

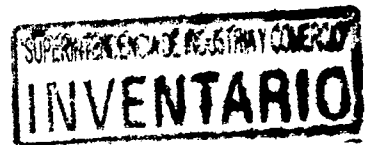
D.P.

Organización y
Digitalización CSA Ltda



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

DUN
OK

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-70052

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

PROCESO PARA LA PREPARACION DE AMINAS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07C 209/28 // A01N 45/02

71. SOLICITANTE

SYNGENTA PARTICIPATIONS AG.

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

08/07/2008

SS



No. 08-070052- -00000-0000

Fecha: 2008-07-08 15:26:08 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **Syngenta Participations AG.**

Dirección: Schwarzwaldallee 215, CH-4058
Basilea, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución : Suiza.

Teléfono: Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: Jiescobar@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número 39.779.452 T.P.68.228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/011885 Fecha 11 de diciembre de 2006

Publicación Internacional No. WO 2007/068417 A3 Fecha 21 de junio de 2007

6 **TÍTULO (54)**

PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE AMINAS.

7 **Clasificación Internacional (51)**

C07C 209/28

A01N45/02

8 **Prioridad**

(33) País de Origen

EUROPA

EUROPA

(32) Fecha

12 de diciembre de 2005

21 de abril de 2006

(31) Número de Solicitud

05027072.7

06008248.4

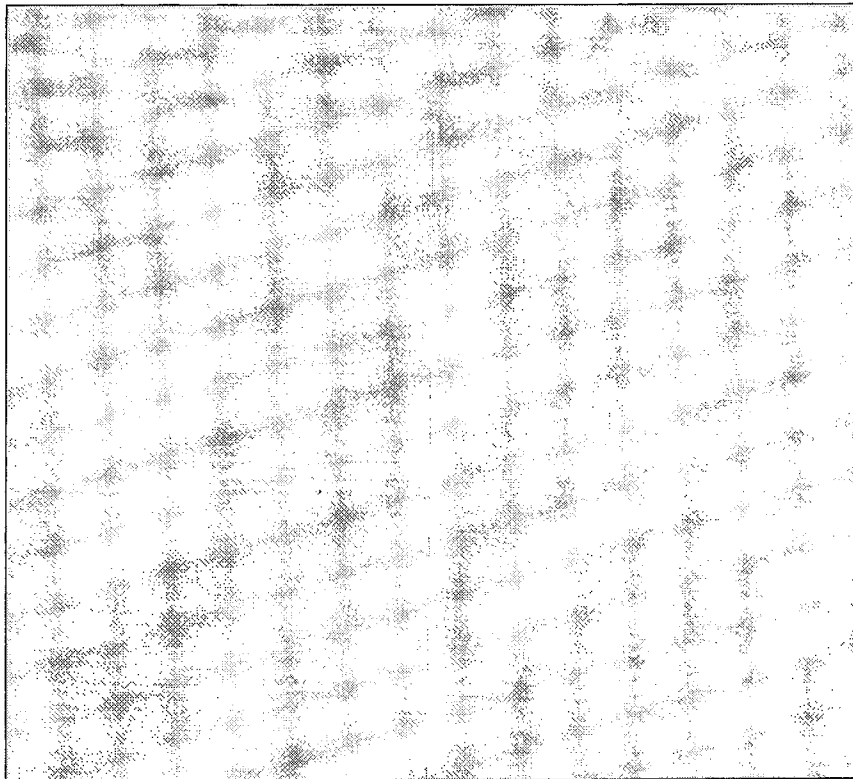
SI ☒ NO ☐

9 **Comprobante de pago No.** 08 - 49.900 // 08 - 49.898 // 08 - 49.899 // 08 - 49.878 // 08 - 49.879 // 08 - 43.932 08 - 43.933

Fecha 20/006/08 // 20/006/08 // 20/006/08 // 20/006/08 // 20/006/08 // 04/06/08 // 04/06/08.

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68.228

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 49.900
FECHA : JUNIO 20 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-070052- -00000-0000

Fecha: 2008-07-08 15:26:08 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

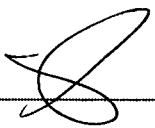
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3418236	20/06/2008	46,620,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
		TOTAL :	\$ 1,000.00

SON MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 49.898
FECHA : JUNIO 20 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-070052- -00000-0000

Fecha: 2008-07-08 15:26:08 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEY Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3418236	20/06/2008	46,620,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
		TOTAL :	\$ 1,000.00

SOY MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-070052- -00000-0000

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 49,899

FECHA : JUNIO 20 DE 2008

Fecha: 2008-07-08 15:26:08 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3418236	20/06/2008	46,620,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			1,000.00
		TOTAL :	\$ 1,000.00

SON MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-070052- -00000-0000

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 49,378
FECHA : JUNIO 20 DE 2008

Fecha: 2008-07-08 15:26:08 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3418236	20/06/2008	46,620,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI
			TOTAL : \$ 23,000.00

SOMOS VEINTITRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 49.879
FECHA : JUNIO 20 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-070052- -00000-0000

Fecha: 2008-07-08 15:26:08 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3418236	20/06/2008	46,620,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	23,000.00
		TOTAL :	\$ 23,000.00

SOLO VEINTIYRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 43,932
FECHA : JUNIO 4 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-070052- -00000-0000

Fecha: 2008-07-08 15:26:08 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3418225	03/06/2008	39,390,000.00

**** C O N C E P T O ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			226,000.00
		TOTAL :	\$ 226,000.00

SO DOSCIENTOS VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 8001

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-070052- -00000-0000

Fecha: 2008-07-08 15:26:08 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 43,933
FECHA : JUNIO 4 DE 2008

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3418225	03/06/2008	39,390,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	226,000.00
		TOTAL :	\$ 226,000.00

SI DOSCIENTOS VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

GENERAL
POWER OF ATTORNEY
DOCUMENTO DE PODER

The undersigned

acting on behalf of and representing
SYNGENTA PARTICIPATIONS AG, a company
incorporated under the law of Switzerland

domiciled at Basel, Switzerland

hereby appoints
JIMENA ESCOBAR-URIBE and/or IGNACIO ESCOBAR-URIBE

domiciled at Bogota, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

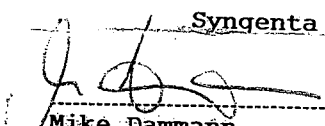
as our true and legal attorneys with the necessary powers: 1. to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs, commercial engravings and names, trademarks, domain names, copyrights and neighbouring rights, plant varieties, health licenses as well as their assignments, extensions, renewals, changes of name and domicile; 2. to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3. to intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial engravings and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions; actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to industrial property matters, copyrights and neighbouring rights and obtentor of plant varieties rights.

To this effect, we hereby authorize them to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general to take, before said authorities, pertinent steps to the above-mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect our interests, with all other necessary legal faculties, and we hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to our benefit.

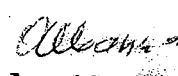
This power comprises the authority to ratify or confirm on our behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, conciliating, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed at **Basel, Switzerland**
on **February 7, 2001**

Syngenta Participations AG


Mike Dammann

Trademark Specialist


Annette Wanner

Application Specialist

El suscrito

obrando en nombre y representación de
SYNGENTA PARTICIPATIONS AG,
constituida y organizada según las leyes de Suiza.

con domicilio en Basilea, Suiza

nombra a
JIMENA ESCOBAR-URIBE y/o IGNACIO ESCOBAR-URIBE

domiciliados en Bogotá, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente: 1. para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, registro de marcas, nombres de dominio, registro de derechos de autor y derechos conexos, registro de variedades vegetales, depósito de nombres comerciales y enseñanzas, registros sanitarios, así como sus trasposos, prórrogas, renovaciones, cambios de nombre y de domicilio; 2. elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clase; 3. intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso, y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre o enseñanza comerciales; observaciones u oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad industrial; el ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial, los derechos de autor y derechos conexos y los derechos de obtentor de variedades vegetales.

A este efecto, los facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses, con todas las demás facultades necesarias y por este documento desde ahora declaramos válido y bueno todo lo que los apoderados hicieren en nuestro beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, confirmar en nuestro nombre, transigir, comprometer, conciliar, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en **Basilea**
el **7 FEBRERO, 2001**

SYNGENTA PARTICIPATIONS AG



LEGALIZATION

I, the undersigned Notary Public, residing in Basle (Switzerland), certify as true and authentic the signatures applied on the back of this document by **Messrs. Mike Dammann**, German citizen, residing in Eimeldingen (Germany), and **Mrs. Annette Wanner**, French citizen, residing in Wentzwiller (France).

These two persons are authorized to represent, the first as Trademark Specialist, the second as Application Specialist the **Syngenta Participations AG**, a company limited by shares legally domiciled in Basle, with their joint signature by two according to a special power of attorney.

I know the named and their signatures personally.

Basle, this 1th fourteenth day of February 2001 (two thousand-one).

Leg.Prot.Nr. 655/2001

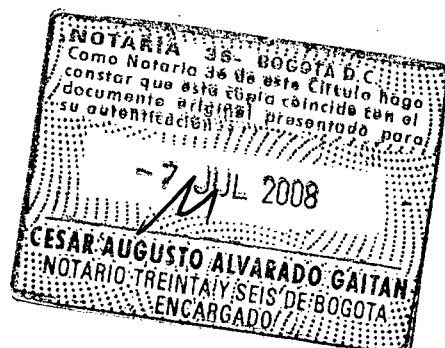
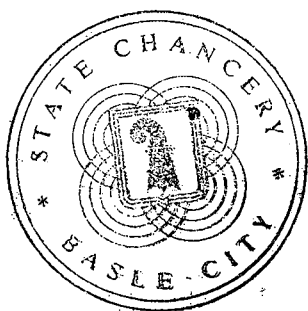
Legalization

We hereby certify that the signature of Mr.

D. Pir. C. K. 1006
notary public in Basle (Switzerland), who is personally known to us, is genuine.

Basle, 15. Feb. 2001
No. 2'648

State Chancery of the
Canton of Basle-City





Consulado de Colombia

Berna

AUTENTICACION DE FIRMA No. 0233

BERNA, 15 DE FEBRERO DEL 2001

El Suscrito Segundo Secretario Encargado
de las funciones consulares de la embajada de la república de
Colombia

CERTIFICA

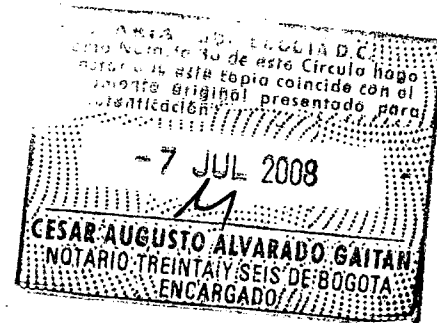
Que la señora *HEIDI FISCHER*, que autoriza el presente documento, ejercía legalmente en la fecha expresada, las funciones de Oficial de la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos, son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales, de acuerdo con el registro que se lleva en este Consulado.

El Suscrito Segundo Secretario Encargado de las Funciones Consulares de la Embajada, no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento autenticado.



Jose Ignacio Arbeláez M.

- Pagado Impuesto de Timbre: US\$ 7.00
- Pagado Derechos Consulares: US\$ 15.00



lelel.
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
Crisoluz
416459

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2001 MAR - 8 *mp*
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NOTARIA 26- BOGOTA D.C.
Como Notaria 26 de este Circuito hago
constar que esta copia coincide con el
documento original presentado para
su autenticación.
- 7 JUL 2008
CESAR AUGUSTO ALVARADO GAITAN
NOTARIO TREINTAY SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento que lleva el sello de legalización No. 416459 de marzo 8 de 2001 y firmado por el Jefe de Legalizaciones en Santafé de Bogotá D.C. (firma ilegible), el cual corresponde a un documento de poder en inglés con su correspondiente traducción al español (razón por la cual no se hace traducción del mismo texto), otorgado por la sociedad **SYNGENTA PARTICIPATIONS AG**, constituida y organizada según las leyes de Suiza, domiciliada en Basilea, Suiza a Jimena Escobar-Uribe y/o Ignacio Escobar-Uribe y firmado en Basilea, Suiza el 7 de febrero de 2001 por Mike Dammann, Especialista en Marcas y por Annette Wanner, Especialista en Solicitudes.

LEGALIZACIÓN

Yo, el suscrito Notario Público, residente en Basilea (Suiza), certifico como verdaderas y auténticas las firmas inscritas en el reverso de este documento por los señores **Mike Dammann**, ciudadana alemán, residente en Eimeldingen (Alemania) y la señora **Annette Wanner**, ciudadana francesa, residente en Wentzwiller (Francia).

Estas dos personas están autorizadas para representar, el primero como Especialista de Marcas, la segunda como Especialista de Solicitudes, a **Syngenta Participations AG**, una sociedad limitada por acciones legalmente domiciliada en Basilea, con su firma conjunta por dos de acuerdo con un poder especial.

Conozco a las nombradas y a sus firmas personalmente.

Basilea, este 14 (decimocuarto) día de febrero de 2001 (dos mil uno).

(fdo) Firma ilegible
Sello oficial notarial
Conrad Haab I.U.D.
Leg. Prot. 655/2001

Legalización(Sello)

Por medio del presente certificamos que la firma del señor(ilegible) notario público en Basilea (Suiza), quien es personalmente conocido por nosotros, es genuina.

Basilea, 15 de febrero de 2001

No. 2'648

Cancillería de Estado del Cantón de la Ginebra

(sello oficial)

(fdo) Heidi Fischer

La firma y sello precedentes fueron autenticados por el Consulado de Colombia en Berna, Suiza, el día 15 de febrero de 2001, bajo el número 0233, firmado por José Ignacio Arbeláez M.



Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE

Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

Imen
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
Cespedes

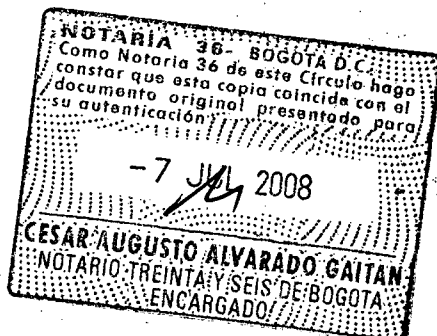
416533

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD POR EL TEXTO

2001 MAR -8 A 11:12

M. J. J.
JEFE DE RELACIONES
SANTO DOMINGO, BOGOTÁ D.C.

CUYA FIRMADA EN EL
DOCUMENTO DE LA
LAS FIRMAS



ANEXOS

INVENTORES

1.)

TOBLER, Hans

(c/o Syngenta Crop Protection AG, Schwarzwaldallee 215, 4058 Basilea, Suiza);

2.)

WALTER, Harald

(c/o Syngenta Crop Protection AG, Schwarzwaldallee 215, 4058 Basilea, Suiza);

3.)

CORSI, Camilla

(c/o Syngenta Crop Protection AG, Schwarzwaldallee 215, 4058 Basilea, Suiza);

4.)

EHRENFREUND, Josef

(c/o Syngenta Crop Protection AG, Schwarzwaldallee 215, 4058 Basilea, Suiza);

5.)

GIORDANO, Fanny

(c/o Syngenta Crop Protection AG, Muenchwilen AG, Breitenloh 5, CH-4333 Muenchwilen, Suiza);

6.)

ZELLER, Martin

(c/o Syngenta Crop Protection AG, Muenchwilen AG, Breitenloh 5, CH-4333 Muenchwilen, Suiza).

RESUMEN

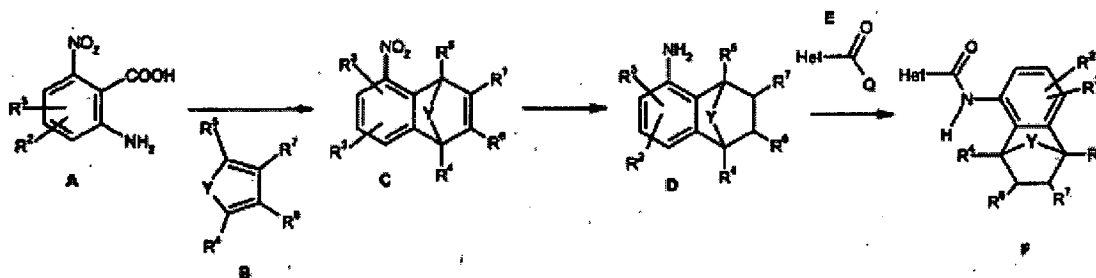
La presente invención se relaciona con un proceso novedoso para la preparación del compuesto de la fórmula general (I), en donde R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo C_{1-6} , que comprende tratar con un agente de reducción un compuesto de la fórmula general (II): en donde R^1 y R^2 tienen los mismos significados dados para los compuestos de la fórmula (I), R^3 es H o alquilo C_{1-4} y Ph es fenilo, o un compuesto de la fórmula general (III): en donde R^1 , R^2 , R^3 y Ph tienen los mismos significados dados para el compuesto de la fórmula (II), el agente de reducción es efectivo para clivar la porción bencilo $Ph-CH(R^3)-$ a partir de la porción bencilamino $PhCH(R^3)NH-$ en el compuesto de la fórmula (II) o en el compuesto de la fórmula (III) para dejar un grupo amino y, adicionalmente, en el caso del compuesto de la fórmula (III), para reducir el enlace 2,3-doble y el enlace doble unido a la porción R^1R^2C- en la posición 9 del anillo benzonorborneno a enlaces sencillos. Ésta también se relaciona con procesos para la preparación de los compuestos (II) y (III) y sus precursores y a los compuestos (II) y (III) en si mismos y ciertos de sus precursores, que son compuestos novedosos. Los compuestos (I) son útiles para la preparación de varios fungicidas de benzonorbornen-5-amida de ácido heterociclo-carboxílico.

PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE AMINAS

La presente invención se relaciona con un proceso novedoso para preparar ciertos 5-amino-benzonorbornenos y su uso para preparar benzonorbornenil-amidas de ácido carboxílico, que son útiles como microbicidas y especialmente como fungicidas.

