

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 599 752**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.09.2012 PCT/JP2012/075084**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.04.2013 WO13047749**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2012 E 12834840 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 2762473**

54 Título: **Método de producción de un derivado de 4, 4-difluoro-3,4-dihidroisoquinolina**

30 Prioridad:

29.09.2011 JP 2011213687

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

03.02.2017

73 Titular/es:

**MITSUI CHEMICALS AGRO, INC. (100.0%)
1-19-1, Nihonbashi Chuo-ku
Tokyo 103-0027, JP**

72 Inventor/es:

**UMETANI, HIDEKI;
KONDO, NOBUHIRO y
KAJINO, FUMIE**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 599 752 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método de producción de un derivado de 4,4-difluoro-3,4-dihidroisoquinolina

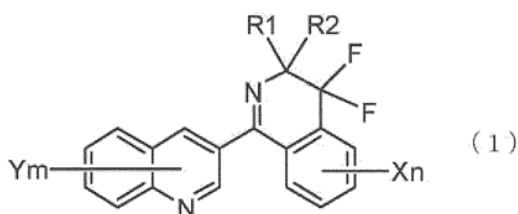
5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método para producir un derivado de 4,4-difluoro-3,4-dihidroisoquinolina.

10 **Antecedentes de la técnica**

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

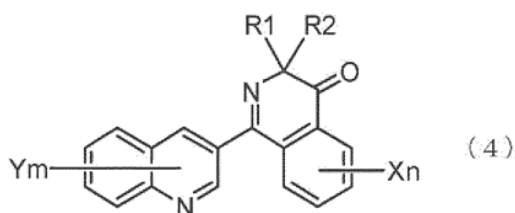
[Fórmula química 1]



En la que R1 y R2 representan independientemente un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 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 de 3 a 10 átomos de carbono, X representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi opcionalmente sustituido que tiene de 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 de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y m representa un número entero de 0 a 6, y se sabe que estos productos químicos son útiles como microbicidas agrícolas y hortícolas. Por consiguiente, un método capaz de proporcionar un compuesto representado por la fórmula general (1) en una escala industrial es importante.

Sin embargo, no se describe ningún método específico para preparar el derivado de 4,4-difluoro-3,4-dihidroisoquinolina anteriormente mencionado representado por la fórmula general (1) en los documentos de patente anteriormente mencionados. En la producción de este grupo de compuestos, un método eficiente comprende desoxifluorar el grupo cetona de un derivado de isoquinolin-4(3H)-ona representado por la fórmula general (4) desvelada en el Documento de Patente 1:

[Fórmula química 2]



en la que R1, R2, X, Y, n y m son los mismos que se han descrito anteriormente. Cuando se hizo reaccionar trifluoruro de (dietilamino)azufre como reactivo típico de desoxifluoración (véase Documento No de Patente 1) con un compuesto representado por la fórmula general (4) como se indica en los ejemplos comparativos que se describen en lo sucesivo en el presente documento, además de que la reacción progresa lentamente, el rendimiento fue bajo, al 28,9 %. Además, dado que el trifluoruro de (dietilamino)azufre es altamente reactivo, tiene la desventaja de ser difíciles de manejar durante la producción a gran escala.

Con los antecedentes anteriores, ha existido un vivo deseo de desarrollo de un método de producción que permita sintetizar derivados de 4,4-difluoro-3,4-dihidroisoquinolina fácilmente y que permita producirlos a escala industrial.

Documentos de la técnica anterior

Documentos de patente

- 5 Documento de Patente 1: Publicación Internacional N.º WO 2005/70917
 Documento de Patente 2: Publicación Internacional N.º WO 2011/77514

Documentos no de patente

- 10 Documento no de Patente 1: *Journal of Organic Chemistry*, vol. 40, págs. 574-578 (1975)

Divulgación de la invención

Problemas que se resuelven por la invención

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

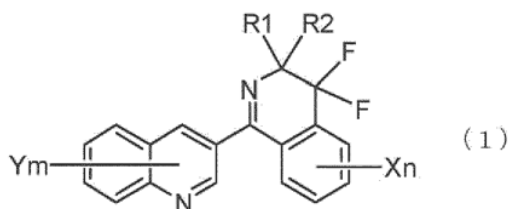
Medios para resolver los problemas

- 20 Como resultado de realizar estudios exhaustivos para resolver los problemas mencionados anteriormente, se ha descubierto que puede producirse un derivado de 4,4-difluoro-3,4-dihidroisoquinolina objetivo 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 y haciendo reaccionar el derivado de 4,4-dibromo-3,4-dihidroisoquinolina con fluoruro de hidrógeno. Este método hace que sea posible suministrar derivados de 4,4-difluoro-3,4-dihidroisoquinolina tanto fácilmente como eficazmente, conduciendo de este modo a la terminación de la presente invención.

Es decir, la presente invención es:

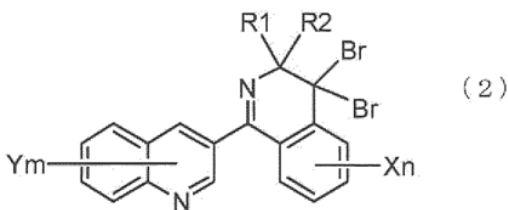
- 30 [1] un método para producir un compuesto representado por la fórmula general (1):

[Fórmula química 3]



- 35 en la que R1 y R2 representan independientemente un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 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 de 3 a 10 átomos de carbono, X representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi opcionalmente sustituido que tiene de 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 de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y m representa un número entero de 0 a 6, que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (2):

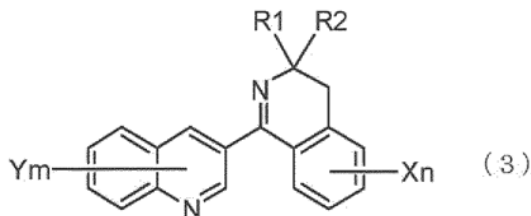
[Fórmula química 4]



- 45 en la que R1, R2, X, Y, n y m son los mismos que se han definido previamente, con fluoruro de hidrógeno;
 [2] el método para producir un compuesto representado por la fórmula general (1) descrita en [1], en el que el

compuesto representado por la fórmula general (2) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (3):

[Fórmula química 5]



- 5 en la que R1, R2, X, Y, n y m son los mismos que en el [1] anterior, con un agente de bromación;
 [3] el método para producir un compuesto representado por la fórmula general (1) descrita en [1], en la que R1 y R2 representan independientemente un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, n = 0 y m = 0; y,
 10 [4] el método para producir un compuesto representado por la fórmula general (1) descrita en [2], en la que R1 y R2 representan independientemente un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, n = 0 y m = 0.

