención, un derivado de

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.

5

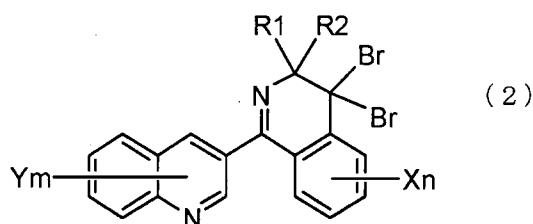
REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un compuesto representado por la fórmula general (1):
[Fórmula Química 20]



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):

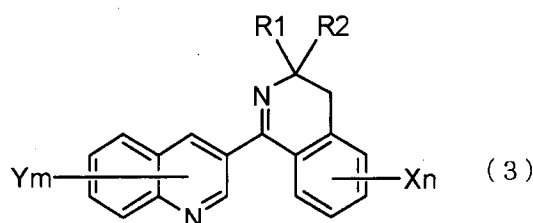
[Fórmula Química 21]



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

2. El método para producir un compuesto representado por la fórmula general (1) descrito en la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula general (2) es obtenido al hacer reacción un compuesto representado por la fórmula general (3):

[Fórmula Química 22]



en donde, R1, R2, X, Y, n y m son los mismos que en la reivindicación 1, con un agente de bromación.

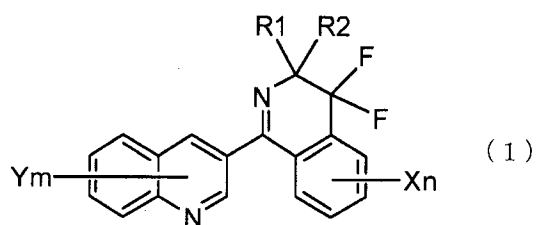
21

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

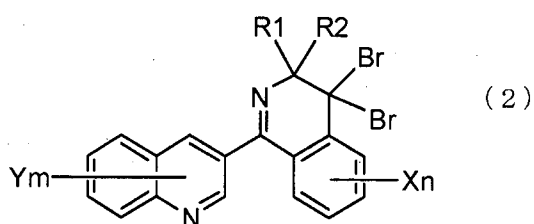
5 4. El método para producir un compuesto representado por la fórmula general (1) descrito en la reivindicación 2, en el que R1 y R2, independientemente, representan un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, $n = 0$ y $m = 0$.

RESUMEN

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
5 derivado de 4,4-difluoro-3,4-dihidroisoquinolina representado por la fórmula general (1):



un compuesto representado por la fórmula general (2):



se hace reaccionar con fluoruro de hidrógeno.

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2013 年 4 月 4 日(04.04.2013)



(10) 国際公開番号

WO 2013/047749 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 401/04 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/075084
- (22) 国際出願日: 2012 年 9 月 28 日(28.09.2012)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2011-213687 2011 年 9 月 29 日(29.09.2011) JP
- (71) 出願人: 三井化学アグロ株式会社 (MITSUI CHEMICALS AGRO, INC.) [JP/JP]; 〒1057117 東京都港区東新橋一丁目 5 番 2 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 梅谷 豪毅(UMETANI, Hideki). 近藤 信弘(KONDO, Nobuhiro). 梶野 史恵(KAJINO, Fumie).
- (74) 代理人: 特許業務法人 津国、外(TSUKUNI & ASSOCIATES et al.); 〒1000013 東京都千代田区霞が関 3-7-1 霞が関東急ビル Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,

BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

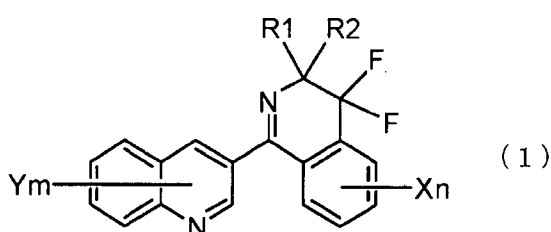
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロパ (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ユーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

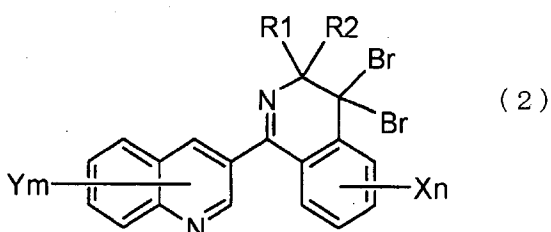
(54) Title: PRODUCTION METHOD FOR 4, 4-DIFLUORO-3,4-DIHYDROISOQUINOLINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 4, 4-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロイソキノリン誘導体の製造方法



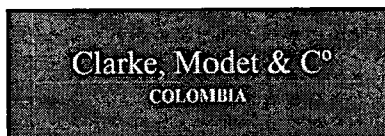
(57) Abstract: Provided is a simple, efficient method for the mass production of a 4, 4-difluoro-3,4-dihydroisoquinoline derivative. In the production method for a 4, 4-difluoro-3,4-dihydroisoquinoline derivative represented by general formula (1), hydrogen fluoride and a compound represented by general formula (2) are reacted.

(57) 要約: 4, 4-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロイソキノリン誘導体を大量に、簡便かつ効率的に製造する方法を提供することである。一般式 (1) で表される 4, 4-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロイソキノリン誘導体の製造方法であって、一般式 (2) で表される化合物とフッ化水素を反応させる製造方法。



WO 2013/047749 A1

24



COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 · Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

I (we), the undersigned
Takehiko KANAI

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

legal representative(s) of
MITSUI CHEMICALS AGRO, INC.

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

an organization existing under the laws of
Japan

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

and in present execution of its business activity, domiciled at
5-2, Higashi-Shimbashi 1-chome, Minato-ku, Tokyo 105-7117 JAPAN

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

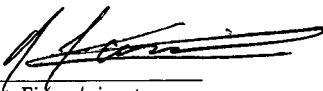
Dado y firmado en

Granted and signed at Tokyo, Japan

on this 10th day of March of 2014

a los días de

Takehiko KANAI, President


Firma / signature

25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0035944

Bogotá D.C., Abril 03 de 2014 - 08:42:55

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	596597562	02/04/2014	75.146.500.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-074393- -00000-0000

Fecha: 2014-04-07 16:16:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 27

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

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

, Abril 3 de 2014 - 08:43:14

26

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☒ Indicación que se solicita una patente.
 - ☒ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☒ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
 - ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