Varios benzonorbornen-5-amidas de ácido heterociclíl-carboxílico, métodos para su preparación y su uso como microbicidas se describen en la WO 04/035589. De acuerdo con 04/035589, estas amidas se pueden preparar como se destaca en el esquema 1 adelante.

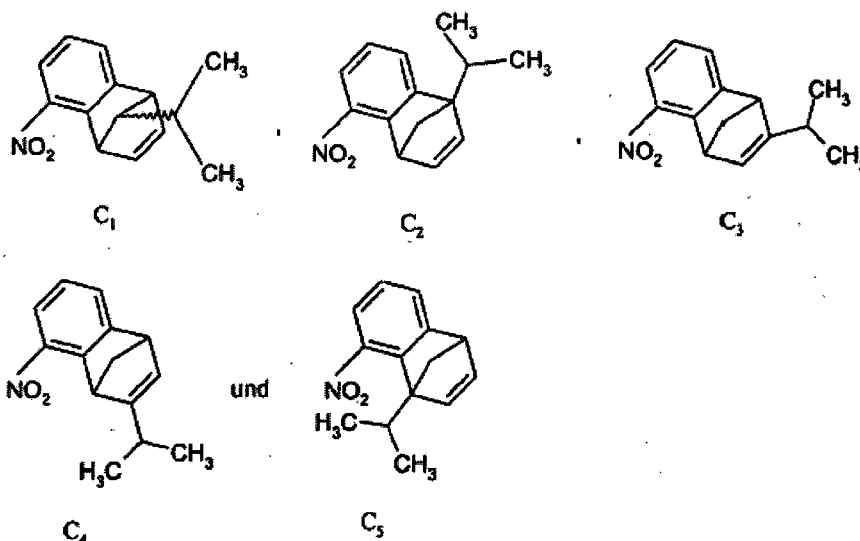
Esquema 1



En la síntesis mostrada en el esquema 1, un 3-nitrobencino, generado a partir de un ácido 6-nitro-antranílico (A), se hace reaccionar con un 1,4-dieno cíclico (B), tal como 5-isopropil-ciclopentadieno, para formar un 5-nitro-benzonorbornadieno (C) en una reacción Diels-Alder. Bajo condiciones de reducción catalítica estándar (por ejemplo, utilizando níquel Raney o paladio sobre carbono en un

disolvente tal como metanol), el grupo 5-nitro y el enlace 2,3-doble del 5-nitro-benzonorbornadieno (C) se reducen para formar el 5-amino-benzonorborneno (D). La reacción del 5-amino-benzonorborneno (D) con un ácido heterociclílico o un derivado de ácido heterociclílico-carboxílico (E), en donde Q puede ser hidroxilo, fluoro, cloro o bromo, en un disolvente tal como diclorometano da benzonorbornen-5-il-amida de ácido heterociclílico-carboxílico (F). Un ejemplo de (D) es 5-amino-9-isopropil-benzonorborneno, que es un precursor de una amida de, por ejemplo, ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico.

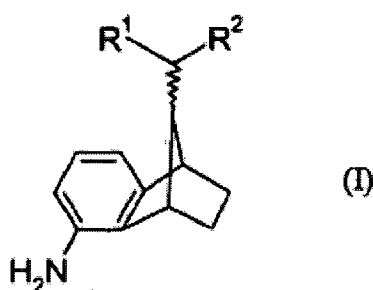
El problema con la síntesis destacada en el esquema 1 es que se forma un número de impurezas isoméricas no deseadas. Por ejemplo, en la preparación del 5-nitro-benzonorbornadieno (C), en donde R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son todos H y Y es CH-isopropilo, mediante la reacción Diels-Alder, se forman los siguientes regio-isómeros:



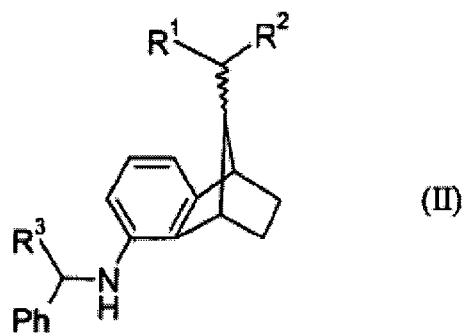
Desafortunadamente, el isómero C₁ deseado se forma en un rendimiento relativamente bajo. Mientras que los isómeros no esperados se pueden remover, al final de la reacción Diels-Alder o en una etapa posterior, mediante técnicas convencionales tal como cristalización fraccional o destilación fraccional o por métodos cromatográficos, esta ruta sintética no es muy adecuada para producción a gran escala.

Una solución a este problema se proporciona por el proceso actual que permite que se prepare 5-amino-benzonorborneno (D) en una forma económicamente favorable en buena proporción y calidad.

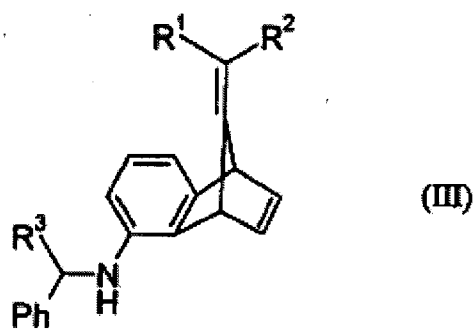
Así, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula general (I):



en donde R¹ y R² son independientemente H o alquilo C₁₋₆, que comprende tratar con un agente de reducción un compuesto de la fórmula general (II):



en donde R^1 y R^2 tienen los significados dados para el compuesto de la fórmula (I), R^3 es H o alquilo C_{1-4} y Ph es fenilo, o un compuesto de la fórmula general (III):



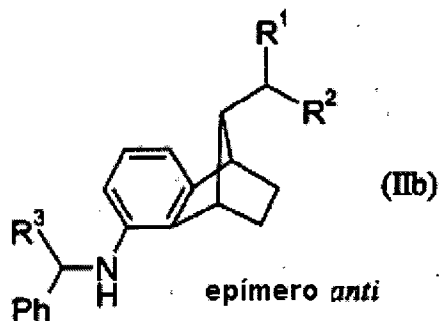
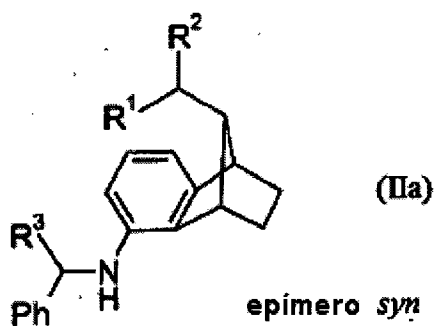
en donde R^1 , R^2 , R^3 y Ph tienen los significados dados para el compuesto de la fórmula (II), el agente de reducción es efectivo para clivar la porción bencilo $Ph-CH(R^3)-$ a partir de la porción bencilamino $PhCH(R^3)NH-$ en el compuesto de la fórmula (II) o en el compuesto de la fórmula (III) para dejar un grupo amino y, adicionalmente, en el caso del compuesto de la fórmula (III), para reducir el enlace 2,3-doble y el enlace doble se une a la porción R^1R^2C en la posición 9 del anillo benzonorborneno a enlaces sencillos.

Cada porción alquilo es una cadena lineal o ramificada y, depende de que contenga 1 a 4 o 1 a 6 átomos de carbono, es, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, iso-propilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, neo-pentilo, n-hexilo o 1,3-dimetilbutilo.

R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo C_{1-6} . Ellos pueden ser H o uno puede ser H y el otro un grupo alquilo C_{1-6} o ellos pueden ser los mismos o grupos alquilo diferentes. De interés particular son los compuestos en donde R^1 y R^2 se seleccionan de H, metilo y etilo, y especialmente aquellos compuestos en donde R^1 y R^2 son metilo.

R^3 es H o Alquilo C_{1-4} . Más convenientemente, este es H.

El compuesto de la fórmula general (II) puede estar en dos formas estereo-isoméricas (IIa) o (IIb) o mezclas de ambos en cualesquier proporciones, (IIa) siendo el epímero *syn* y (IIb) el epímero *anti*:

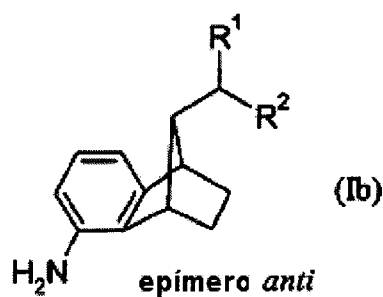
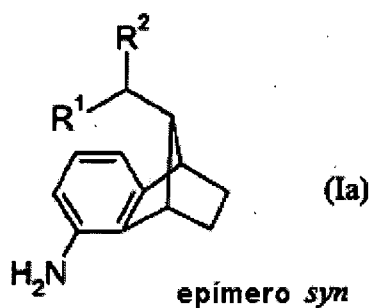


El epímero *syn* (IIa) puede existir en dos formas estereoisoméricas: la forma *syn* (+) y la forma *syn* (-). La

invención cubre el uso de ambas formas y mezclas de ambos en cualesquier proporciones. El epímero *anti* (IIb) puede existir en dos formas estereoisoméricas: la forma *anti* (+) y la forma *anti* (-). La invención cubre el uso de ambas formas y mezclas de ambos en cualesquier proporciones.

El compuesto de la fórmula general (III) puede existir en dos formas estereoisoméricas: la forma (+) y la forma (-). La invención cubre el uso de ambas formas y mezclas de ambos en cualesquier proporciones.

El compuesto de la fórmula general (I) puede estar en dos formas estereo-isoméricas (Ia) o (Ib) o mezclas de ambos en cualesquier proporciones, (Ia) siendo el epímero *syn* y (Ib) el epímero *anti*:



El epímero *syn* (Ia) puede existir en dos formas estereoisoméricas: la forma *syn* (+) y la forma *syn* (-). La invención cubre la preparación de ambas formas y mezclas de ambos en cualesquier proporciones. El epímero *anti* (Ib) puede existir en dos formas estereoisoméricas: la forma *anti* (+) y

la forma *anti* (-). La invención cubre la preparación de ambas formas y mezclas de ambos en cualesquier proporciones.

El clivaje reductor de la porción bencilo del compuesto de la fórmula (II) se puede llevar a cabo utilizando cualquier agente reductor efectivo. Particularmente efectivo es Hidrógeno en la presencia de un catalizador de hidrogenación de metal, por ejemplo un catalizador de rodio o preferiblemente a un catalizador de paladio tal como paladio sobre carbono. La cantidad del agente reductor utilizado estará normalmente de 1 a 5, típicamente de 1 a 1.3 equivalentes mol del compuesto (II). En donde el agente de reducción es Hidrógeno, la cantidad del catalizador utilizada estará normalmente de 0.001 a 0.5, típicamente de 0.01 a 0.1 equivalentes mol del compuesto (II). Un catalizador de hidrogenación de metal producirá normalmente una mezcla de los epímeros *syn* y *anti* (IIa) y (IIb). La reducción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente inerte, por ejemplo, un alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol o 2-propanol o un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano, metil éter de terc-butilo, dioxano, acetato de etilo o dimetoxietano o una mezcla de tales disolventes. Típicamente el disolvente es tetrahidrofurano o metanol.

La temperatura en la que la reducción se lleva a cabo no es crítica. De forma adecuada se lleva a cabo de 0° C a 80° C, típicamente de 0° C a 25° C, y convenientemente a temperatura ambiente. De forma similar la presión no es

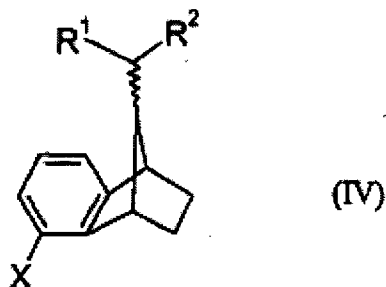
crítica y la reducción se puede desarrollar a presión reducida o elevada, pero es convenientemente desarrollarla a presión ambiente.

El tiempo tomado para completar la reducción dependerá, *inter alia*, en la escala y condiciones de la reacción, pero normalmente tomará de 1 a 48 horas y típicamente de 1 a 6 horas.

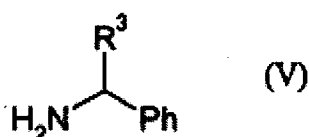
El clivaje reductor de la porción bencilo del compuesto de la fórmula (III) se puede también llevar a cabo utilizando cualquier agente reductor efectivo. El tipo de agente reductor, catalizador, disolvente y condiciones de reacción descritas anteriormente con respecto a la reducción del compuesto de la fórmula (II) son igualmente efectivas para la reducción del compuesto de la fórmula (III) excepto que la cantidad del agente reductor utilizado estará normalmente de 3 a 6, típicamente de 3 a 3.3 equivalentes mol del compuesto (III), por la reducción adicional de los dos enlaces dobles así como también el clivaje de la porción bencilo. La cantidad del catalizador utilizada, la temperatura y la presión de la reacción y el tiempo de la reacción se tomará para si misma como para la reducción del compuesto de la fórmula (II).

El compuesto de la fórmula general (II) se pueden preparar mediante un proceso que forma otro aspecto de la

presente invención. Este proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (IV):



en donde R¹ y R² tienen los mismos significados dados anteriormente y X es cloro o bromo, con una bencilamina de la fórmula general (V):



en donde R³ y Ph tienen los mismos significados dados anteriormente, en la presencia de una base y una cantidad catalítica de por lo menos un complejo de paladio.

Las bases adecuadas para llevar a cabo el proceso anterior incluyen alcóxidos tal como terc-butóxido de sodio y potasio y metóxido y etóxido de sodio, y bases inorgánicas tal como carbonatos, por ejemplo carbonatos de potasio, sodio y cesio, hidróxidos, por ejemplo hidróxidos de sodio y potasio, y fosfatos, por ejemplo fosfato de potasio. Particularmente útiles son los alcóxidos, especialmente terc-butóxido de sodio.

Cuando se utiliza hidróxido de sodio o potasio como la base, se puede agregar un catalizador de transferencia de fase tal como bromuro de cetiltrimetilamonio.

La cantidad de base utilizada es típicamente de 1 a 3 equivalentes mol del compuesto (IV), por ejemplo 1 a 2 equivalentes mol.

El complejo de paladio utilizado en el proceso se formará generalmente a partir de un precursor de paladio y por lo menos un ligando adecuado. En donde el proceso se lleva a cabo en un disolvente, el complejo normalmente será soluble en el disolvente. En el contexto de este proceso los complejos de paladio incluyen expresamente aquellos que consisten de compuestos de paladio orgánico cíclicos ("paladaciclos") y ligandos fosfino secundarios.

El complejo de paladio se puede utilizar como una especie pre-formada robusta o se puede formar in situ. Típicamente se hace al hacer reaccionar un precursor de paladio con por lo menos un ligando adecuado. En el caso de transformaciones incompletas, cantidades residuales del precursor de paladio o del ligando pueden estar presentes en la mezcla de reacción no disuelta.

Los precursores de paladio útiles se pueden escoger a partir de acetato paladio, cloruro paladio, solución de cloruro paladio, $\text{paladio}_2\text{-(dibencilideno acetona)}_3$ o paladio-

(dibencilideno acetona)₂, paladio-tetrakis(trifenilfosfino), paladio/carbono, paladio dicloro- bis(benzonitrilo), paladio-(tris-terc-butilfosfino)₂ o una mezcla de paladio₂-(dibencilideno acetona y paladio-(tris-t-butilfosfino)₂.

Los ligandos útiles son, por ejemplo, ligandos fosfino terciarios, Ligandos N-heterocíclicos de carbeno y ligandos de ácido fosfínico. Los Ligandos fosfino terciarios son generalmente de dos tipos: ligandos monodentados y bidentados. Un ligando monodentado puede ocupar un sitio de coordinación de paladio mientras que un ligando bidentado ocupa dos sitios de coordinación de paladio y por lo tanto es capaz de alquilatar las especies de paladio.

Los siguientes son ejemplos de fosfino terciario, Carbeno N-heterocíclico y ligandos de ácido fosfínico y un paladaciclo con un ligando fosfino secundario.

(A) Ligandos fosfino monodentados:

Tri-terc-butilfosfino, tri-terc-butilfosfonio tetrafluoroborato ("P(tBu)₃HBF₄"), tris-orto-tolilfosfino ("P(oTol)₃"), tris-ciclohexilfosfino ("P(Cy)₃"), 2-di-terc-butil-fosfino-1,1'-bisfenilo ("P(tBu)₂BiPh"), 2-di-ciclohexil-fosfino-1,1'-bisfenilo ("P(Cy)₂BiPh"), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bisfenilo ("x-Phos"), y terc-butil-di-1-adamantil-fosfino

("P(tBu)(Adam)₂"). Más información de ligandos fosfino monodentados se puede encontrar en la US-2004-0171833.