Efectos de la invención

- 15 De acuerdo con la presente invención, puede proporcionarse un método para producir una gran cantidad de derivado de 4,4-difluoro-3,4-dihidroisoquinolina. Además, el método de la presente invención es adecuado para un método de fabricación industrial puesto que el compuesto objetivo puede prepararse de manera eficiente mediante una operación simple.

Modo de realizar la invención

A continuación se proporciona una explicación detallada de realizaciones para realizar la presente invención.

- 25 Primero se proporcionar una explicación de la fórmula general (1).

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

- 30 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 átomos de halógeno y grupos alcoxi que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. El átomo de halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo. El grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono representa un grupo alcoxi lineal o ramificado, tal como un grupo metoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butiloxi, un grupo isobutiloxi, un grupo s-butiloxi, un grupo t-butiloxi, un grupo pentoxi, un grupo isopentoxi, un grupo 2-metilbutiloxi, un grupo neopentoxi, un grupo 1-etilpropoxi, un grupo hexiloxi, un grupo 4-metilpentoxi, grupo 3-metilpentoxi, grupo 2-metilpentoxi, grupo 1-metilpentoxi, un grupo 3,3-dimetilbutiloxi, un grupo 2,2-dimetilbutiloxi, un grupo 1,1-dimetilbutiloxi, un grupo 1,2-dimetilbutiloxi, un grupo 1,3-dimetilbutiloxi, un grupo 2,3-dimetilbutiloxi o un grupo 2-etilbutiloxi. Es preferentemente un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y más preferentemente un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi o un grupo isopropoxi. No existen limitaciones particulares acerca del número de sustituyentes y cada sustituyente puede ser igual o diferente.

- 40 El grupo alquilo en el grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 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, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo s-butilo, un grupo t-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo neopentilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo hexilo, un grupo 4-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 1,2-dimetilbutilo, un grupo 1,3-dimetilbutilo, un grupo 2,3-dimetilbutilo o un grupo 2-etilbutilo. Es preferentemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y más preferentemente un grupo metilo o etilo.

- 50 Los sustituyentes del grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 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 de 1 a 6 átomos de carbono en R1 y R2 en la fórmula general (1). No existen limitaciones particulares acerca del número de sustituyentes y cada sustituyente puede ser igual o diferente.

55

5 El grupo cicloalquilo en el grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono formado 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 de 3 a 10 átomos de carbono, tal como un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo o un grupo norbornilo. Es preferentemente un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo o un grupo cicloheptilo, y más preferentemente un grupo ciclopentilo.

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

10 El grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 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 de 1 a 6 átomos de carbono en R1 y R2 en la fórmula general (1).

15 Los sustituyentes del grupo alcoxi opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en X en la fórmula general (1) se refieren a un átomo de halógeno, es decir, flúor, cloro, bromo o yodo. No existen limitaciones particulares acerca del número de sustituyentes y cada sustituyente puede ser igual o diferente.

20 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, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butiloxi, un grupo isobutiloxi, un grupo s-butiloxi, un grupo t-butiloxi, un grupo pentoxi, un grupo isopentoxi, un grupo 2-metilbutiloxi, un grupo neopentoxi, un grupo 1-etilpropoxi, un grupo hexiloxi, un grupo 4-metilpentoxi, un grupo 3-metilpentoxi, un grupo 2-metilpentoxi, un grupo 1-metilpentoxi, un grupo 3,3-dimetilbutiloxi, un grupo 2,2-dimetilbutiloxi, un grupo 1,1-dimetilbutiloxi, un grupo 1,2-dimetilbutiloxi, un grupo 1,3-dimetilbutiloxi, un grupo 2,3-dimetilbutiloxi o un grupo 2-etilbutiloxi. Es preferentemente un grupo alcoxi que tiene de 25 1 a 4 átomos de carbono y más preferentemente un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi o un grupo isopropoxi.

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

X puede ser igual o diferente cuando n en la fórmula general (1) es 2 o más.

30 El átomo de halógeno en Y en la fórmula general (1) tiene el mismo significado que el átomo de halógeno en X en la fórmula general (1).

35 El grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 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 de 1 a 6 átomos de carbono en X en la fórmula general (1).

40 El grupo alcoxi opcionalmente sustituido que tiene de 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 de 1 a 6 átomos de carbono en X en la fórmula general (1).

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

Y puede ser igual o diferente cuando m en la fórmula general (1) es 2 o más.

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

45 A continuación se proporciona una explicación de un método para convertir un compuesto representado por la fórmula general (2) en un compuesto representado por la fórmula general (1).

50 El fluoruro de hidrógeno utilizado en la reacción puede ser fluoruro de hidrógeno solo o un reactivo que se estabiliza mediante puentes de hidrógeno, tal como trifluorhidrato de trietilamina, fluorhidrato de piridina o fluorhidrato de 1,3-dimetil-2-imidazolidinona. No existen limitaciones particulares acerca de la forma del reactivo a condición de que el reactivo contenga fluoruro de hidrógeno y permita que la reacción objetivo se produzca.