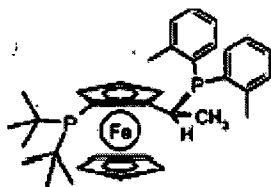
(B) Ligandos fosfino bidentados terciarios:

(B1) Ligandos bifosfino:

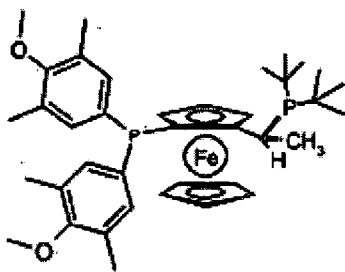
(B1.1) Ligandos Ferrocenil- bifosfino (ligandos "Josiphos"):

1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf), 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)-ferroceno, (R)-(-)-1-[(S)-2-(bis(4-trifluorometilfenil)fosfino)ferrocenil]etil-di-terc-butilfosfino, (R)-(-)-1-[(S)-2-(di(3,5-bis-trifluorometilfenil)fosfino)ferrocenil]etil-diciclohexilfosfino, (R)-(-)-1-[(S)-2-(di(3,5-bis-trifluorometilfenil)fosfino)-ferrocenil]etildi(3,5-dimetilfenil)fosfino, (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)-ferrocenil]etildi-terc-butilfosfino, (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]-etildiciclohexilfosfino, (S)-(+)-1-[(R)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-diciclohexilfosfino, (S)-(+)-1-[(R)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildifenil-fosfino, (R)-(-)-1-[(S)-2-(bis(3,5-dimetil-4-metoxifenil)fosfino)ferrocenil]-etildiciclohexilfosfino, (S)-(+)-1-[(R)-2-(difurilfosfino)ferrocenil]etildi-3,5-xililfosfino, (R)-(-)-1-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etildi-terc-butilfosfino, (S)-(+)-1-[(R)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etildi-terc-butilfosfino, (R)-(-)-1-[(S)-2-

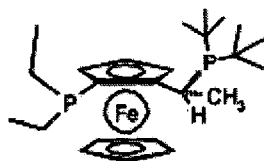
(difenilfosfino)ferrocenil]etildiciclohexilfosfino, (R)-(+)-
 1-[(R)-2-(difenil-fosfino)ferrocenil]etildiciclohexilfosfino,
 (S)-(+)-1-[(R)-2-(difenilfosfino)-
 ferrocenil]etildiciclohexilfosfino, (R)-(-)-1-[(S)-2-
 (diciclohexilfosfino)ferrocenil]- etildifenilfosfino, (R)-(-
)-1-[(S)-2-(difenil) fosfino)ferrocenil]etildi(3,5-
 dimetilfenil) fosfino, (R)-(-)-1-[(S)-2-(di-terc-butil-
 fosfino)ferrocenil]etil-di-o-tolilfosfino



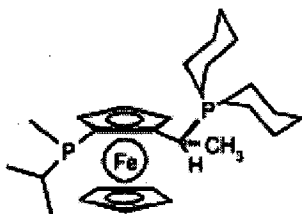
(R)-(-)-1-[(S)-2-(bis(3,5-dimetil-4-
 metoxifenil) fosfino)ferrocenil]-etil-di-terc-butilofosfino



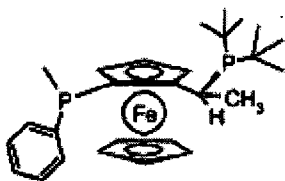
(R)-(-)-1-[(S)-2-(dietilfosfino)ferrocenil]-etil-di-terc-
 butilfosfino



(R)-(-)-1-[(S)-2-(P-metil-P-isopropil-
 fosfino)ferrocenil]etildiciclohexilfosfino



(R)-(-)-1-[(S)-2-(P-metil-P-fenil-fosfino)ferrocenil]etil-di-terc-butilfosfino



y mezclas racémicas de estos, especialmente mezclas racémicas de 1-[2-(di-terc-butilfosfino)-ferrocenil]etil-di-otolilfosfino, 1-[2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildi-terc-butilfosfino y 1-[2-(difenilfosfino)ferrocenil]etildiciclohexilfosfino.

(B1.2) ligandos Binaftil-bisfosfino:

2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil ("BINAP"), R-(+)-2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftil ("ToI-BINAP"), 2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftil racémico ("ToI-BINAP" racémico)

(B1.3) 9,9-Dimetil-4,5-bis(difenil-fosfino)-xanteno ("Xantphos").

(B2) Ligandos Aminofosfino2:

(B2.1) Ligandos Bifenilo:

2-diciclohexilo fosfino-(N,N-dimetilamino)-1,1'-bifenil
("PCy₂NMe₂BiPh") 2-di-tercbutilfosfino-(N,N-dimetilamino)-
1,1'-bifenil ("P(tBu)₂NMe₂BiPh").

(C) Ligandos N-heterocíclicos de carbeno:

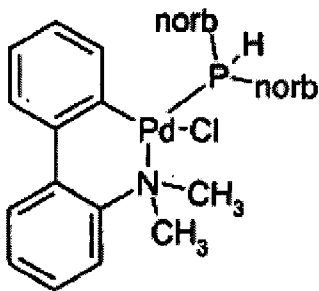
Cloruro de 1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)-imidazolio ("I-
Pr"), cloruro de 1,2-bis(1-adamantil)-imidazolio ("I- Ad") y
cloruro de 1,3-bis-(2,6-metilfenil)-imidazolio ("I-Me").

(D) Ligandos de ácido fosfínico:

di-terc-butyl-fosfinóxido.

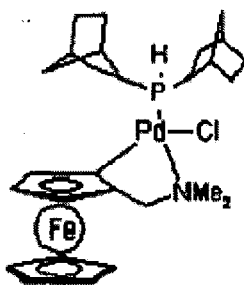
(E) Paladaciclos que contienen un ligando fosfino secundario:

el complejo de la fórmula (A-I)



(A-I)

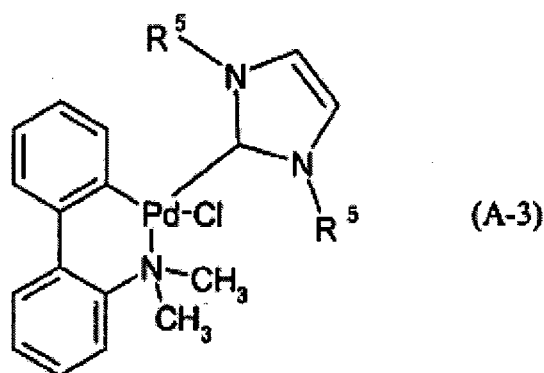
en donde "norb" es norbornilo, y el complejo de la fórmula (A-2)



(A-2)

El complejo de paladio (A-1) como se describe en *synlett*, 2549-2552 (2004) bajo el código llamado "SK-CC01-A". El complejo (A-2) como se describe en *synlett*. (ibid) bajo el código llamado "SK-CC02-A".

Ejemplos adicionales de los complejos de paladio que contienen ligandos de ácido fosfínico se describen en *J. Org. Chem.* 66, 8677-8681 bajo los códigos llamados "POPd", "POPd2" y "POPd1". Ejemplos adicionales de los complejos de paladio que contienen ligandos carbeno IV-heterocíclicos son naftoquinona-1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno-paladio ($["Pd-NQ-Pr]_2$), divinil-tetrametilsiloxano-1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno-paladio ("Pd-VTS-IPr"), bicloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno-paladio ("Pd-Cl-IPr"), diacetato de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno-paladio ("Pd-OAc-IPr"), cloruro de alil-1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno-paladio ("Pd-Al-Cl-IPr") y un compuesto de la fórmula (A-3):



en donde R^5 es 2,6-diisopropilfenilo o 2,4,6-trimetilfenilo. Más información $[Pd-NQ-IPr]_2$, Pd-VTS-IPr, Pd-Cl-IPr, Pd-OAc-IPr y Pd-Al-Cl-IPr se puede encontrar aproximadamente en Organic Letters, 4, 2229-2231 (2002) y synlett., 275-278, (2005). Más información del compuesto de formula (A-3) se puede encontrar en Organic Letters, 5, 1479-1482 (2003).

Un complejo de paladio único o una mezcla de diferentes complejos de paladio pueden ser utilizadas en el proceso para preparar el compuesto de la fórmula general (II).

Los precursores de paladio que son particularmente útiles para la formación del complejo de paladio son aquellos seleccionados de acetato paladio, paladio₂-(dibencilideno acetona)₃, paladio-(dibencilideno acetona)₂, solución de cloruro paladio o una mezcla de paladio₂-(dibencilideno acetona)₃ y paladio-(tris-terc.-butilfosfino)₂. El acetato paladio es especialmente útil, como lo es cloruro paladio.

Por lo menos un ligando se utiliza para la formación del complejo de paladio. Normalmente el complejo de paladio

tendrá por lo menos un ligando escogido de un ligando fosfino terciario monodentado, un ligando fosfino terciario bidentado y un ligando Carbeno N-heterocíclico, y típicamente por lo menos un ligando escogido de un ligando ferrocenil-bifosfino, un ligando binaftil-bisfosfino y un ligando aminofosfino.

Particularmente adecuados son los complejos de paladio que contienen por lo menos un ligando seleccionado de tri-terc-butilfosfino, $P(tBu)_3HBF_4$, $P(oTol)_3$, $P(Cy)_3$, $P(tBu)_2BiPh$, $P(Cy)_2BiPh$, x-Phos, $P(tBu)(Adam)_2$, (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-terc-butil-fosfino, 1-[2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-terc-butilfosfino racémico, (R)-(-)-1-[(S)-2-(di-terc-butil-fosfino)ferrocenil]etil-di-o-tolilfosfino, 1-[2-(di-terc-butil-fosfino)ferrocenil]etil-di-o-tolilfosfino racémico, dppf, 1,1'-bis(di-terc-butil-fosfino)-ferroceno, (R)-(-)-1-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-diciclohexilo-fosfino, 1-[2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-diciclohexilfosfino racémico, (R)-(-)-1-[(S)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etil-di-terc-butilfosfino, BINAP, Tol-BINAP, ToI-BINAP racémico, Xantphos, PCy_2NMe_2BiPh , $P(tBu)_2NMe_2BiPh$, I-Pr, I-Ad y I-Me, y un complejo de paladio de la fórmula (A-3), en donde R^5 es 2,6-diisopropilfenilo o 2,4,6-trimetil-fenilo.

Se prefieren los complejos de paladio con por lo menos un ligando seleccionado de tri-terc-butilfosfino, $P(tBu)_3HBF_4$, $P(tBu)_2BiPh$, $P(Cy)_2BiPh$, x-Phos, (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-terc-butilfosfino, 1-

[2- (diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildi-terc-butilfosfino racémico, (R)-(-)-1-[(S)-2-(di-terc-butyl-fosfino)ferrocenil]etildi-o-tolilfosfino, 1-[2-(di-terc-butyl-fosfino)ferrocenil]etildi-o-tolilfosfino racémico, dppf, PCy₂NMe₂BiPh y I-Pr. De interés especial son los complejos de paladio que contienen por lo menos un ligando seleccionado de los siguientes grupos:

(i) tri-terc-butilfosfino, P(tBu)₃HBF₄, P(tBu)₂BiPh, P(Cy)₂BiPh, x-Phos, PCy₂NMe₂BiPh y I-Pr;

(ii) tri-terc-butilfosfino, P(tBu)₃HBF₄, PCy₂NMe₂BiPh y I-Pr;

(iii) tri-terc-butilfosfino y P(IBu)₃HBF₄; y

(iv) (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildi-terc-butilfosfino y 1-[2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildi-terc-butilfosfino racémico.

Más se prefieren los complejos de paladio que contienen como un ligando PCy₂NMe₂BiPh, I-Pr, (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildi-terc-butilfosfino o 1-[2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildi-terc-butilfosfino racémico.

Un complejo particularmente preferido es uno en donde el precursor es cloruro paladio y el ligando es (R)-(-)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil-di-terc-butilfosfino.

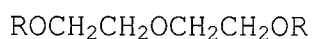
El complejo de paladio se utiliza en la preparación del compuesto de fórmula (II) en una cantidad catalítica, normalmente en una proporción molar de 1: 10 a 1:10000 con respecto al compuesto de fórmula (IV), típicamente en una proporción de 1: 100 a 1: 1000, por ejemplo, 1:500 a 1:700 o aproximadamente 1:600. El complejo puede ser pre-formado o formado in situ al mezclar el precursor y el ligando, que generalmente se utilizará en cantidades equimolares, o aproximadamente.

El compuesto de la Fórmula (V) utilizado para la reacción con el compuesto de la fórmula (IV) es convenientemente bencilamina, en donde R^3 es H.

Convenientemente, los compuestos (IV) y (V) se emplean en cantidades equimolares o con un exceso del compuesto (V). Por ejemplo, la cantidad del compuesto de la Fórmula (V) utilizado es adecuada de 1 a 3 equivalentes mol del compuesto (IV), típicamente de 1 a 2 equivalentes, por ejemplo, aproximadamente 1.5 equivalentes mol.

La preparación del compuesto de la fórmula (II) se lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico inerte, que es preferiblemente seco. Los disolventes adecuados incluyen

1,2-dimetoxietano, di(etilenglicol) dimetil éter (diglima), metil éter de terc-butilo, pentano, hexano, ciclohexano, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno o xileno, y mezclas de estos. Los disolventes se prefieren dietilenglicol dialquiléters que tienen la fórmula general:



en donde R es alquilo $\text{C}_1\text{-}_4$. Los disolventes más convenientes son 1,2-dimetoxietano o diglima.

Sin embargo, el proceso se puede desarrollar sin un disolvente. En este caso el compuesto de la Fórmula (V) se utilizará normalmente en exceso del compuesto de la Fórmula (IV).

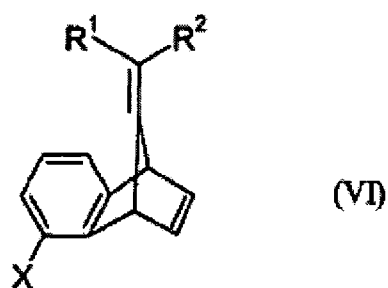
Si se emplea o no el disolvente, el proceso se puede desarrollar en temperaturas elevadas o temperaturas ambiente, preferiblemente en un rango de 50°C a 200°C y típicamente de 80°C a 150°C . También se puede desarrollar a presión reducida o elevada o ambiente, convenientemente a presión ambiente.

El tiempo de la reacción dependerá, *inter alia*, en la escala en la cual se lleva a cabo, los reactivos utilizados y las condiciones de reacción. Normalmente, sin embargo, tomarán de 1 a 48 horas, típicamente de 4 a 30 horas, por ejemplo, de 4 a 18 horas.

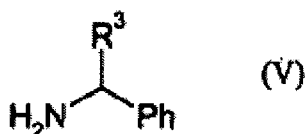
Puede ser benéfico llevar a cabo el proceso en una atmósfera de gas inerte tal como en una atmósfera de nitrógeno o argón, más convenientemente nitrógeno.

La información adicional en las condiciones generales para llevar a cabo la preparación el proceso para producir el compuesto de la fórmula (II) estará disponible por un químico experto en la literatura que se relaciona con la preparación de anilinas de halobencenos mediante reacciones de acoplamiento cruzado acopladas con paladio con alquilaminas. Los artículos de revisión en tales acoplamientos tienen aparición en, por ejemplo, the Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Vol. 1, 1051-1096 (2002), the Journal of Organometallic Chemistry, 576, 125-146 (1999) y the Journal of Organometallic Chemistry, 653, 69-82 (2002).

El compuesto de la fórmula general (III) se puede preparar mediante un proceso que forma todavía otro aspecto de la presente invención. Este proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (VI):



en donde R^1 y R^2 tienen los mismos significados dados anteriormente y X es cloro o bromo, con una bencilamina de la fórmula general (V):

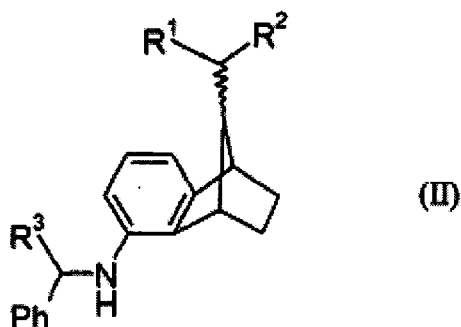


en donde R^3 y Ph tienen los mismos significados dados anteriormente, en la presencia de una base y una cantidad catalítica de por lo menos un complejo de paladio.

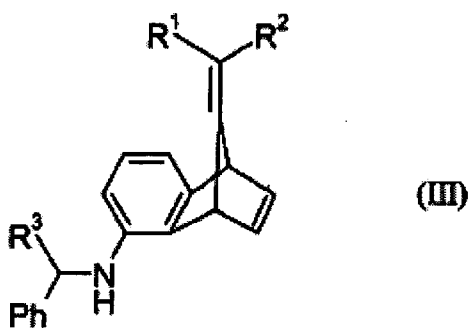
La base, el complejo de paladio, el compuesto (V) y las condiciones del proceso son las mismas como se describe anteriormente para el proceso para preparar el compuesto (II) de 5-cloro- o 5-bromo-benzoborneno (IV). En este caso, sin embargo, un complejo de paladio particularmente preferido es uno en donde el precursor es cloruro paladio y el ligando es el ligando carbeno I-Pr. De otra forma, todos los detalles descritos para el proceso del compuesto (II) son igualmente aplicables al proceso del compuesto (III).

En donde R^1 y R^2 son diferentes, los compuestos de la fórmula general (III) y (IV) pueden existir como los isómeros E- o Z- o como mezclas de ambos en cualquier proporción. Así como también es útil para preparar el compuesto de la fórmula (I), el compuesto de la fórmula (IH) se puede utilizar para preparar el compuesto de la fórmula (II).

Así, en todavía otro aspecto de la invención se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general (II):



en donde R¹, R², R³ y Ph tienen los mismos significados dados anteriormente, que comprende tratar un compuesto de la fórmula general (III):



en donde R¹, R², R³ y Ph tienen los mismos significados dados anteriormente, con un agente de reducción, el agente de reducción es efectivo para reducir el enlace 2,3-doble y el enlace doble se une a la porción R¹R²C en la posición 9 del anillo benzonorborneno una unión única pero para dejar intacta la porción PhCH(R³)NH.

Un agente reductor adecuado para este proceso es Hidrógeno en la presencia de un catalizador de hidrogenación de metal, tal como un catalizador de rodio, por ejemplo, rodio sobre carbono. La cantidad del agente reductor utilizado estará normalmente de 2 a 6 equivalentes mol del compuesto (HT), típicamente de 2 a 2.3 equivalentes mol.

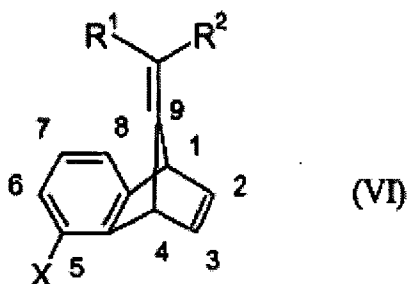
La cantidad del catalizador utilizada estará normalmente de 0.001 a 0.5 equivalentes mol del compuesto (III), típicamente de 0.01 a 0.1.

La reducción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente inerte, por ejemplo, un alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol o 2-propanol o un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano, metil éter de terc-butilo, dioxano, acetato de etilo o dimetoxietano o una mezcla de tales disolventes. Típicamente el disolvente es tetrahidrofurano o metanol.

La temperatura en la que la reducción se lleva a cabo no es crítica. De forma adecuada se lleva a cabo de 0° C a 80° C, típicamente de 0° C a 25° C, y convenientemente a temperatura ambiente. De forma similar la presión no es crítica y la reducción se puede desarrollar a presión reducida o elevada, pero es convenientemente desarrollarla a presión ambiente a 4 bar.

El tiempo tomado para completar la reducción dependerá, *inter alia*, en la escala y condiciones de la reacción, pero normalmente tomará de 1 a 48 horas, típicamente de 1 a 6 horas.

El 5-cloro- o 5-bromo-benzonorborneno de la fórmula general (FV) se puede preparar mediante un proceso que comprende tratar un compuesto de la fórmula general (VI):



en donde R^1 y R^2 tienen los mismos significados dados anteriormente y X es cloro o bromo, con un agente de reducción, el agente de reducción es efectivo para reducir el enlace 2,3-doble y el enlace doble se une a la porción R^1R^2C en la posición 9 del anillo benzonorborneno a enlaces sencillos.

Un agente reductor adecuado para este proceso es Hidrógeno en la presencia de un catalizador de hidrogenación de metal, tal como a níquel Raney, platino sobre carbono, óxido de platino (IV), paladio sobre carbono, rodio sobre carbono, óxido de rodio (III) o un catalizador de alúmina sobre rodio. El Rodio sobre carbono, paladio sobre carbono o platino sobre carbono

son los ideales. En una modalidad de la invención, se utiliza rodio sobre carbono o paladio sobre carbono.

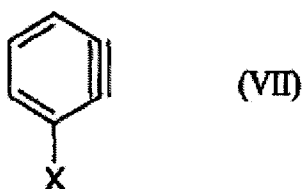
La cantidad del agente reductor utilizado estará normalmente de 2 a 6 equivalentes mol del compuesto (VI), típicamente de 2 a 2.3 equivalentes mol.

La cantidad del catalizador utilizada estará normalmente de 0.01 a 50 % en mol del compuesto (VI), típicamente de 0.1 a 20 % en mol. La reducción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente inerte, por ejemplo, un alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol o 2-propanol o un disolvente tal como tetrahidrofurano, acetato de etilo, tolueno, metil éter de terc-butilo, dioxano, dimetoxietano o diclorometano o una mezcla de tales disolventes. Típicamente el disolvente es tetrahidrofurano, etanol o metanol, preferiblemente tetrahidrofurano o metanol. La temperatura en la que la reducción se lleva a cabo no es crítica. De forma adecuada se lleva a cabo de 0° C a 100° C, típicamente de 0° C a 30° C, y convenientemente a 20° C a 25° C.

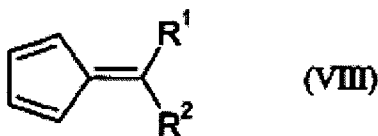
De forma similar la presión no es crítica y la reducción se puede desarrollar de 1 a 150 bar, normalmente de 1 a 50 bar, típicamente de 1 a 25 bar, por ejemplo, de 1 a 10 bar. El compuesto de la fórmula (FV) se puede obtener como el epímero *syn* o *anti* o como una mezcla de ambos. Normalmente se obtendrá como una mezcla de los dos epímeros, su proporción

depende, *inter alia*, del catalizador de hidrogenación particular escogido.

El 5-cloro- o 5-bromobenzobomadieno de la fórmula general (VI) se puede preparar mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un halobencino de la fórmula (VII):



en donde X es cloro o bromo, con un fulveno de la fórmula general (VIII):

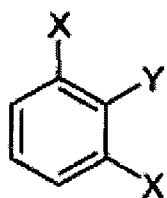


en donde R^1 y R^2 tienen los mismos significados dados anteriormente, en un disolvente orgánico inerte.

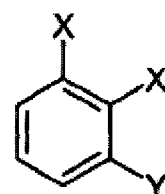
Dependiendo de cuanto se genere del halobencino (VII), el proceso se lleva a cabo en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, dietil éter, metil éter de terc-butilo, metil-etil-cetona, acetato de etilo, metilacetato o un hidrocarburo alifático o aromático, por ejemplo, tolueno, xileno, benceno, hexano, pentano o un éter de petróleo, y a una temperatura de -20°C a $+10^{\circ}\text{C}$, que puede ser elevada a temperatura ambiente o a una alta temperatura para completar la reacción.

El 5-cloro- o 5-bromobenzonorbornadieno de la fórmula (VI) se puede aislar al apagar la mezcla de reacción en un medio acuoso, por ejemplo, en solución de cloruro de amonio saturado, extraer el producto en un disolvente tal como acetato de etilo, lavar el extracto del disolvente con, por ejemplo, solución salina y agua, se seca y se evapora el disolvente para obtener el halobenzobornadieno (VI), que se puede purificar adicionalmente y cristalizar a partir del disolvente tal como hexano.

El halobencino (VII) se puede obtener mediante un proceso que comprende hacer reaccionar a 1,2,3-trihalobenceno de la fórmula (DC) o (X):



(IX)



(X)

en donde X es cloro o bromo y Y es bromo o yodo, con una especie organometálica tal como un alquilo C₁₋₆ o fenillitio o un Alquilo C₁₋₆- o haluro de fenilmagnesio en una atmósfera inerte.

Preferiblemente X es cloro. El alquilo C₁₋₆- o haluro de fenilmagnesio es preferiblemente un cloruro o bromuro y más preferiblemente cloruro de iso-propilmagnesio o bromuro.

Si se utiliza alquilo C_{1-6} - o fenillitio, la reacción se lleva a cabo en la presencia del fulveno (VIII) para dar el 5-cloro- o 5-bromobenzobornadieno directamente. En este caso la reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como tolueno, benceno, hexano, pentano o éter petróleo en una temperatura de $-20^{\circ}C$ a $0^{\circ}C$, típicamente a $-10^{\circ}C$ a $0^{\circ}C$. La mezcla de reacción se le puede permitir calentar a temperatura ambiente antes de aislar al apagar en un medio acuoso como se describió anteriormente.

Si se utiliza un alquilo C_{1-6} - o haluro de fenilmagnesio, se puede formar el 5-cloro- o 5-bromobenzobornadieno en un procedimiento en forma de etapas, el halobencino (VII) se forma en una primera etapa y el 5-cloro- o 5-bromobenzobornadieno se forma en una segunda etapa por la adición posterior del fulveno (VIII) o por la adición posterior del fulveno (VIII). La primera etapa de reacción entre el halobenceno (IX) o (X) con el alquilo C_{1-6} - o haluro de fenilmagnesio se lleva a cabo a una temperatura de $-78^{\circ}C$ a $0^{\circ}C$, típicamente a $-20^{\circ}C$ a $-10^{\circ}C$. en el primer caso la adición posterior de fulveno a $-20^{\circ}C$ a $+10^{\circ}C$, típicamente a $-10^{\circ}C$ a $0^{\circ}C$. La reacción se promueve al calentar la mezcla a temperatura ambiente o preferiblemente se utiliza la temperatura reflujo del disolvente. En el segundo caso la adición posterior del fulveno se lleva a cabo a $20^{\circ}C$ a $100^{\circ}C$, típicamente a $70^{\circ}C$ a $95^{\circ}C$. La reacción se agita durante una hora adicional para completar la conversión.

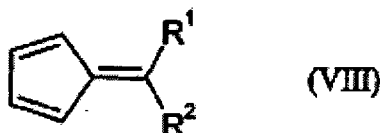
Los disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, dietil éter, metil éter de terc-butilo, hexano, éter petróleo, pentano, benceno, tolueno y xileno, preferiblemente tolueno, tetrahidrofurano o hexano. El 5-cloro- o 5-bromobenzobornadieno luego se puede aislar al apagar en un medio acuoso como se describió anteriormente.

La atmósfera inerte en la que la reacción se lleva a cabo es, por ejemplo, una atmósfera de nitrógeno. Las transformaciones de este tipo se describen por J. Coe en *Organic Letters*, 6, 1589 (2004) o P. Knochel en *Angew. Chem.* 116, 4464 (2004).

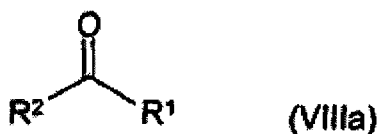
Los 1,2,3-trihalobencenos de la fórmula (IX) o (X) son conocidos y/o se pueden preparar por métodos conocidos. Por ejemplo, 1-bromo-2,3-dicloro-benceno se puede preparar mediante la reacción así llamada Sandmeyer de 2,3-dicloro-anilina. Tales reacciones Sandmeyer se pueden desarrollar al utilizar un éster de nitrito orgánico, tal como nitrito de terc-butilo o nitrito de iso-pentilo, en un disolvente orgánico, tal como acetonitrilo, en la presencia de bromuro cúprico como el agente de brominación (como se describe en *Journal of Organic Chemistry*, 1977, 42, 2426-31) o por una segunda etapa de reacción que involucra diazotización en un medio de reacción acuoso ácido en temperaturas de 0° C a 15° C utilizando nitrito inorgánico y luego agregando la mezcla de reacción a solución de bromuro cuproso (como se describe en *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas et de Ia Belgique*, 1932, 51, 98-113 y JP-6-2114-921).

6-Alquil- o 6,6-dialquilfulvenos se pueden preparar como se describe por M. Neuenschwander et al, *Helv. Chim. Acta*, 54, 1037 (1971), *ibid* 48, 955 (1965), R.D. Little et al, *J. Org. Chem.* 49, 1849 (1984), I. Erden et al, *J. Org. Chem.* 60, 813 (1995) y S. Collins et al, *J. Org. Chem.* 55, 3395 (1990).

Los Fulvenos de la fórmula general (VIII):



en donde R^1 y R^2 tienen los mismos significados dados anteriormente, se pueden preparar mediante la reacción de ciclopenta-1.3-dieno con un compuesto (VIIIa):



en donde R^1 y R^2 tienen los mismos significados dados anteriormente, en la presencia de una base. Se utiliza preferiblemente como una base pirrolidina, morfolino o tiomorfolino, más preferido es pirrolidina. En tales reacciones la base de 0.01 a 1 equivalentes se puede utilizar. Preferiblemente se utiliza la base de 0.25 a 0.8 equivalentes.

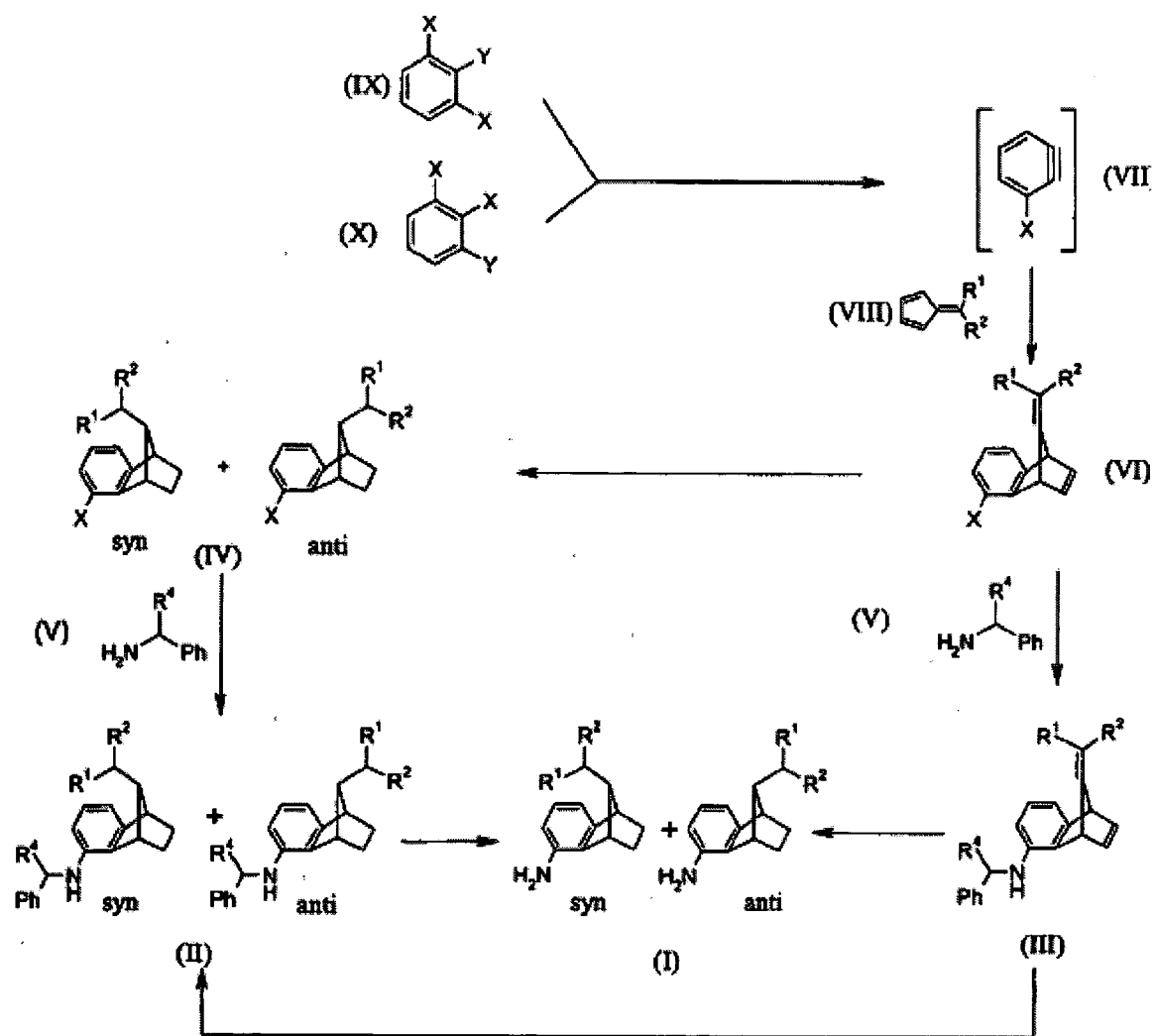
Preparación de 6.6-dimetilfulveno:

950 g (30 mol) metanol, 543 g (7.8 mol) acetona y 397 g (6 mol) ciclopentadieno se mezclan y se enfrían a -5°C . 107 g (1.5 mol) pirrolidina se agregan cuidadosamente. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a -5°C . La reacción se detiene al agregar ácido acético y agua.

Después de la fase de separación, la fase orgánica se extrae con solución salina y el disolvente se evapora. Se obtienen 535 g de 6,6-dimetilfulveno (pureza: 93%; rendimiento: 78 % en teoría).

Por conveniencia, las reacciones precedentes se resumen en el esquema 2 adelante.

Esquema 2



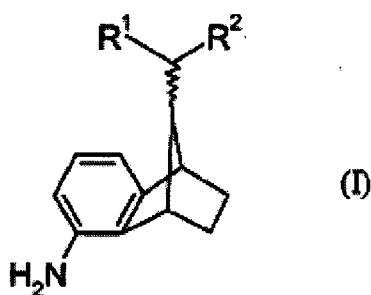
Como ya se discutió anteriormente, la invención incluye, en aspectos separados:

- (1) la formación de (I) a partir de (II) o (III),
- (2) la formación de (II) a partir de (IV),
- (3) la formación de (III) a partir de (VI),
- (4) la formación de (II) a partir de (III),
- (5) la formación de (IV) a partir de (VI),
- (6) la formación de (VI) a partir de (VII), y
- (7) la formación de (VII) a partir de (IX) o (X).

La invención incluye adicionalmente los siguientes procesos multi-etapa que involucran:

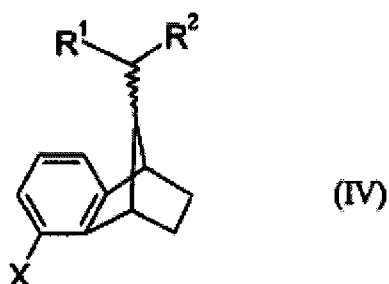
- (8) la formación de (I) a partir de (IV) vía (II),
(9) la formación de (I) a partir de (VI) vía (III),
(10) la formación de (I) a partir de (VI) vía (IV) y (II),
(11) la formación de (I) a partir de (VI) vía (III) y (II),
(12) la formación de (VI) a partir de (IX) o (X) vía (VII),
(13) la formación de (I) a partir de (IX) o (X) vía (VI) y (III),
(14) la formación de (I) a partir de (IX) o (X) vía (VI), (IV) y (II), y
(15) la formación de (I) a partir de (IX) o (X) vía (VI), (III) y (II).