55 Aunque no existen limitaciones particulares acerca de la cantidad de fluoruro de hidrógeno utilizado a condición de que sea más de 2 equivalentes basándose en el compuesto representado por la fórmula general (2), es preferentemente de 2 equivalentes a 20 equivalentes desde el punto de vista de la economía.

60 Puede usarse un disolvente durante la reacción. Aunque no existen limitaciones particulares acerca del disolvente a condición de que permita que la reacción avance, los ejemplos de disolventes que se pueden usar incluyen disolventes a base de benceno tales como tolueno, xileno, benceno, clorobenceno o diclorobenceno, disolventes a base de nitrilo tales como acetonitrilo, disolventes a base de éster tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo o acetato de butilo, disolventes a base de amida tales como N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, disolventes a base de urea tales como 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, disolventes básicos tales como piridina, colidina, trietilamina o tributilamina, disolventes a base de éter tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico o éter metil-t-butílico, disolventes a base de cloro tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono y disolventes a base de hidrocarburos tales como hexano, heptano,

ciclohexano o metilciclohexano. Además, estos disolventes pueden usarse solos, o pueden mezclarse dos o más tipos en una proporción arbitraria.

5 Aunque no existen limitaciones particulares acerca de la cantidad de disolvente utilizado a condición de que permita que la reacción avance, es preferentemente de 2 veces a 30 veces el peso del compuesto representado por la fórmula general (2) desde el punto de vista de la economía.

10 Aunque no existen limitaciones particulares acerca de la temperatura de reacción a condición de que permita que la reacción avance, es mayor de 30 °C y menor de 120 °C o el punto de ebullición del disolvente. La temperatura de reacción puede ajustarse adecuadamente de acuerdo con los estados de reacción.

15 Un método para el tratamiento posterior 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 seguido de un procedimiento de separación de líquidos. En este momento, puede añadirse un disolvente que sea incompatible con el agua según sea necesario, los ejemplos del cual incluyen disolventes a base de benceno tales como tolueno, xileno, benceno, clorobenceno o diclorobenceno, disolventes a base de éster tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo o acetato de butilo, disolventes a base de éter tales como éter dietílico, éter diisopropílico o éter metil-t-butílico, disolventes a base de cloro tales como diclorometano, dicloroetano o cloroformo, y disolventes a base de hidrocarburos tales como hexano, heptano, ciclohexano o metilciclohexano. Además, estos disolventes pueden usarse solos o pueden mezclarse dos o más tipos en una proporción arbitraria. No existen limitaciones acerca del número de procedimientos de separación de líquidos y la separación de líquidos puede realizarse correspondiendo a la pureza y el rendimiento objetivos.

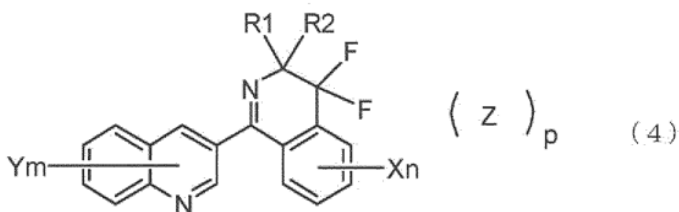
25 Aunque la humedad en la mezcla de reacción resultante anteriormente mencionada que contiene el compuesto (1) puede retirarse con un desecante tal como sulfato de sodio o sulfato de magnesio, esta operación no es esencial.

30 La mezcla de reacción resultante anteriormente mencionada que contiene el compuesto (1) puede someterse a destilación a presión reducida para retirar el disolvente a condición de que el compuesto no se descomponga.

35 La mezcla de reacción que contiene el compuesto (1) obtenido después de retirar por destilación el disolvente puede purificarse mediante lavado, re-precipitación o recristalización con un disolvente adecuado. Los ejemplos de disolventes utilizados incluyen el agua, disolventes a base de alcohol tales como metanol, etanol o alcohol isopropílico, disolventes a base de benceno tales como tolueno, xileno, benceno, clorobenceno o diclorobenceno, disolventes a base de éster tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo o acetato de butilo, disolventes a base de éter tales como éter dietílico, éter diisopropílico o éter metil-t-butílico y disolventes a base de hidrocarburos tales como hexano, heptano, ciclohexano o metilciclohexano. En este momento, puede usarse un tipo de disolvente solo o pueden usarse dos o más tipos mezclados en una proporción arbitraria. Además, la mezcla de reacción también puede purificarse mediante cromatografía en columna. La purificación se ajusta adecuadamente de acuerdo con la pureza objetivo.

40 Además, la mezcla de reacción que contiene el compuesto (1) también puede aislarse en forma de una sal de un compuesto representado por la fórmula general (1) tal como un compuesto representado por la fórmula general (4):

[Fórmula química 6]



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

50 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.

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

55 Un compuesto representado por la fórmula general (4) puede prepararse mediante la adición de un disolvente adecuado a la mezcla que contiene un compuesto representado por la fórmula general (1) seguido de la adición de

un ácido.

Los ejemplos de los disolventes añadidos en la preparación de un compuesto representado por la fórmula general (4) incluyen el agua, disolventes a base de alcohol tales como metanol, etanol o alcohol isopropílico, disolventes a base de benceno tal como tolueno, xileno, benceno, clorobenceno o diclorobenceno, disolventes a base de éter tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico o éter metil-t-butílico, disolventes a base de éster tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo o acetato de butilo y disolventes a base de hidrocarburos tales como hexano, heptano, ciclohexano o metilciclohexano. Además, no existen limitaciones particulares acerca de la forma en la que se usan los disolventes, y puede usarse un tipo de disolvente solo o pueden mezclarse dos o más tipos en una proporción arbitraria.

Aunque no existen limitaciones particulares acerca de 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, la cantidad utilizada es de 1 equivalente a 15 equivalentes desde el punto de vista de la economía.

El valor de p de la sal resultante es 1 o 2 en el caso de un monoácido, y el valor de p de la sal resultante es 0,5 o 1 en el caso de un diácido. No existen limitaciones particulares acerca de la forma de la sal y puede ser una sal sola o una mezcla de una sal de monoácido con una sal de diácido.

Un compuesto representado por la fórmula general (4) puede lavarse, re-precipitarse o recristalizarse con un disolvente adecuado. Los ejemplos de disolventes utilizados incluyen el agua, disolventes a base de alcohol tales como metanol, etanol o alcohol isopropílico, disolventes a base de benceno tal como tolueno, xileno, benceno, clorobenceno o diclorobenceno, disolventes a base de éter tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico o éter metil t-butílico, disolventes a base de éster tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo o acetato de butilo y disolventes a base de hidrocarburos tales como hexano, heptano, ciclohexano o metilciclohexano. No existen limitaciones particulares acerca de estos disolventes a condición de que el procedimiento objetivo pueda realizarse, y puede ser un tipo de disolvente solo o un disolvente mixto de dos o más tipos de disolventes.

Un compuesto representado por la fórmula general (4) puede convertirse en un compuesto representado por la fórmula general (1) mediante 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 usarse mientras estén disueltos en agua. Además, la extracción puede llevarse a cabo según sea necesario con un disolvente que sea incompatible con el agua, los ejemplos del cual incluyen disolventes a base de benceno tales como tolueno, xileno, benceno, clorobenceno o diclorobenceno, disolventes a base de éster tales como acetato de etilo o acetato de butilo, disolventes a base de éter tales como éter dietílico, éter diisopropílico o éter metil-t-butílico, disolventes a base de cloro tales como diclorometano, dicloroetano o cloroformo y disolventes a base de hidrocarburos tales como hexano, heptano, ciclohexano o metilciclohexano. No existen limitaciones particulares acerca del número de procedimientos de separación de líquidos y el número de los mismos puede ajustarse según sea adecuado. El compuesto resultante representado por la fórmula general (1) puede purificarse mediante lavado, re-precipitación, recristalización o cromatografía en columna y similares, usando el mismo procedimiento que en el método anteriormente mencionado para el tratamiento posterior de la reacción. El método para la purificación puede ajustarse adecuadamente de acuerdo con la pureza objetivo.

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

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

Los ejemplos de agentes de bromación incluyen 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína y N-bromosuccinimida.

Un compuesto representado por la fórmula general (3) puede prepararse con referencia al Documento de Patente 1.

En la conversión de 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 de radicales tal como un perácido o un compuesto de azo o irradiación de luz.

Aunque no existen limitaciones particulares acerca del iniciador de radicales a condición de que permita que la bromación objetivo avance, se prefiere un iniciador de radicales que tenga una temperatura de semivida de 10 horas menor de 90 °C.

Los ejemplos del perácido como iniciador de radicales incluyen peróxido de diisobutilo, peroxineodecanoato de cumilo, peroxidicarbonato de di-n-propilo, peroxidicarbonato de diisopropilo, peroxidicarbonato de di-sec-butilo, peroxineodecanoato de 1,1,3,3-tetrametilbutilo, peroxidicarbonato de di(4-t-butilciclohexilo), peroxidicarbonato de di(2-etilhexilo), peroxineodecanoato de t-hexilo, peroxineodecanoato de t-butilo, peroxineoheptanoato de t-butilo, peroxipivalato de t-hexilo, peroxipivalato de t-butilo, peróxido de di(3,5,5-trimetilhexanoilo), peróxido de dilaurilo, peroxi-2-etilhexanoato de 1,1,3,3-tetrametil-butilo, peróxido de ácido disuccínico, 2,5-dimetil-2,5-di(2-

etilhexanoilperoxi)hexano, peroxi-2-etilhexanoato de t-hexilo, peróxido de di(4-metilbenzoilo), peroxi-2-etilhexanoato de t-butilo, 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.

5 Los ejemplos del compuesto de azo como iniciador de radicales incluyen 2,2'-azobis(isobutironitrilo), 2,2'-azobis(4-metoxi-2,4-dimetilvaleronitrilo), 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo), 2,2'-azobis(2-metilpropionato) de dimetilo, 2,2'-azobis(2-metilbutironitrilo) y 1,1'-azobis(ciclohexano-1-carbonitrilo).

10 No existen limitaciones particulares acerca de la cantidad de iniciador de radicales utilizados a condición de que permita que la reacción objetivo avance. La cantidad utilizada es preferentemente de 0,001 a 0,30 equivalentes de equivalentes desde el punto de vista de la economía.

15 No existen limitaciones particulares acerca de la cantidad de agente de bromación utilizado a condición de que permita que la reacción objetivo avance, y es de más de 2 equivalentes en forma de átomos de bromo. La cantidad utilizada es preferentemente de 2 equivalentes a 4 equivalentes en forma de átomos de bromo desde el punto de vista de la economía.

20 Puede usarse un disolvente al realizar la reacción. Los ejemplos de los disolventes incluyen disolventes de benceno a base de cloro tales como clorobenceno o diclorobenceno, disolventes a base de halógeno tales como tetracloruro de carbono, disolventes a base de hidrocarburos tales como hexano, heptano, ciclohexano o metilciclohexano y disolventes a base de éster tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo o acetato de butilo.

25 Aunque no existen limitaciones particulares acerca de la cantidad de disolvente utilizado en la reacción a condición de que permita que la reacción avance, preferentemente es de 3 veces el peso a 30 veces el peso del compuesto representado por la fórmula general (3).

30 La temperatura de reacción puede ajustarse de acuerdo con el tipo de iniciador de radicales y es mayor de 30 °C e inferior a 150 °C o el punto de ebullición del disolvente.