Así de acuerdo con aún todavía otro aspecto de la invención se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I):

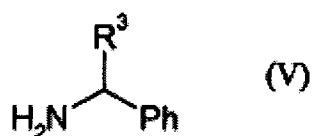


en donde R¹ y R² son independientemente H o alquilo C₁₋₆, que comprende las etapas de

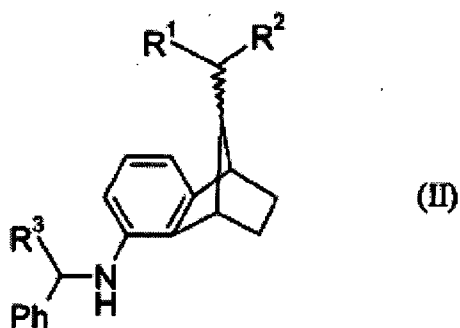
- (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (IV):



en donde R^1 y R^2 tienen los mismos significados dados anteriormente y X es cloro o bromo, con una bencilamina de la fórmula general (V) :



en donde R^3 es H o Alquilo C_{1-4} y Ph es fenilo, en la presencia de una base y una cantidad catalítica de por lo menos un complejo de paladio para formar un compuesto de la fórmula general (II):

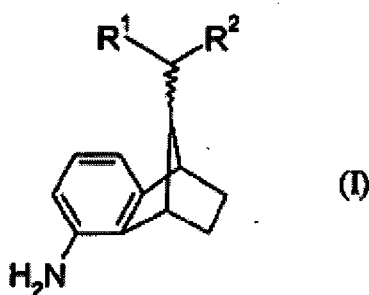


en donde R^1 , R^2 , R^3 y Ph tienen los mismos significados dados anteriormente; y

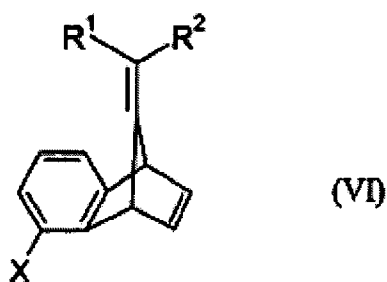
(b) tratar el compuesto de la fórmula general (II) así formado con un agente de reducción, el agente de reducción es efectivo para clivar la porción bencilo $Ph-CH(R^3)-$ a partir

de la porción bencilamino $\text{PhCH(R}^3\text{)NH-}$ para dejar un grupo amino.

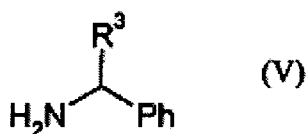
En todavía otro aspecto de la invención se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I):



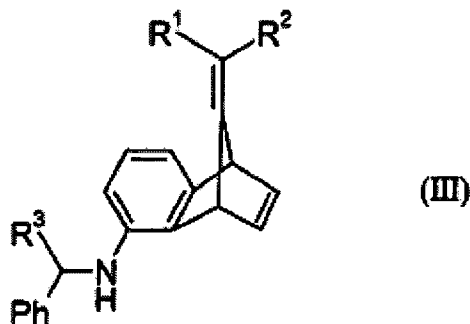
en donde R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo C_{1-6} , que comprende las etapas de (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (VI):



en donde R^1 y R^2 tienen los mismos significados dados anteriormente y X es cloro o bromo, con una bencilamina de la fórmula general (V):



en donde R^3 es H o Alquilo C_{1-4} y Ph es fenilo, en la presencia de una base y una cantidad catalítica de por lo menos un complejo de paladio para formar un compuesto de la fórmula general (III):

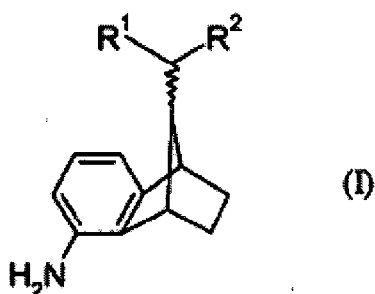


en donde R^1 , R^2 , R^3 y Ph tienen los mismos significados dados anteriormente; y

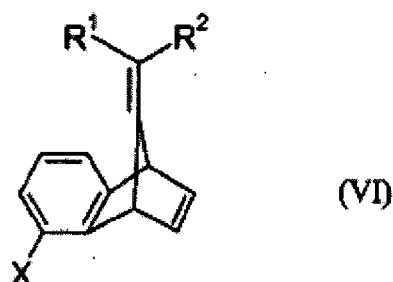
(b) tratar el compuesto de la fórmula general (III) así formado con un agente de reducción, el agente de reducción es efectivo para clivar la porción bencilo $Ph-CH(R^3)-$ a partir de la porción bencilamino $PhCH(R^3)NH-$ para dejar un grupo amino y para reducir el enlace 2,3-doble y el enlace doble se une a la porción R^1R^2C en la posición 9 del anillo benzonorborneno a enlaces sencillos.

En todavía otro aspecto de la invención se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I):

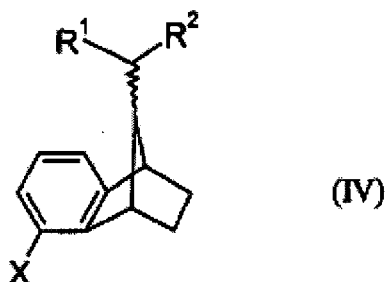
:



en donde R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo C_{1-6} , que comprende las etapas de (a) tratar un compuesto de la fórmula general (VI):

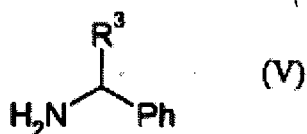


en donde R^1 y R^2 tienen los mismos significados dados anteriormente y X es cloro o bromo, con un agente de reducción, el agente de reducción es efectivo para reducir el enlace 2,3-doble y el enlace doble se une a la porción R^1R^2C en la posición 9 del anillo benzonorborneno a enlaces sencillos para formar un compuesto de la fórmula general (IV):

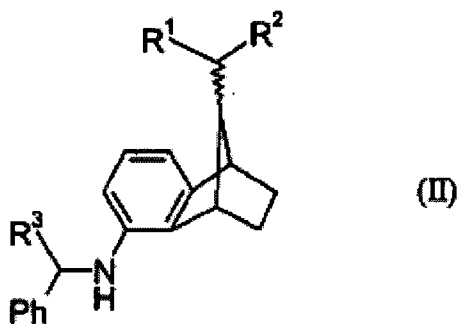


en donde R^1 , R^2 y X tienen los mismos significados dados anteriormente;

(b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula general (IV) así formado con una bencilamina de la fórmula general (V):



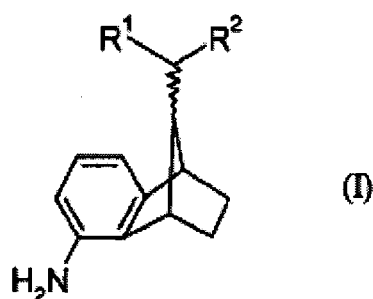
en donde R^3 es H o Alquilo C_{1-4} y Ph es fenilo, en la presencia de una base y una cantidad catalítica de por lo menos un complejo de paladio para formar un compuesto de la fórmula general (II):



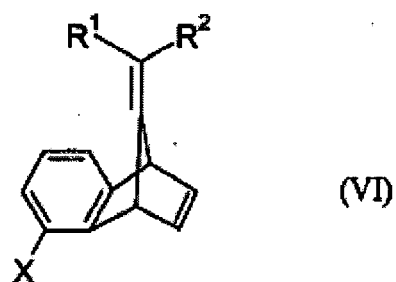
en donde R^1 , R^2 , R^3 y Ph tienen los mismos significados dados anteriormente; y

(c) tratar el compuesto de la fórmula general (II) así formado con un agente de reducción, el agente de reducción es efectivo para clivar la porción bencilo $\text{Ph-CH(R}^3\text{)-}$ a partir de la porción bencilamino $\text{PhCH(R}^3\text{)NH-}$ para dejar un grupo amino.

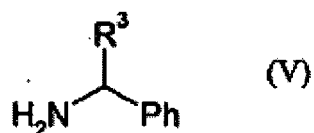
En todavía otro aspecto de la invención se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I):



en donde R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo C_{1-6} , que comprende las etapas de (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (VI):

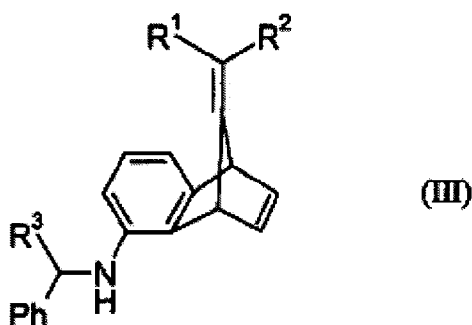


en donde R^1 y R^2 tienen los mismos significados dados anteriormente y X es cloro o bromo, con una bencilamina de la fórmula general (V):



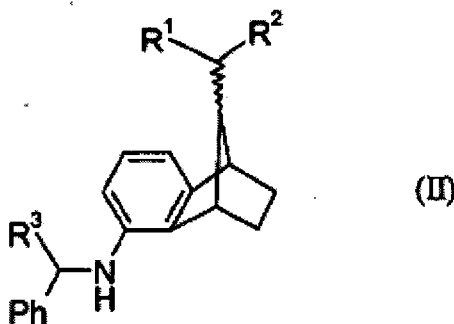
en donde R^3 es H o Alquilo C_{1-4} y Ph es fenilo, en la presencia de una base y una cantidad catalítica de por lo

menos un complejo de paladio para formar un compuesto de la fórmula general (III):



en donde R^1 , R^2 , R^3 y Ph tienen los mismos significados dados anteriormente;

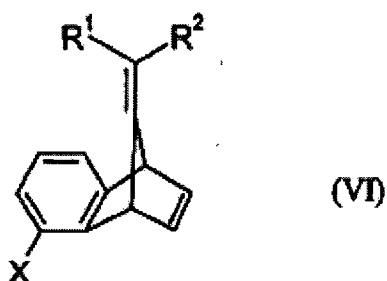
(b) tratar el compuesto de la fórmula general (III) así formado con un agente de reducción, el agente de reducción es efectivo para reducir el enlace 2,3-doble y el enlace doble se une a la porción R^1R^2C en la posición 9 del anillo benzonorborneno a enlaces sencillos pero para dejar intacta la porción $PhCH(R^3)NH$ para formar un compuesto de la fórmula general (II):



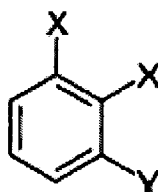
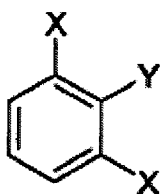
en donde R^1 , R^2 , R^3 y Ph tienen los mismos significados dados anteriormente; y

(c) tratar el compuesto de la fórmula general (II) así formado con un agente de reducción, el agente de reducción es efectivo para clivar la porción bencilo $\text{Ph-CH(R}^3\text{)-}$ a partir de la porción bencilamino $\text{PhCH(R}^3\text{)NH-}$ para dejar un grupo amino.

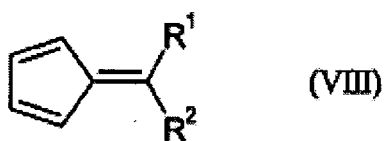
En todavía otro aspecto de la invención se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general (VI):



en donde R^1 y R^2 son independientemente H o Alquilo C_{1-6} y X es cloro o bromo, que comprende hacer reaccionar a 1,2,3-trihalobenceno de la fórmula (IX) o (X):

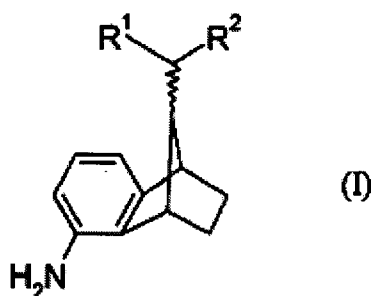


en donde X es cloro o bromo y Y es bromo o yodo, con una especie organometálica tal como un Alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-}$ o fenillitio o un Alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-}$ o haluro de fenilmagnesio en la presencia de un fulveno de la fórmula general (VIII):

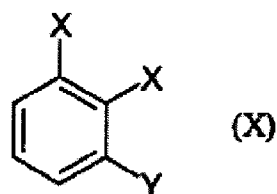
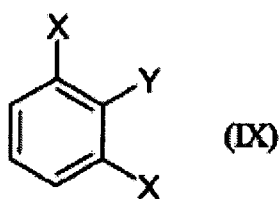


en donde R^1 y R^2 tienen los mismos significados dados anteriormente, en un disolvente orgánico inerte y en una atmósfera inerte.

En todavía otro aspecto de la invención se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I):

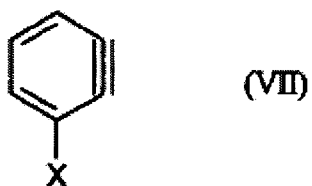


en donde R^1 y R son independientemente H o alquilo C_{1-6} , que comprende las etapas de (a) hacer reaccionar a 1,2,3-trihalobenceno de la fórmula (IX) o (X):



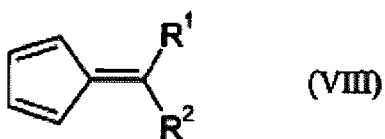
en donde X es cloro o bromo y Y es bromo o yodo, con una especie organometálica tal como un alquilo C_{1-6} o fenillitio o un alquilo C_{1-6} o haluro de fenilmagnesio en una atmósfera

inerte para formar un halobencino de la fórmula general (VII):

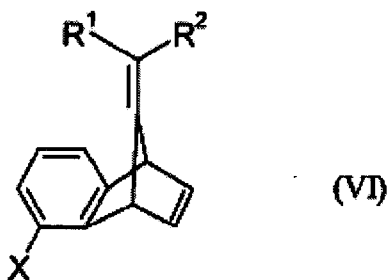


en donde X es cloro o bromo;

(b) hacer reaccionar el halobencino de la fórmula general (VII) así formado con un fulveno de la fórmula general (VIII):

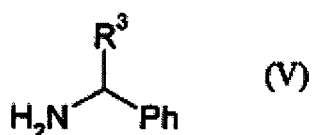


en donde R^1 y R^2 tienen los mismos significados dados anteriormente, en un disolvente orgánico inerte para formar un compuesto de la fórmula general (VI):

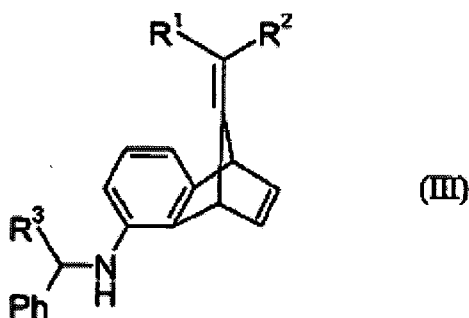


en donde R^1 y R^2 tienen los mismos significados dados anteriormente y X es cloro o bromo;

(c) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula general (VI) así formado con una bencilamina de la fórmula general (V):

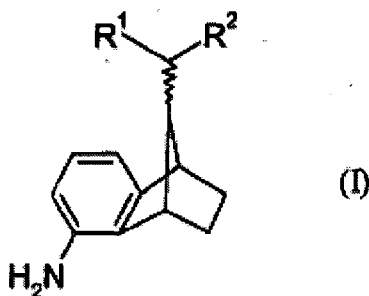


en donde R^3 es H o alquilo C_{1-4} y Ph es fenilo, en la presencia de una base y una cantidad catalítica de por lo menos un complejo de paladio para formar un compuesto de la fórmula general (III):

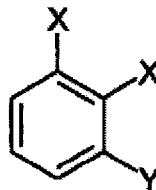
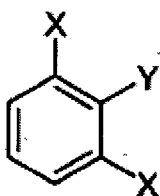


en donde R^1 , R^2 , R^3 y Ph tienen los mismos significados dados anteriormente; y (d) tratar el compuesto de la fórmula general (III) así formado con un agente de reducción, el agente de reducción es efectivo para clivar la porción bencilo $Ph-CH(R^3)-$ a partir de la porción bencilamino $PhCH(R^3)NH-$ para dejar un grupo amino y para reducir el enlace 2,3-doble y el enlace doble se une a la porción R^1R^2C en la posición 9 del anillo benzonorborneno a enlaces sencillos.

En todavía otro aspecto de la invención se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I):



en donde R^1 y R^2 son independientemente H o Alquilo C_{1-6} , que comprende las etapas de (a) hacer reaccionar a 1,2,3-trihalobenceno de la fórmula (IX) o (X):

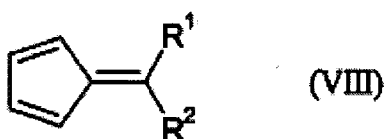


en donde X es cloro o bromo y Y es bromo o yodo, con una especie organometálica tal como un alquilo C_{1-6} o fenillitio o un alquilo C_{1-6}^- o haluro de fenilmagnesio en una atmósfera inerte para formar un halobenceno de la fórmula general (VII):

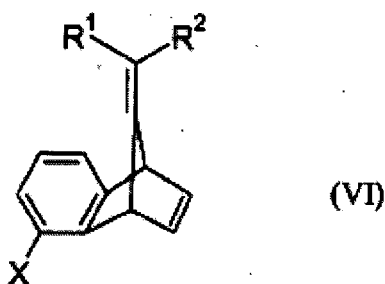


en donde X es cloro o bromo;

(b) hacer reaccionar el halobencino de la fórmula general (VII) así formado con un fulveno de la fórmula general (VIII):

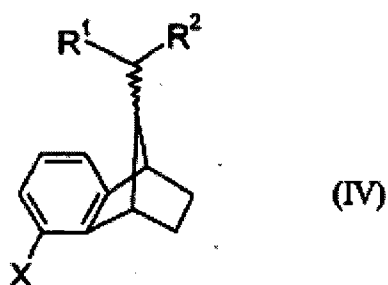


en donde R^1 y R^2 tienen los mismos significados dados anteriormente, en un disolvente orgánico inerte para formar un compuesto de la fórmula general (VI):



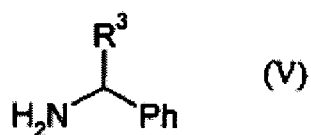
en donde R^1 y R^2 tienen los mismos significados dados anteriormente y X es cloro o bromo;

(c) tratar un compuesto de la fórmula general (VI) así formado con un agente de reducción, el agente de reducción es efectivo para reducir el enlace 2,3-doble y el enlace doble se une a la porción R^1R^2C en la posición 9 del anillo benzonorborneno a enlaces sencillos para formar un compuesto de la fórmula general (IV):

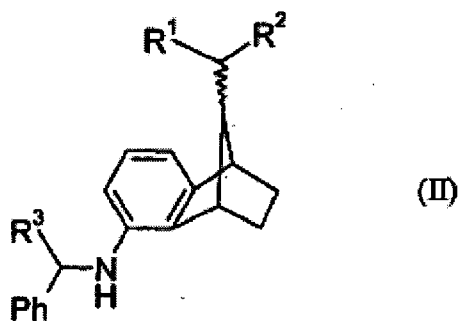


en donde R^1 , R^2 y X tienen los mismos significados dados anteriormente;

(d) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula general (IV) así formado con una bencilamina de la fórmula general (V):



en donde R^3 es H o Alquilo C_{1-4} y Ph es fenilo, en la presencia de una base y una cantidad catalítica de por lo menos un complejo de paladio para formar un compuesto de la fórmula general (II):

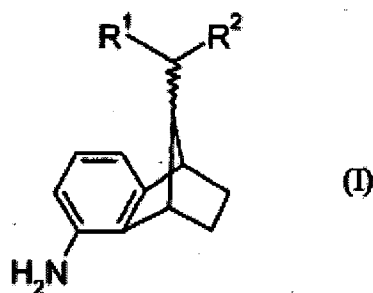


en donde R^1 , R^2 , R^3 y Ph tienen los mismos significados dados anteriormente; y

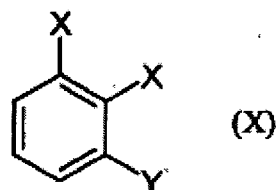
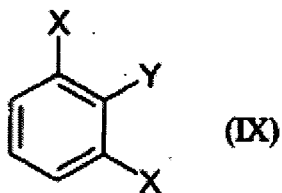
g

(e) tratar el compuesto de la fórmula general (II) así formado con un agente de reducción, el agente de reducción es efectivo para clivar la porción bencilo $\text{Ph-CH(R}^3\text{)-}$ a partir de la porción bencilamino $\text{PhCH(R}^3\text{)NH-}$ para dejar un grupo amino.