En cuanto a un método para el tratamiento posterior de la reacción, pueden retirarse los subproductos mediante la realización de 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 la 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, hubieran precipitado.

35 La mezcla de reacción de un compuesto representado por la fórmula general (2) puede lavarse, re-precipitarse o recristalizarse con un disolvente adecuado. Los ejemplos de los disolventes utilizados en este momento incluyen disolventes a base de benceno tales como tolueno, xileno, benceno, clorobenceno o diclorobenceno, disolventes a base de éster tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo o acetato de butilo, disolventes a base de éter tales como éter dietílico, éter diisopropílico o éter metil-t-butílico, disolventes a base de cloro tales como diclorometano, dicloroetano o cloroformo, y disolventes a base de hidrocarburos tales como hexano, heptano, ciclohexano o metilciclohexano. Además, estos disolventes pueden usarse solos o como una mezcla de dos o más tipos en una proporción arbitraria. Además, la mezcla de reacción también puede purificarse mediante cromatografía en columna. La purificación puede realizarse adecuadamente de acuerdo con la pureza objetivo.

45 Un compuesto representado por la fórmula general (2) obtenido haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (3) con un agente de bromación puede convertirse en un compuesto representado por la fórmula general (1) haciéndolo reaccionar con fluoruro de hidrógeno.

Como resultado, puede producirse un derivado de 4,4-difluoro-3,4-dihidroisoquinolina eficientemente.

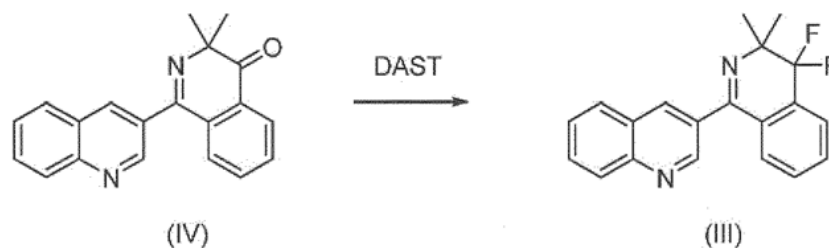
50 Ejemplos

Aunque a continuación se proporciona una descripción más detallada de la presente invención indicando ejemplos de la misma, la presente invención no se limita a estos ejemplos. La 3-(3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)quinolina se denomina Compuesto (I), la 3-(4,4-dibromo-3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)quinolina se denomina Compuesto (II), la 3-(4,4-difluoro-3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)quinolina se denomina Compuesto (III), la 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína se denomina DHB y la cromatografía líquida de alto rendimiento se denomina HPLC.

60 [Ejemplo comparativo 1] Síntesis del Compuesto (III)

Usando 3,3-dimetil-1-(quinolin-3-il)isoquinolin-4(3H)-ona (denominada Compuesto (IV)) como sustrato.

[Fórmula química 7]



Se añadieron 20 ml de trifluoruro de (diethylamino)azufre a una mezcla de 4,57 g del Compuesto (IV) y 5 ml de cloruro de metileno seguido de reflujo térmico durante 13 horas. Después de enfriarse al aire, la mezcla de reacción se trató con bicarbonato de sodio acuoso saturado enfriado con hielo seguido de extracción con cloruro de metileno. La capa de cloruro de metileno resultante se lavó con solución saturada de salmuera y se secó con sulfato de magnesio seguido de la separación por destilación del disolvente a presión reducida y la purificación del residuo resultante mediante cromatografía para obtener la sustancia objetivo (1,42 g, rendimiento: 28,9 %). Simultáneamente se recuperó materia prima (2,89 g, tasa de recuperación: 63,2 %).

[Ejemplo 1] Síntesis del compuesto (II) mediante DBH

[Fórmula química 8]



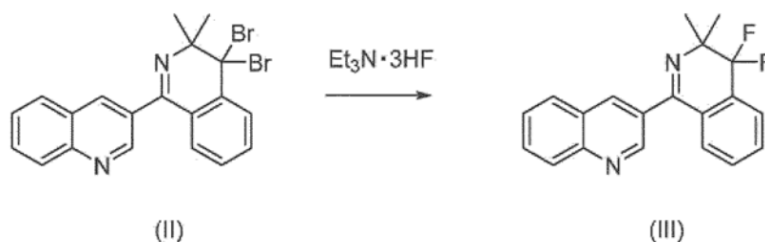
Se disolvieron 4,8 g del Compuesto (I) en 48 ml de clorobenceno, seguido de la elevación de la temperatura a 93 °C. Se añadieron 2,64 g de DBH y 0,42 g de 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (AIBN) y se agitaron durante 5 minutos seguido de la adición de nuevo de 2,64 g de DHB y 0,42 g de AIBN y de la agitación durante 2 horas. Después de enfriarse a 15 °C, la mezcla se agitó durante 1 hora y después se filtró. Después de destilar el filtrado a presión reducida para retirar el disolvente, se añadieron 5 ml de una mezcla de acetato de etilo y hexano (acetato de etilo:hexano = 4:1) al residuo, seguido de agitación a 15 °C, adición adicional de 15 ml de hexano y agitación durante 1 hora a la misma temperatura. El precipitado se retiró por filtración para obtener 6,68 g del Compuesto (II) en forma de un sólido de color amarillo pálido. La pureza fue del 94,9 %.

Datos del material del Compuesto (II):

RMN-¹H (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 a).

[Ejemplo 2] Síntesis del compuesto (III) usando trifluorhidrato de trietilamina

[Fórmula química 9]



Se añadieron 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 dejaron reaccionar durante 4 horas a 90 °C. Después, se añadieron gota a gota 50 g de una solución acuosa al 18 % de hidróxido de potasio mientras se enfriaba con hielo seguido de agitación a temperatura ambiente. Después de separar los líquidos de la mezcla de reacción resultante, la capa orgánica se concentró a presión reducida. Se añadieron 13 ml de metanol al residuo y la solución resultante se añadió gota a gota a una solución acuosa al 50 % de metanol. Se añadieron adicionalmente 26 ml de agua, seguido de agitación. El precipitado resultante se retiró por filtración para obtener 3,33 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. El rendimiento fue del 88 %, lo que demuestra que el presente método es muy superior al método del Ejemplo Comparativo 1. Además, los datos de RMN-¹H del compuesto resultante coincidieron con los descritos en el Documento de Patente 1.