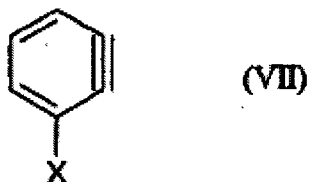
En todavía otro aspecto de la invención se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I):



en donde R^1 y R^2 son independientemente H o Alquilo C_{1-6} , que comprende las etapas de (a) hacer reaccionar a 1,2,3-trihalobenceno de la fórmula (IX) o (X):

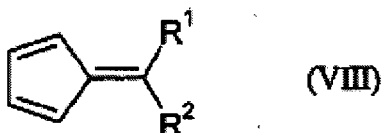


en donde X es cloro o bromo y Y es bromo o yodo, con una especie organometálica tal como un alquilo C_{1-6} o fenillitio o un alquilo C_{1-6} o un haluro de fenilmagnesio en una atmósfera inerte para formar un halobenceno de la fórmula general (VII):

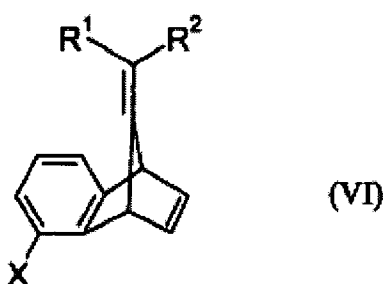


en donde X es cloro o bromo;

(b) hacer reaccionar el halobencino de la fórmula general (VII) así formado con un fulveno de la fórmula general (VIII):

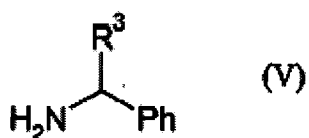


en donde R^1 y R^2 tienen los mismos significados dados anteriormente, en un disolvente orgánico inerte para formar un compuesto de la fórmula general (VI):

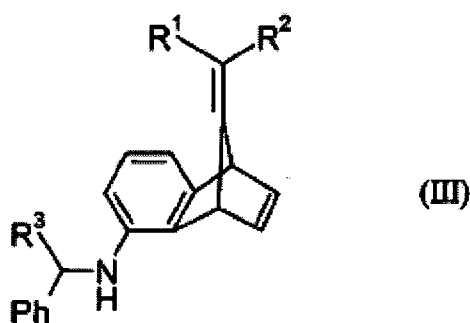


en donde R^1 y R^2 tienen los mismos significados dados anteriormente y X es cloro o bromo;

(c) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula general (VI) así formado con una bencilamina de la fórmula general (V):

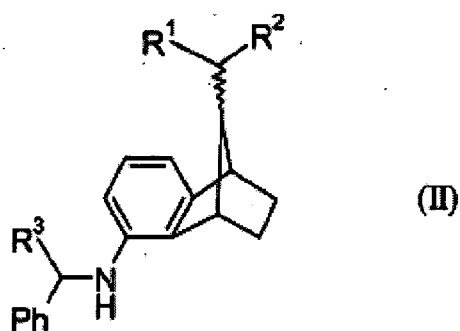


en donde R^3 es H o Alquilo C_{1-4} y Ph es fenilo, en la presencia de una base y una cantidad catalítica de por lo menos un complejo de paladio para formar un compuesto de la fórmula general (III):



en donde R , R , R y Ph tienen los mismos significados dados anteriormente;

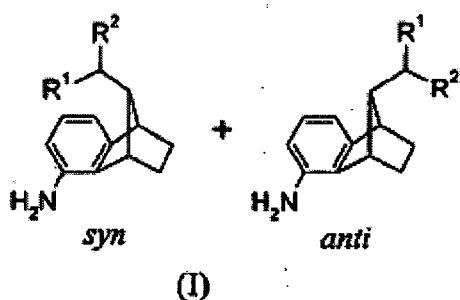
(d) tratar el compuesto de la fórmula general (III) así formado con un agente de reducción, el agente de reducción es efectivo para reducir el enlace 2,3-doble y el enlace doble se une a la porción R^1R^2C en la posición 9 del anillo benzonorborneno a enlaces sencillos pero para dejar la porción $PhCH(R^3)NH$ intacta para formar un compuesto de la fórmula general (II):



en donde R , R , R y Ph tienen los mismos significados dados anteriormente; y

(e) tratar el compuesto de la fórmula general (II) así formado con un agente de reducción, el agente de reducción es efectivo para clivar la porción bencilo Ph-CH(R³)- a partir de la porción bencilamino PhCH(R³)NH- para dejar un grupo amino.

Los compuestos ilustrativos de la fórmula general (I) que se pueden preparar mediante el proceso de la invención son los compuestos listados en la Tabla 1 adelante.



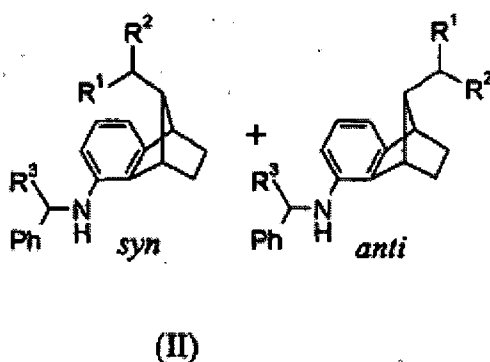
En la tabla 1, los valores de R¹ y R² se dan junto con los datos característicos.

Tabla 1

Compuesto No.	R ¹	R ²	Punto de fusión (°C) & proporción syn/anti (por glc)	protón ¹ H-RMN cambia δ (ppm) (CDCl ₃)
1.01	H	H		
1.02	H	CH ₃		
1.03	H	C ₂ H ₅		
1.04	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇		
1.05	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇		
1.06	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉		

Compuesto No.	R ¹	R ²	Punto de fusión (°C) & proporción syn/anti (por glc)	protón ¹ H-RMN cambia δ (ppm) (CDCl ₃)
1.07	H	<i>t</i> -C ₄ H ₉		
1.08	H	<i>i</i> -C ₄ H ₉		
1.09	H	<i>sec</i> -C ₄ H ₉		
1.10	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁		
1.11	H	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃		
1.12	CH ₃	CH ₃	p.f. 54-56; proporción syn/anti 98:02	¹ H (componente syn) 6.91 (t, 1H), 6.64(d, 1H), 6.48 (d, 1H), 3.54 (brd, intercambiable with D ₂ O, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.53 (d, 1H), 1.18 (m, 2H), 1.02 (m, 1H), 0.81 (d, 6H). ¹³ C (componente syn) 147.73, 140.03, 130.15, 126.41, 113.35, 112.68, 69.00, 46.62, 42.06, 27.74, 26.83, 25.45, 22.32, 22.04. ¹ H (componente anti) 6.89 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 3.55 (brd, intercambiable with D ₂ O, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.48 (d, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.12 (m, 2H), 0.90 (d, 6H). ¹³ C (componente syn) 150.72, 138.74, 133.63, 126.15, 112.94, 111.53, 68.05, 45.21, 40.61, 26.25, 24.47, 23.55, 20.91 (2x).
1.12	CH ₃	CH ₃	aceite viscoso proporción syn/anti 75:25	
1.13	CH ₃	C ₂ H ₅		
1.14	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		

Los intermedios químicos de la Fórmula general (II), (III), (IV) y (VI) son compuestos novedosos y forman todavía un aspecto adicional de la presente invención. Así, la invención también proporciona un compuesto de la fórmula general (II):



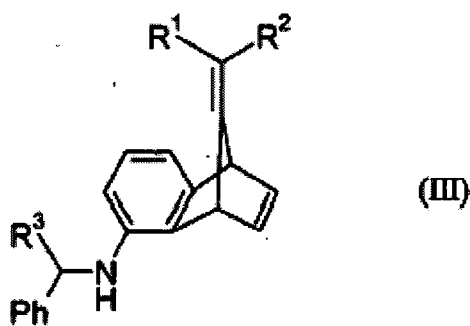
en donde R^1 y R^2 son independientemente H o Alquilo C_{1-6} , R^3 es H o Alquilo C_{1-4} y Ph es fenilo. De interés particular son los compuestos (II) en donde R^1 y R^2 se seleccionan de H, metilo y etilo, y especialmente aquellos en donde R^1 y R^2 son metilo. Preferiblemente R^3 es H. Los compuestos ilustrativos de la fórmula (II) son los compuestos listados en la Tabla 2 adelante. En la tabla 2, R^3 es H, Ph es fenilo y los valores de R^1 y R^2 se dan junto con los datos característicos.

Tabla 2

Compuesto No.	R ¹	R ²	Punto de fusión (°C) & proporción syn/anti (por glc)	protón ¹ H-RMN cambia δ (ppm) (CDCl ₃)
2.01	H	H		
2.02	H	CH ₃		
2.03	H	C ₂ H ₅		
2.04	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇		
2.05	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇		
2.06	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉		
2.07	H	<i>i</i> -C ₄ H ₉		
2.08	H	<i>i</i> -C ₄ H ₉		
2.09	H	<i>sec</i> -C ₄ H ₉		
2.10	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁		
2.11	H	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃		
2.12	CH ₃	CH ₃	p.f. 87-90; proporción syn/anti 91:9	¹ H: 7.39-7.28 (m, 5H, <i>syn+anti</i>), 6.97 (t, 1H, <i>syn+anti</i>), 6.63 (d, 1H, <i>syn+anti</i>), 6.48 (d, 1H, <i>syn+anti</i>), 4.38 (dd, 2H, <i>syn+anti</i>), 3.84 (brd, intercambiable D ₂ O, 1H, <i>syn+anti</i>), 3.19-3.14 (m, 2H, <i>syn+anti</i>), 1.94-1.90 (m, 2H, <i>syn+anti</i>), 1.53 (dt, <i>J_d</i> = 10 Hz, 1H, <i>syn</i>), ca. 1.43 (m, 1H, <i>anti</i>), 1.20-1.16 (m, 2H, <i>syn+anti</i>), 1.06 (m, 1H, <i>syn</i>), 0.92-0.90 (2d,

Compuesto No.	R ¹	R ²	Punto de fusión (°C) & proporción syn/anti (por glc)	protón ¹ H-RMN cambia δ (ppm) (CDCl ₃)
				6H, <i>anti</i>), 0.82 y 0.81 (2d, 6H, <i>syn</i>).
2.13	CH ₃	C ₂ H ₅		
2.14	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		

La invención proporciona adicionalmente un compuesto de la fórmula general (III):



en donde R¹ y R² son independientemente H o Alquilo C₁₋₆, R³ es H o alquilo C₁₋₄ y Ph es fenilo. De interés particular son los

compuestos (III) en donde R¹ y R² se seleccionan de H, metilo y etilo, y especialmente aquellos en donde R¹ y R² son metilo. Preferiblemente R³ es H. En donde R¹ y R² son diferentes, el compuesto (III) puede existir como el enantiómero E- o Z o como una mezcla de ambos en cualquier proporción. La invención incluye los enantiómeros separados y cualquier mezcla de estos.

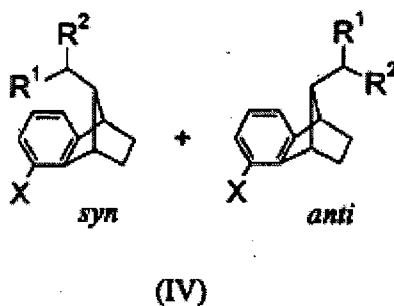
Los compuestos ilustrativos de la fórmula (III) son los compuestos listados en la Tabla 3 adelante. En la tabla 3, R³ es H, Ph es fenilo y los valores de R¹ y R² se dan junto con los datos característicos.

Tabla 3

Compuesto No.	R ¹	R ²	Punto de fusión (°C)	protón ¹ H-RMN cambia δ (ppm) (CDCl ₃)
3.01	H	H		
3.02*	H	CH ₃		
3.03*	H	C ₂ H ₅		
3.04*	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇		
3.05*	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇		
3.06*	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉		
3.07*	H	<i>t</i> -C ₄ H ₉		
3.08*	H	<i>i</i> -C ₄ H ₉		
3.09*	H	<i>sec</i> -C ₄ H ₉		
3.10*	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁		
3.11*	H	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃		
3.12	CH ₃	CH ₃	m.p. 98-100	¹ H: 7.42-7.24 (m, 5H), 6.93 (m, 2H), 6.86 (t, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.8 (brd, intercambiable D ₂ O, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.54 (s, 3>H).
3.13*	CH ₃	C ₂ H ₅		
3.14	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		

* indica mezclas E/Z

La invención proporciona adicionalmente un compuesto de la fórmula general (IV):



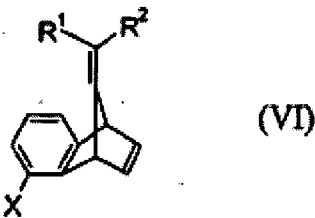
en donde R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo C_{1-6} y X es cloro o bromo. De interés particular son los compuestos (II) en donde R^1 y R^2 se seleccionan de H, metil y etilo, y especialmente aquellos en donde R^1 y R^2 son metilo. Preferiblemente X es cloro. Los compuestos ilustrativos de la fórmula (IV) son los compuestos listados en la Tabla 4 adelante. En la tabla 4, los valores de R^1 , R^2 y X se dan junto con los datos característicos.

Tabla 4

Compuesto No.	X	R ¹	R ²	Punto de fusión (°C) & proporción syn/anti (por glc)	protón ¹ H-RMN. cambia δ (ppm) (CDCl ₃)
4.01	Br	H	H		
4.02	Br	H	CH ₃		
4.03	Br	H	C ₂ H ₅		
4.04	Br	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇		
4.05	Br	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇		
4.06	Br	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉		
4.07	Br	H	<i>t</i> -C ₄ H ₉		
4.08	Br	H	<i>i</i> -C ₄ H ₉		
4.09	Br	H	<i>sec</i> -C ₄ H ₉		
4.10	Br	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁		
4.11	Br	H	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃		
4.12	Br	CH ₃	CH ₃		
4.13	Br	CH ₃	C ₂ H ₅		
4.14	Br	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		
4.15	Cl	H	H		
4.16	Cl	H	CH ₃		
4.17	Cl	H	C ₂ H ₅		
4.18	Cl	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇		
4.19	Cl	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇		
4.20	Cl	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉		
4.21	Cl	H	<i>t</i> -C ₄ H ₉		
4.22	Cl	H	<i>i</i> -C ₄ H ₉		
4.23	Cl	H	<i>sec</i> -C ₄ H ₉		
4.24	Cl	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁		
4.25	Cl	H	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃		
4.26	Cl	CH ₃	CH ₃	p.f. 61-62; proporción syn/anti 91:9	¹ H (componente syn) 7.06 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.01 (t, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 1.96-1.97 (m, 2H), 1.57 (dt, <i>J</i> _d = 10 Hz, <i>J</i> _t = 1.2 Hz, 1H), 1.16-1.22 (m, 2H), 0.93 (m, 1H), 0.83 (d, 3H), 0.81 (d, 3H). ¹³ C (componente syn) 148.6, 143.8, 128.1, 127.0, 125.8, 119.8, 69.0, 47.1, 44.8, 27.4, 26.4, 25.5, 22.1, 22.0. ¹ H (componente anti) 7.03 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 2H), 1.51 (br.d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.16-1.10 (m, 2H), 0.92 (d, 3H), 0.90 (d, 3H).

Compuesto No.	X	R ¹	R ²	Punto de fusión (°C) & proporción syn/anti (por glc)	protón ¹ H-RMN cambia δ (ppm) (CDCl ₃)
					¹³ C (componente anti) 151.4, 146.7, 126.8, 126.6, 125.5, 118.7, 67.9, 45.6, 43.4, 26.1, 24.2, 23.2, 20.9, 20.8.
4.27	Cl	CH ₃	C ₂ H ₅		
4.28	Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		

La invención proporciona adicionalmente un compuesto de la fórmula general (VI):



en donde R¹ y R² son independientemente H o alquilo C₁₋₆ y X es cloro o bromo. De interés particular son los compuestos (VI) en donde R¹ y R² se seleccionan de H, metilo y etilo, y especialmente aquellos en donde R¹ y R² son metilo. Preferiblemente X es cloro. En donde R¹ y R² son diferentes, el compuesto (VI) puede existir como el isómero E- o Z o como una mezcla de ambos en cualquier proporción. La invención incluye los enantiómeros separados y cualquier mezcla de estos. Los compuestos ilustrativos de la fórmula (VI) son los compuestos listados en la Tabla 5 adelante. En la tabla 5, los valores de R¹, R² y X se dan junto con los datos característicos.

Tabla 5

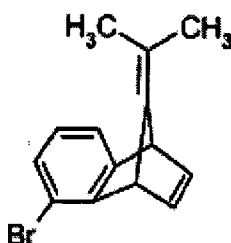
Compuesto No.	X	R ¹	R ²	Punto de fusión (°C)	protón ¹ H-RMN cambia δ (ppm) (CDCl ₃)
5.01	Br	H	H		
5.02*	Br	H	CH ₃		
5.03*	Br	H	C ₂ H ₅		
5.04*	Br	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇		
5.05*	Br	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇		
5.06*	Br	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉		
5.07*	Br	H	<i>t</i> -C ₄ H ₉		
5.08*	Br	H	<i>i</i> -C ₄ H ₉		
5.09*	Br	H	<i>sec</i> -C ₄ H ₉		
5.10*	Br	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁		
5.11*	Br	H	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃		
5.12	Br	CH ₃	CH ₃	90-91	¹ H: 7.13(d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.81 (t, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.55 (s, 3H). ¹³ C: 160.46, 152.91, 150.81, 143.26, 142.24 127.68, 126.10, 119.44, 115.67, 103.73, 51.69, 51.16, 19.04, 18.90.
5.13*	Br	CH ₃	C ₂ H ₅		
5.14	Br	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		
5.15	Cl	H	H		
5.16*	Cl	H	CH ₃		
5.17*	Cl	H	C ₂ H ₅		
5.18*	Cl	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇		
5.19*	Cl	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇		
5.20*	Cl	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉		
5.21*	Cl	H	<i>t</i> -C ₄ H ₉		
5.22*	Cl	H	<i>i</i> -C ₄ H ₉		
5.23.*	Cl	H	<i>sec</i> -C ₄ H ₉		
5.24*	Cl	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁		
5.25*	Cl	H	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃		
5.26	Cl	CH ₃	CH ₃	83-85	¹ H: 7.10 (d, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.93 – 6.85 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.55 (s, 3H). ¹³ C: 160.55, 152.84, 148.35, 143.23, 142.21, 126.90, 125.77, 124.90, 118.92, 103.57, 51.35, 49.11, 19.00, 18.89.
5.27*	Cl	CH ₃	C ₂ H ₅		
5.28	Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		

*Indica mezclas E/Z

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la invención en más detalle.

EJEMPLO 1

Preparación de 5-Bromo-9-isopropiliden-benzonorbornadieno
(Compuesto No. 5.12)



a) variante *n*-butillitio, de 1,3-dibromo-2-yodo-benceno

A una solución agitada de 1,3-dibromo-2-yodo-benceno (5.00 g, 13.8 mmol) y 6,6-dimetilfulveno (7.57 g, ensayo 97%, 69 mmol) en tolueno seco (60 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se agrega en forma de gotas 5.5 ml de una solución de tolueno 2.5 M de *n*-butillitio (14.5 mmol) a 0° C en 10 minutos. Después de unos 10 minutos adicionales a 0° C y 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrae con acetato de etilo, se lava con solución salina y agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Purificación del material crudo sobre gel de sílice en hexano proporciona 2.55 g del producto deseado como un aceite amarillo (ensayo 99% por g.l.c, 70% de rendimiento). Los cristales amarillos de p.f. 90-91° C se obtienen de hexano frío.

b) variante de *n*-Butillitio, de 1,2,3-tribromo-benceno

A una solución agitada de 1,2,3-tribromo-benceno (4.34 g, 13.8 mmol) y 6,6-dimetilfulveno (2.38 g, ensayo 92.6%, 20.7

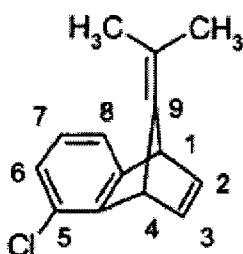
mmol) en tolueno seco (60 ml) bajo una atmósfera nitrógeno, se agrega en forma de gotas 5.5 ml de una solución de tolueno 2.5 M de *n*-butyllitio (14.5 mmol) a -5 a 0° C en 10 minutos. Después de unos 10 minutos adicionales a 0° C y 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrae con acetato de etilo, se lava con solución salina y agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. La purificación del material crudo sobre gel de sílice en hexano proporciona 2.38 g del producto deseado como un aceite amarillo (ensayo 84% por g.l.c, 55% de rendimiento).

c) Variante de cloruro de isopropilmagnesio, de 1,3-dibromo-2-yodo-benceno

Una solución de 1,3-dibromo-2-yodo-benceno (45.95 g, 0.124 mol) en tolueno seco (200 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se hace reaccionar a -8 a -15° C con cloruro de isopropilmagnesio 2 M en tetrahidrofurano (63.5 ml, 0.124 mol) durante 1 hora. La adición posterior de 6,6-dimetilfulveno (16.54 g, ensayo 97.8%, 0.15 mol) a 0° C se sigue al calentar a temperatura de reflujo durante 19 horas. La mezcla de reacción se vierte en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrae con acetato de etilo, se lava con solución salina y agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. La cromatografía del material crudo sobre gel de sílice en hexano da el producto deseado (27.84 g, ensayo 79% por g.l.c, 66% de rendimiento).

EJEMPLO 2

Preparación de 5-cloro-9-isopropiliden-benzonorbornadieno
(Compuesto No. 5.26)



a) variante de n-Butyllitio, de 1,3-dicloro-2-yodo-benceno.

A una solución agitada de 1,3-dicloro-2-yodo-benceno (38.21 g, 140 mmol) y 6,6-dimetil-fulveno (46.35 g, ensayo 96.2%, 420 mmol) en tolueno seco (600 ml) bajo una atmósfera nitrógeno, se agrega en forma de gotas 58.8 ml de una solución de tolueno 2.5 M de *n*-butyllitio (147 mmol) a 0° C en 16 minutos. Después de unos 10 minutos adicionales a 0° C, la mezcla de reacción se le permite reposar a temperatura ambiente durante la noche. Trabajo acuoso con cloruro de amonio acuoso saturado y extracción con acetato de etilo seguido por lavados con solución salina y agua y secado sobre sulfato de sodio da un material crudo que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice en hexano para dar 19.79 g del producto deseado como un aceite amarillo (ensayo 94.7% por g.l.c, 62% de rendimiento). Los cristales amarillos de p.f. 83-85° C se obtienen de hexano frío.

b) variante de cloruro de isopropilmagnesio, de 2-bromo-1,3-dicloro-benceno

Una solución de 2-bromo-1,3-diclorobenceno (22.59 g, 0.1 mol) en tolueno seco (100 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se hace reaccionar a -8 a -15° C con cloruro de isopropilmagnesio 2 M en tetrahidrofurano (50 ml, 0.1 mol) durante 1 hora. La adición posterior de 6,6-dimetilfulveno (13.03 g, ensayo 97.8%, 0.12 mol) a 0° C se sigue al calentar a temperatura de reflujo durante 10 horas. Trabajo acuoso con cloruro de amonio acuoso saturado y extracción con acetato de etilo seguido por lavados con solución salina y agua y secado sobre sulfato de sodio da el material crudo que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice en hexano para dar el producto deseado (19.03 g, ensayo 95.2% por g.l.c, 83.6% de rendimiento) como un sólido amarillo.

c) variante de cloruro de isopropilmagnesio, de 1,3-dicloro-2-yodo-benceno

Una solución de 1,3-dicloro-2-yodo-benceno (2.39 g, 8.76 mmol) en tolueno seco (10 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se hace reaccionar a -8 a -15° C con cloruro de isopropilmagnesio 2 M en tetrahidrofurano (4.4 ml, 8.76 mmol) durante 1 hora. La adición posterior de 6,6-dimetilfulveno (1.45 g, ensayo 96.2%, 13.15 mmol) a 0° C se sigue al calentar a temperatura de reflujo durante 22 horas. Trabajo acuoso con cloruro de amonio acuoso saturado y extracción con acetato de etilo seguido por lavados con solución salina y agua y secado sobre sulfato de sodio da el material crudo que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice en hexano

para dar el producto deseado (1.75 g, ensayo 86.4% por g.l.c, 79.5% de rendimiento) como un sólido amarillo.

d) variante de cloruro de isopropilmagnesio, de 1-bromo-2,3-dicloro-benceno

Una solución de 1-bromo-2,3-dicloro-benceno (22.59 g, 0.1 mol) en tolueno seco (100 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se hace reaccionar a -8 a -15° C con cloruro de isopropilmagnesio 2 M en tetrahidrofurano (50 ml, 0.1 mol) durante 1 hora. La adición posterior de 6,6-dimetilfulveno (16.56 g, ensayo 96.2%, 0.15 mol) a 0° C se sigue al calentar a temperatura de reflujo durante 10 horas. Trabajo acuoso con cloruro de amonio acuoso saturado y extracción con acetato de etilo seguido por lavados con solución salina y agua y secado sobre sulfato de sodio da el material crudo que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice en hexano para dar el producto deseado (19.57 g, ensayo 84.4% por g.l.c, 76.2% de rendimiento) como un sólido amarillo.

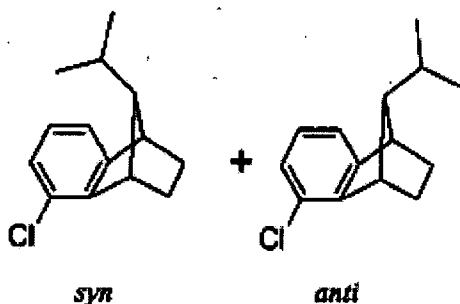
e) variante de cloruro de isopropilmagnesio, de 1-bromo-2,3-dicloro-benceno

Una solución de 1-bromo-2,3-dicloro-benceno (37.6 g, 0.165 mol) en THF (170 ml) se agrega a cloruro de isopropilmagnesio 2 M en tetrahidrofurano (100 g, 0.206 mol) bajo una atmósfera de nitrógeno a -10° C y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora. Este intermedio de Grignard se agrega durante 4 horas a una solución de 6,6-dimetilfulveno (19.9 g, 0.173

mol) en tolueno a 85° C. La mezcla de reacción se agita durante una hora para completar la conversión de la reacción. La reacción se apaga con cloruro de amonio acuoso saturado y las fases se separan. La evaporación de THF/Tolueno proporciona el compuesto deseado No. 5.26 (39.2 g, 80.5% de rendimiento) como un sólido amarillo.

EJEMPLO 3

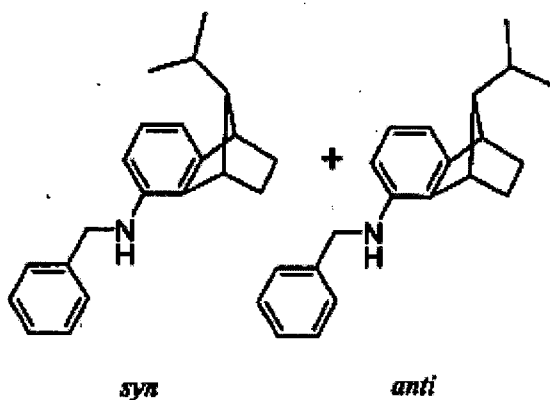
Preparación de 5-cloro-9-isopropil-benzonorborneno (mezcla *syn/anti*, *syn*-enriquecido) (Compuesto No. 4.26)



Se hidrogena 5-Cloro-9-isopropiliden-benzonorbornadieno (30.0 g, 0.1384 mol, preparado como se describe en el Ejemplo 2) a 20 a 25° C y a presión ambiente en metanol (300 ml) en la presencia de 5% de Rh/C (6 g). Se toma hidrógeno 97% después de 2 horas. La filtración y purificación se sigue por purificación sobre gel de sílice en hexano para dar el producto deseado (29.05 g, 95% de rendimiento) como un sólido incoloro, p.f. 61-62° C. La proporción *syn/anti* se determina por g.l.c. as 91:9.

EJEMPLO 4

Preparación de N-bencil-5-amino-5-isopropil-benzonorborneno (mezcla *syn/anti*-, *syn*-enriquecido; Compuesto No. 2.12)



a) A partir de 5-cloro-9-isopropil-benzonorborneno (sin-enriquecido 91:9; Compuesto No. 4.26)

aa) Utilizando R(-)-di-terc-butil-[1-[(S)-2-(diciclohexilfosfanil)-ferrocenil]etil]fosfina como un ligando

i) (S/C 100, 1 mol%)

A una mezcla de 5-cloro-9-isopropil-benzonorborneno [sin-enriquecido 91:9; Compuesto No. 4.26, preparado como se describe en el Ejemplo 3] (1.0 g, 4.53 mmol), se agregan terc-butóxido de sodio (719 mg, ensayo 97%, 7.25 mmol), acetato de paladio (10.2 mg, 0.045 mmol) y R(-)-di-terc-butil-[1-[(S)-2-(diciclohexilfosfanil)-ferrocenil]etil]fosfina (25.1 mg, 0.045 mmol) en un tubo *Schlenk* bajo argón, dimetoxietano (30 ml) y bencilamina

(0.728g, 6.8 mmol). La mezcla se calienta bajo agitación eficiente a 105° C durante 21 horas. Después de filtración sobre Hyflo® la mezcla de reacción se vierte en agua (30 ml), se extrae con éter, se lava con solución salina y agua y se seca sobre sulfato de sodio para dar el material crudo. La purificación sobre gel de sílice en acetato de etilo/hexano (1:9) proporciona el producto deseado (1.33 g, ensayo 92%, 92% de rendimiento) como un aceite naranja. La proporción *syn/anti* es 91:9 (por g.l.c). Se obtienen cristales incoloros de hexano, p.f. 87-90° C

ii) (S/C 200. 0.5 mol%)

La reacción descrita en (i) anteriormente se repite con 0.005 equivalentes de acetato de paladio y 0.005 equivalentes del mismo ligando fosfina, dando el producto deseado en un rendimiento de 79%

ab) Utilizando cloruro de 1,3-bis-(2,6-diisopropilfeil)imidazolo como un ligando

i) S/C 200. 0.5 mol% de catalizador

A una mezcla de 5-cloro-9-isopropil-benzonorborneno [*syn*-enriquecido 91:9; Compuesto No. 4.26, preparado como se describe en el Ejemplo 3] (5.0 g, 22.65 mmol), terc-butóxido de sodio (3.591 g, ensayo 97%, 36.2 mmol), acetato de paladio (25.4mg, 0.113 mmol) y cloruro de 1,3-bis-(2,6-

diisopropilfenil)-imidazolio (48.1 mg, 0.113 mmol) en un tubo *Schlenk* bajo argón, se agregan dimetoxietano (150 ml) y bencilamina (3.641 g, 34 mmol). La mezcla se calienta bajo agitación eficiente a 105° C durante 19 horas. Después de filtración sobre Hyflo® la mezcla de reacción se vierte en agua, se extrae con éter, se lava con solución salina y agua y se seca sobre sulfato de sodio para dar el material crudo (8.53g). La purificación sobre gel de sílice en acetato de etilo/hexano (1:9) proporciona el producto deseado (6.28 g, ensayo 91%, 86% de rendimiento) como un aceite naranja. La proporción *syn/anti* es 89: 11 (por g.l.c). La cristalización de hexano que procede con *syn*-enriquecido adicional da 3.04 g de cristales incoloros, p.f. 98-100° C (proporción *syn/anti* 98.5:1.5)

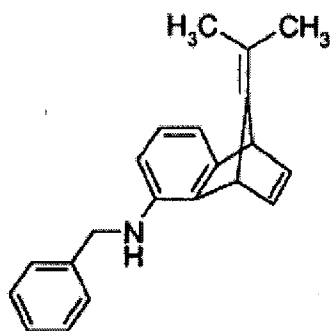
b) A partir de N-bencil-5-amino-9-isopropiliden-benzonorbornadieno (Compuesto No. 3.12)

se disuelve N-bencil-5-amino-9-isopropiliden-benzonorbornadieno (Compuesto No 3.12, preparada como se describe en el Ejemplo 5) (1.00 g, 3.479 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (15 ml) y metanol (15 ml) se hidrogena en la presencia de 5% de Rh/C (400 mg) a temperatura ambiente y 4 bar durante 24.5 horas dando el compuesto deseado (0.39 g (38%); proporción *syn/anti* 98:2 (por g.l.c.)) como un sólido cristalino (p.f. 89-92° C) además 5-amino-5-isopropil-benzonorborneno (11%, proporción *syn/anti* 87:13 (by gl.c.))

(Compuesto No. 5.12) después de la purificación sobre gel de sílice en acetato de etilo-hexano (1:9).