[Ejemplo 3] Síntesis del Compuesto (III) usando trifluorhidrato de trietilamina

Se añadieron 1,47 g de trifluorhidrato de trietilamina a 7,5 ml de acetonitrilo seguido de la adición de 1,21 g de Compuesto (II) y permitiendo que reaccionaran durante 4 horas a 90 °C. La medición de la mezcla de reacción en este momento mediante HPLC indicó que el Compuesto (III) se había formado en un rendimiento de la reacción del 90 %. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, se añadió la mezcla de reacción a una solución acuosa de hidróxido de potasio. Después, 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 residuo una solución acuosa de metanol seguido de agitación y la separación por filtración del precipitado para obtener 0,67 g de Compuesto (III) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 80 %.

[Ejemplo 4] Síntesis del Compuesto (III) usando trifluorhidrato de trietilamina

Se añadieron 0,85 g de trifluorhidrato de trietilamina a 4 ml de tolueno, seguido de la adición de 0,70 g de Compuesto (II) y permitiendo que reaccionaran durante 4 horas a 90 °C. La medición de la mezcla de reacción en este momento mediante HPLC indicó que el Compuesto (III) se había formado en un rendimiento de la reacción del 96 %. Después de que se dejara enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa al 5 % de hidróxido de potasio. Después de separar los líquidos, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Se añadió una solución acuosa de metanol al residuo resultante y el precipitado se retiró por filtración para obtener 0,43 g de Compuesto (III) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 84 %.

[Ejemplo 5] Síntesis del Compuesto (III) usando trifluorhidrato de trietilamina

Se añadieron 0,80 g de trifluorhidrato de trietilamina y 1,0 g de Compuesto (II) a 6 ml de heptano y se dejaron 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 en un rendimiento de la reacción del 93 %.

[Ejemplo 6] Síntesis del Compuesto (III) usando trifluorhidrato de trietilamina

La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 5 con la excepción de la utilización de 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 en un rendimiento de la reacción del 78 %.

[Ejemplo 7] Síntesis del compuesto (III) usando trifluorhidrato de trietilamina

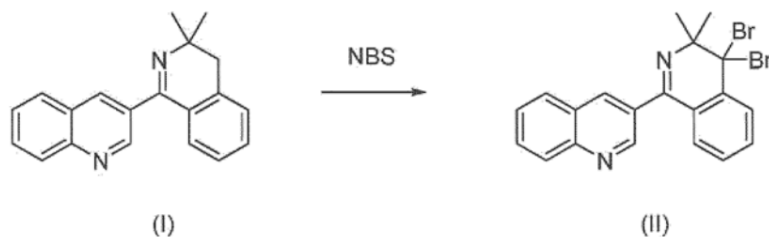
Se añadieron 0,88 g de trifluorhidrato de trietilamina a 4 ml de trietilamina seguido de la adición de 0,72 g del Compuesto (II) y se dejaron reaccionar durante 4 horas a 90 °C. La medición de esta mezcla de reacción mediante HPLC indicó que el Compuesto (III) se había formado en un rendimiento de la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

[Ejemplo 8] Síntesis del Compuesto (III) usando fluorhidrato de piridina al 70 %

Se añadieron 0,43 g de fluorhidrato de piridina al 70 % y 263 mg de piridina a 6 ml de tolueno seguido de la carga con 1,01 g del Compuesto (II). Después, 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 en un rendimiento de la reacción del 87 %.

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

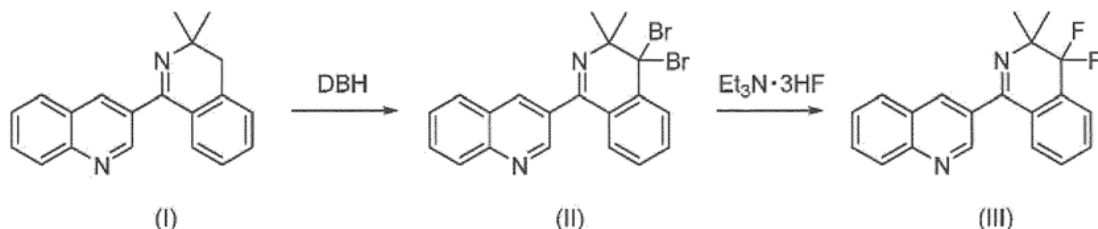
[Fórmula química 10]



5 Se calentaron 10 ml de clorobenceno añadidos de 1 g del Compuesto (I) a 93 °C. Después, se añadieron 1,40 g de N-bromosuccinimida y 29 mg de AIBN y se dejaron 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 en un rendimiento de la reacción del 90 %.

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

[Fórmula química 11]



15 Se añadieron 26,0 g de DHB y 650,2 mg de peroxidicarbonato de di(4-terc-butilciclohexilo) (pureza: 93 %) a 483,87 g de una solución de clorobenceno que contenía 21,73 g del Compuesto (I) seguido de calentamiento a 65 °C. Después de que se agitara durante 2,5 horas a 65 °C, la mezcla de reacción se enfrió a 45 °C y se retiró por destilación una parte del clorobenceno a presión reducida. Se filtraron 213,7 g de la mezcla de reacción resultante para obtener 223,4 g de filtrado. El clorobenceno se retiró por destilación adicionalmente a presión reducida para obtener 82,91 g de una solución de clorobenceno de Compuesto (II) (37,97 % en peso, rendimiento: 93,4 %).

20 Se añadieron 5,10 g de trifluorhidrato de trietilamina a 82,77 g de la solución de clorobenceno de Compuesto (II) obtenida mediante la reacción mencionada anteriormente seguido de calentamiento a 85 °C y agitación durante 6 horas. Después de enfriar a 60 °C, se añadieron 170,0 g de solución acuosa al 20 % de hidróxido de potasio seguido de enfriamiento a temperatura ambiente y agitación durante 15 minutos. Después, se realizó un procedimiento de separación de líquidos, 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 Compuesto (III) con un rendimiento del 93,4 %. El líquido de reacción se concentró a presión reducida para obtener 35,21 g de una solución de color negro. Se añadieron 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. Después, la solución se enfrió a 2 °C y se agitó durante 3 horas seguido de separación por filtración del precipitado. 21,85 g del sólido de color amarillo pálido resultante eran un clorhidrato del Compuesto (III). Pureza: 97,4 %, rendimiento: 84 %.

Datos del material del clorhidrato del Compuesto (III):

35 RMN-¹H (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

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

45 Se añadieron 105,0 g de éter metil t-butílico a 28,00 g de una solución acuosa al 10 % de hidróxido de sodio, seguido de la adición de 21,00 g del clorhidrato del Compuesto (III) mencionado anteriormente mientras se agitaba. Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, los líquidos se separaron y la capa orgánica resultante se lavó con 40 g de agua. Se añadieron 27,00 g de etanol a la capa orgánica resultante seguido de calentamiento a 59 °C y separación por destilación del éter metil-t-butílico. Después de enfriar la solución a 10 °C, se

añadieron 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) en forma de un sólido de color amarillo pálido (pureza: 98,1 %).

[Ejemplo 11] Síntesis de

5 6-bromo-3-(4,4-dibromo-3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)quinolina

[Fórmula química 12]



10 Se disolvieron 36,98 g de 6-bromo-3-(3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)quinolina en 740 ml de clorobenceno seguido de la adición de 34,74 g de DBH y 4,33 g de peroxidicarbonato de di(4-terc-butilciclohexilo) (pureza: 93 %) y 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 destilar el filtrado a presión reducida para retirar el disolvente, se añadieron 168 g de cloroformo al residuo, seguido de calentamiento a 60 °C y agitación durante 10 minutos a la misma temperatura.

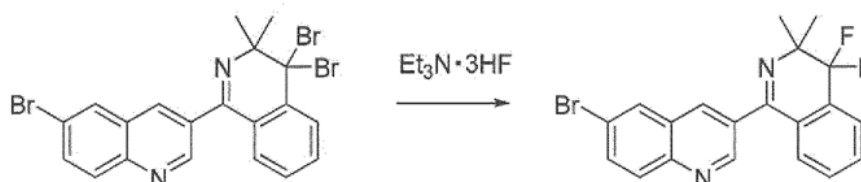
15 Después de enfriarse a 20 °C la mezcla de reacción se dejó reposar sin agitación durante 2 horas a la misma temperatura. Después, el precipitado se retiró por filtración para obtener 36,03 g del compuesto del título en forma de un sólido. Rendimiento: 68 %.

Datos materiales del compuesto del título:

20 RMN-¹H (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 a).

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

[Fórmula química 13]



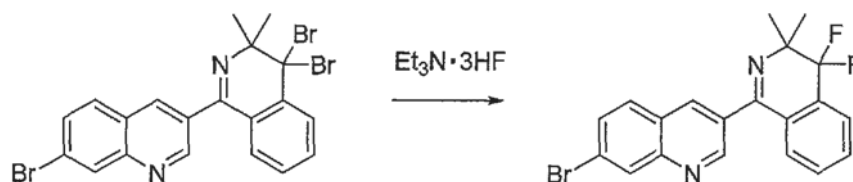
30 Se disolvieron 35,93 g de 6-bromo-3-(4,4-dibromo-3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)quinolina en 216 ml de tolueno seguido de la adición de 36,54 g de trifluorhidrato de trietilamina, calentamiento a 85 °C y agitación durante 4 horas a la misma temperatura. Después de enfriar a 30 °C, se añadieron 248,0 g de solución acuosa al 20 % de hidróxido de potasio seguido de la 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 retirar por filtración el sulfato de sodio, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 27,10 g de un aceite de color marrón. Se añadieron 62,90 g de etanol al aceite de color marrón 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 retiró por filtración. 22,31 g del sólido de color blanco resultante eran el compuesto del título. Rendimiento: 81 %.

40 Datos materiales del compuesto del título:

45 RMN-¹H (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).

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

[Fórmula química 14]



5 Se disolvieron 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 la utilización de 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, en 0,33 ml de tolueno seguido de 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 añadieron 6,0 g de solución acuosa
10 al 10 % de hidróxido de potasio seguido de agitación durante 1 hora. Después de añadir 6 ml de tolueno, se separaron los líquidos y la capa orgánica resultante se lavó con 6 g de agua, seguido del secado de la capa orgánica con sulfato de sodio. Después de retirar por filtración 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. 26,4 mg del sólido de color blanco resultante eran el compuesto del título. Rendimiento: 62 %.

15

Datos materiales del compuesto del título:

RMN-¹H (CDCl₃) 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),
20 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).

20

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

[Fórmula química 15]



25 Se disolvieron 103,2 mg de 3-(3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)-7-fluoroquinolina en 2 ml de clorobenceno seguido de la adición de 116,3 mg de DHB y 7,3 mg de peroxidicarbonato de di(4-terc-butilciclohexilo) (pureza: 93 %) y calentamiento 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 destilar el filtrado a presión reducida para retirar el disolvente, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. 109,6 mg del sólido resultante eran el compuesto del título.
30 Rendimiento: 70 %.

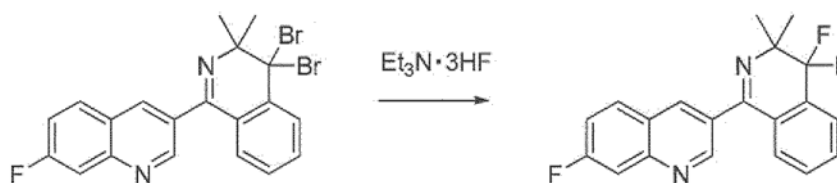
Datos materiales del compuesto del título:

RMN-¹H (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 =
35 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 a).

35

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

[Fórmula química 16]



40

Se disolvieron 101,0 mg de 3-(4,4-dibromo-3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)-7-fluoroquinolina en 0,6 ml de tolueno seguido de 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 añadieron 6,0 g de solución acuosa al 10 % de hidróxido de potasio seguido de agitación durante 1 hora. Después de añadir 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 retirar por filtración 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. 57,1 mg del aceite incoloro resultante eran el compuesto del título. Rendimiento: 77 %.

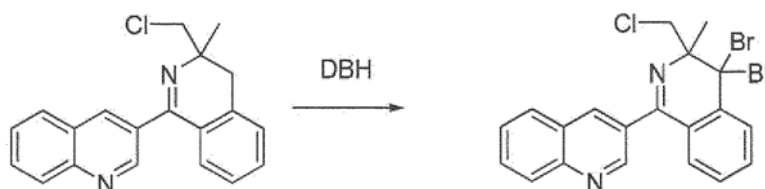
10 Datos materiales del compuesto del título:

RMN-¹H (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).

15

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

[Fórmula química 17]



20 Se disolvieron 651,0 mg de 3-(3-clorometil-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)quinolina en 13,35 g de clorobenceno, seguido de la adición de 696,2 mg de DBH y 87,0 mg de peroxidicarbonato de di(4-terc-butilciclohexilo) (pureza: 93 %) y calentamiento 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 retirar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. 461,4 mg del sólido resultante eran el compuesto del título. Rendimiento: 48 %.

25

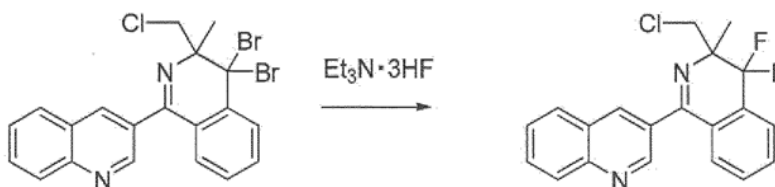
Datos materiales del compuesto del título:

30 RMN-¹H (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, s a), 1,43 (3H, s a).

30

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

[Fórmula química 18]



35

40 Se disolvieron 461,4 mg de 3-(4,4-dibromo-3-clorometil-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)quinolina en 3 ml de tolueno seguido de la adición de 520 mg de trifluorhidrato de trietilamina. Después, la mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante 6 horas a la misma temperatura. Después de enfriar a 25 °C, se añadieron 7,0 g de solución acuosa al 20 % de hidróxido de potasio y se agitaron durante 30 minutos. Después de añadir acetato de etilo, una capa orgánica obtenida mediante la realización de un procedimiento de separación de líquidos se secó 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. 332,2 mg del sólido resultante eran el compuesto del título. Rendimiento: 97 %.

45

Datos materiales del compuesto del título:

RMN-¹H (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), 7,5 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 7,6, 0,9 Hz), 3,99

(2H, s), 1,48 (3H, s).

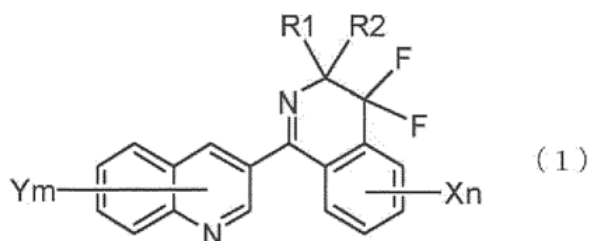
Aplicabilidad industrial

- 5 De acuerdo con la presente invención, puede proporcionarse un derivado de 4,4-difluoro-3,4-dihidroisoquinolina tanto fácilmente como eficientemente. Además, la presente invención tiene un alto valor en términos de uso industrial ya que permite que la producción industrial se realice ventajosamente.

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un compuesto representado por la fórmula general (1):

[Fórmula química 20]

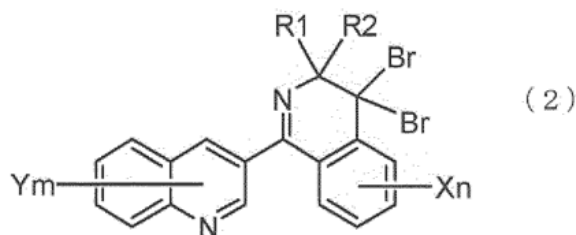


5

en la que R1 y R2 representan independientemente un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 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 de 3 a 10 átomos de carbono, X representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi opcionalmente sustituido que tiene de 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 de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y m representa un número entero de 0 a 6, que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (2):

15

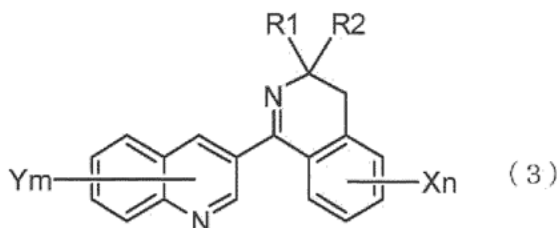
[Fórmula química 21]



en la que R1, R2, X, Y, n y m son los mismos que se han definido anteriormente, con fluoruro de hidrógeno.

20 2. El método para producir un compuesto representado por la fórmula general (1) descrita en la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula general (2) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (3):

[Fórmula química 22]



25

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

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

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