EJEMPLO 5

Preparación de N-bencil-5-amino-9-isopropiliden-benzonorbornadieno (Compuesto No 3.12)



a) S/C 100 (1 mol% de catalizador)

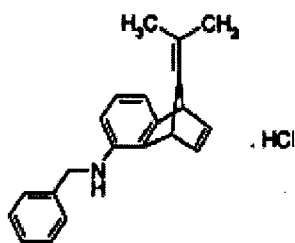
A una mezcla de 5-cloro-9-isopropiliden-benzonorbornadieno [Compuesto No. 5.26 preparado como se describe en el Ejemplo 2] (1.0 g, 4.61 mmol), terc-butoxido de sodio (0.731 g, ensayo 97%, 7.38 mmol), acetato de paladio (10.3 mg, 0.046 mmol) y cloruro de 1,3-bis-(2,6-diisopropil-fenil)-imidazolio (19.6 mg, 0.046 mmol) en un tubo *Schlenk* bajo argón, se agregan dietilenglicol dimetil éter (diglima) (30 ml) y bencilamina (0.741 g, 6.91 mmol). La mezcla se calienta bajo agitación eficiente a 140-145° C durante 21 horas. Después de filtración sobre Hyflo® la mezcla de reacción se vierte en agua, se extrae con éter, se lava con solución salina y agua

y se seca sobre sulfato de sodio para dar el material crudo (9.54 g). La purificación por cromatografía sobre gel de sílice en acetato de etilo/hexano (1:9) proporciona el producto deseado (1.54 g, ensayo 84%, 98% de rendimiento) como un aceite viscoso amarillo.

b) S/C 400 (0.25 mol% de catalizador)

A una mezcla de 5-cloro-9-isopropiliden-benzonorbornadieno [Compuesto No. 5.26 preparado como se describe en el Ejemplo 2] (5.0g, 23.07 mmol), terc-butóxido de sodio (3.548 g, ensayo 97%, 36.9 mmol), acetato de paladio (12.9 mg, 0.0576 mmol) y cloruro de 1,3-bis-(2,6-diiso-propilfenil)-imidazolio (24.5 mg, 0.0576 mmol) en un tubo *Schlenk* bajo argón, se agregan dietilenglicol dimetil éter (diglima) (150 ml) y bencilamina (3.71 g, 34.6 mmol). La mezcla se calienta bajo agitación eficiente a 140-145° C durante 24 horas. Después de filtración sobre Hyflo® la mezcla de reacción se vierte en agua, se extrae con éter, se lava con solución salina y agua y se seca sobre sulfato de sodio. La evaporación durante 2 horas a 2 mbar y 75° C da el material crudo (6.75 g). La purificación sobre gel de sílice en acetato de etilo/hexano (1:9) proporciona el producto deseado (6.27 g, ensayo 94%, 89% de rendimiento) como un aceite viscoso amarillo.

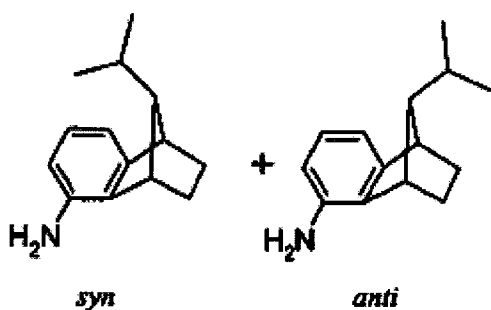
c) Preparación de clorhidrato de N-bencil-5-amino-9-isopropiliden-benzonorbornadieno



En un reactor inerte, 5-cloro-9-isopropiliden-benzonorbornadieno [Compuesto No. 5.26 preparado como se describe en el Ejemplo 2] (27g, 0.125 mol) se disuelve en xileno (125 g), y se agregan terc-butoxido de sodio (15 g, 0.156 mol), cloruro de paladio (0.22 g, 0.0012 mol), cloruro de 1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)-imidazolio (0.53 g, 0.0012 mol) y bencilamina (20.1 g, 0.187 mol). La mezcla se calienta a 125° C durante 3 horas hasta terminación de la reacción. Se agrega agua a la mezcla de reacción y the pH se ajusta a 6 con HCl. Se agrega carbono activado, la suspensión se clarifican y las fases se separan. Se destila xileno, reemplazado por hexano y se lleva a cabo un tratamiento de blanqueamiento. El producto se aísla como sal de HCl (18.5 g, ensayo 94% por HPLC, 43% de rendimiento)

EJEMPLO 6

Preparación de 5-amino-5-isopropil-benzonorborneno (mezcla *syn/anti*, -*syn*-enriquecido) (Compuesto No. 1.12)



a) A partir de N-bencil-5-amino-5-isopropil-benzonorborneno (proporción *syn/anti* 97:3; Compuesto No. 2.12)

Se disuelve N-Bencil-5-amino-5-isopropil-benzonorborneno [proporción *syn/anti* 97:3; Compuesto No. 2.12 preparado como se describe en el Ejemplo 4] (3.00 g, ensayo 97%, 9.98 mmol) en una mezcla de metanol (30 ml) y tetrahidrofurano (20 ml), se hidrogena a presión y temperatura ambiente en la presencia de 5% de Pd/C (300 mg) durante 20 horas. La filtración y la evaporación del disolvente proporciona la anilina deseada como un sólido (2.03 g, ensayo 98% por g.l.c, p.f. 54-56° C, 98% de rendimiento) con una proporción *syn/anti* de 98:2 (por g.l.c.).

b) A partir de N-bencil-5-amino-9-isopropiliden-benzonorbornadieno (Compuesto No 3.12)

Se disuelve N-Bencil-5-amino-9-isopropiliden-benzonorbornadieno [Compuesto No. 3.12, preparado como se describe en el Ejemplo 5] (1.00 g, 3.479 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (15 ml) y metanol (15 ml) se hidrogena exhaustivamente en la presencia de 5% de Pd/C (400 mg) a

temperatura ambiente y 4 bar durante 24 horas dando después de purificación sobre gel de sílice en acetato de etilo-hexano (1:9). la anilina deseada (0.61 g, 85%); proporción *syn/anti* 74:24 (por g.l.c.) como un aceite viscoso.

La hidrogenación a temperatura ambiente y 40 bar en condiciones idénticas y de otra forma da la anilina deseada (0.67 g, 96%) en una proporción *syn/anti* de 75:25.

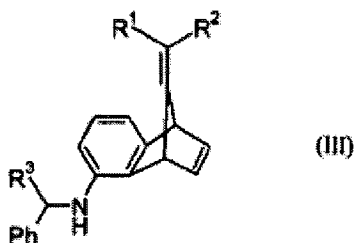
La hidrogenación a presión atmosférica bajo condiciones idénticas y de otra forma proporciona el compuesto No 3.12 en un rendimiento de 65% y una proporción *syn/anti* de 61:39 (por g.l.c.).

En una modalidad preferida de la presente invención, el agente de reducción utilizado en el proceso para la preparación del compuesto de la fórmula general (I) a partir del compuesto de la fórmula general (III) es hidrógeno en la presencia de un catalizador de paladio.

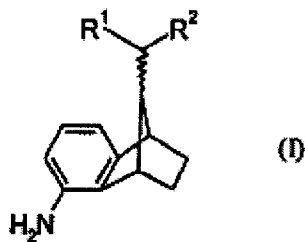
Esta modalidad preferida hace que sea posible preparar en una forma simple los compuesto de la fórmula (I) en los que la proporción del epímero *syn* de la fórmula (Ia) al epímero *anti* de fórmula (Ib) es significativamente enriquecida; usualmente, se puede lograr una proporción *syn/anti* de más de 55:45; típicamente una proporción *syn/anti* de 60:40 a 99:1 se puede lograr. Esto es por lo tanto una ventaja particular de esta modalidad preferida que se pueden preparar mezclas del

compuesto de la fórmula I en forma simple que tiene una proporción *syn/anti* en favor del epímero *syn*.

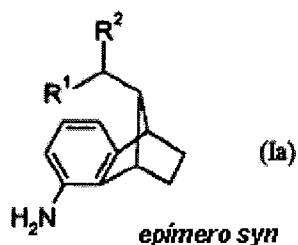
En esta modalidad preferida del proceso de acuerdo con la invención, un compuesto de la fórmula general (III):



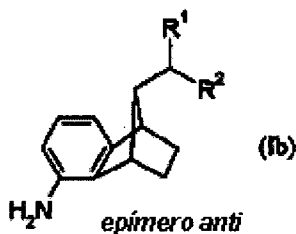
en donde R¹ y R² son independientemente H o alquilo C₁₋₆, R³ es H o alquilo C₁₋₄ y Ph es fenilo, se hace reaccionar con hidrógeno en la presencia de un catalizador de paladio para formar un compuesto de la fórmula general (I)



en donde R¹ y R² son independientemente H o alquilo C₁₋₆, y en donde la proporción del epímero *syn* de la fórmula (Ia)



en donde R^1 y R^2 son como se define para la fórmula (I), al epímero *anti* de la fórmula (Ib)



en donde R^1 y R^2 son como se define para la fórmula (i), es más de 55:45.

En una modalidad particular, se preparan los compuestos de la fórmula (I) en los que la proporción del epímero *syn* de la fórmula (Ia) al epímero *anti* de la fórmula (Ib) es de 75:25 a 95:5; preferiblemente de 80:20 a 95:5; más preferiblemente de 80:20 a 90: 10.

Los catalizadores de paladio adecuado son, por ejemplo, catalizadores de paladio heterogéneos, tales como paladio sobre carbono, paladio sobre óxido de aluminio, paladio sobre sílice, paladio sobre carbonato de bario, paladio sobre sulfato de bario, paladio sobre carbonato de calcio o catalizadores de paladio homogéneos, tales como acetato de paladio, cloruro de paladio, hidróxido de paladio o óxido de paladio, o mezclas de estos. Se da preferencia especial a paladio sobre carbono. Los catalizadores de paladio heterogéneos adecuados tienen diferentes contenidos de agua,

los catalizadores de paladio adecuados pueden tener un contenido de agua de hasta 80%(p/p).

Las cantidades adecuadas de catalizador de paladio son 0.01 a 10 mol% calculado sobre la base del compuesto de formula (III); se prefieren 0.1 a 1 mol%.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en la presencia de un disolvente inerte. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol o isopropanol, o disolventes apróticos, tales como tetrahidrofurano, terc-butil metil éter, acetato de etilo, dioxano o tolueno, y mezclas de estos; se da preferencia especial a etanol o metanol.

Las temperaturas son generalmente de 0° C a 80° C, con preferencia dada a un rango de 0° C a 45° C, se prefiere más un rango de 20° C a 45° C, aún se prefiere más un rango de 20° C a 30° C.

El tiempo de reacción es generalmente de 1 a 100 horas, preferiblemente de 1 a 24 horas.

Preferiblemente la reacción se lleva a cabo a una presión de por lo menos 2 bar, se prefiere más una presión de 2 a 50 bar, aún más preferido 5 a 50 bar. En una modalidad de la invención se utiliza una presión de 7 a 20 bar, preferiblemente 7 a 15 bar, más preferiblemente 8 a 12 bar.

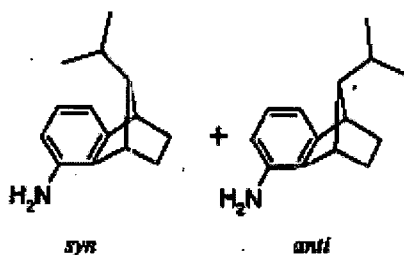
En una modalidad especial de esta modalidad preferida de la invención, la reacción se lleva a cabo en la presencia de 0.01 a 10 equivalentes de un aditivo, se prefieren 0.2 a 3 equivalentes. Los equivalentes se calculan sobre la base del compuesto de la fórmula (III). Aditivos adecuados son ácidos o bases. Ácidos adecuados son ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o ácidos orgánicos fuertes, tales como ácido acético, ácido metanosulfónico o ácido trifluoroacético, o mezclas de estos; se prefiere ácido metanosulfónico. Las bases adecuadas son bases orgánicas, tales como bases de nitrógeno orgánicas. Las bases de nitrógeno orgánicas adecuadas son bases de trialquilamina, tales como trietilamina, trimetilamina, base Hunigs, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina o N-metilpiperidina.

En una modalidad de esta modalidad preferida un ácido se utiliza como un aditivo. En otra modalidad de esta modalidad preferida se utiliza una base como un aditivo.

La modalidad preferida descrita anteriormente del proceso de acuerdo con la invención se explica en más detalle por vía de los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 7

Preparación de 5-amino-9-isopropil-benzonorborneno (mezcla *syn/anti*, -*syn*-enriquecido) (Compuesto No. 1.12)



a) Prueba de diferentes aditivos a 10 bar

Se disuelve 500 mg (1.7 mmol) de N-Bencil-5-amino-9-isopropiliden-benzonorbornadieno [Compuesto No. 3.12, preparado como se describe en el Ejemplo 5] en 5 ml metanol se hidrogena exhaustivamente en la presencia de 5% de Pd/C (50 mg) a temperatura ambiente y 10 bar durante 19 horas. Así, se obtiene una mezcla de los *syn/anti*-5-amino-9-isopropil-benzonorbornenos. La identidad del producto de reacción, la pureza epimérica (en % de *syn*) y el rendimiento (en %) se determina por vía de cromatografía a gas.

Aditivo ácido	% de <i>syn</i>	% de rendimiento
0.3 equivalentes de ácido clorhídrico	81	85
0.75 equivalentes de ácido clorhídrico	78	89
2 equivalentes de ácido acético	78	86
5 equivalentes de ácido acético	77	83
2 equivalentes de ácido trifluoroacético	81	91
5 equivalentes de ácido trifluoroacético	82	92
2 equivalentes de ácido metanosulfónico	88	97

5 equivalentes de ácido 88 97
metanosulfónico

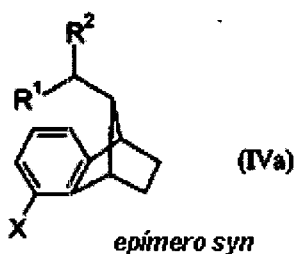
b) Prueba de ácido metanosulfónico como aditivo a diferentes presiones

Se disuelve 58.8 g (200 mmol) de N-Bencil-5-amino-9-isopropiliden-benzonorbornadieno [Compuesto No. 3.12, preparado como se describe en el Ejemplo 5] en metanol se hidrogen exhaustivamente en la presencia de 5% de Pd/C (1 mol%) a temperatura ambiente durante 3-18 horas. Así, se obtiene una mezcla de los *syn/anti*-5-amino-9-isopropil-benzonorbornenos. El producto se aísla y se determina la pureza epimérica (en % de *syn*), el rendimiento (en %) y la pureza.

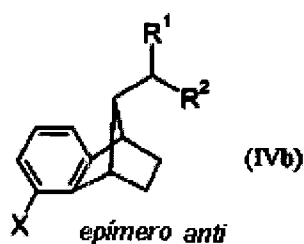
Presión	% <i>syn</i>	% de rendimiento	% de pureza
3 bar	82	94	95
6 bar	83	95	97
12 bar	81	92	92

En todavía otra modalidad preferida de la presente invención, el agente de reducción utilizado en el proceso para la preparación del compuesto de la fórmula general (IV) del compuesto de la fórmula general (VI) es hidrógeno en la presencia de un catalizador de metal seleccionado de rodio, paladio y platino.

Esta modalidad preferida hace que sea posible preparar en una forma simple los compuestos de la fórmula (IV) en los que la proporción del epímero *syn* de la fórmula (IVa)

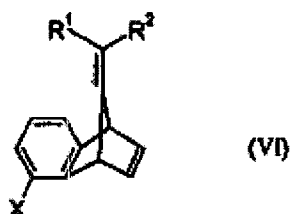


al epímero *anti* de la fórmula (Ib)

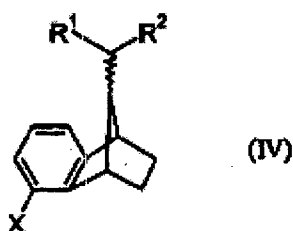


se enriquezca significativamente; usualmente, se puede lograr una proporción *syn/anti* de más de 55:45; típicamente se puede lograr una proporción *syn/anti* de 60:40 a 99:1. Esto es por lo tanto una ventaja particular de esta modalidad preferida que se pueden preparar mezclas de los compuestos de la fórmula IV en forma simple que tiene una proporción *syn/anti* en favor del epímero *syn*.

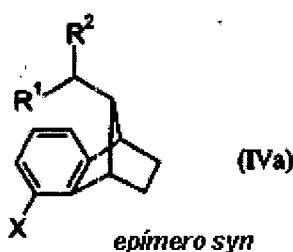
En esta modalidad preferida del proceso de acuerdo con la invención, un compuesto de la fórmula general (VI):



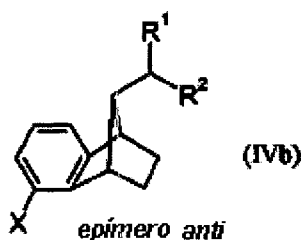
en donde R¹ y R² son independientemente H o alquilo C₁₋₆ y X es cloro o bromo, se hace reaccionar con hidrógeno en la presencia de un catalizador seleccionado de rodio, paladio y platino para formar un compuesto de la fórmula general (IV)



en donde R¹ y R² son independientemente H o alquilo C₁₋₆ y X es cloro o bromo, y en donde la proporción del epímero *syn* de la fórmula (IVa)



en donde R¹, R², y X son como se define para la fórmula (VI), al epímero *anti* de la fórmula (Ib)



en donde R^1 , R^2 y X son como se define para la fórmula (VI), es más de 55:45.

En una modalidad particular, se preparan los compuestos de la fórmula (I) en los cuales la proporción del epímero *syn* de la fórmula (Ia) al epímero *anti* de la fórmula (Ib) es de 75:25 a 98:2; preferiblemente de 80:20 a 95:5; más preferiblemente de 90:10 a 95:5.

En una modalidad preferida, X es cloro.

Los catalizadores de rodio adecuados son, por ejemplo, rodio sobre carbono, rodio sobre alúmina o óxido de rodio (III). Se da preferencia a rodio sobre carbono. Catalizadores de paladio adecuados son, por ejemplo, catalizadores de paladio heterogéneos, tales como paladio sobre carbono, paladio sobre óxido de aluminio, paladio sobre sílice, paladio sobre carbonato de bario, paladio sobre sulfato de bario, paladio sobre carbonato de calcio o catalizadores de paladio homogéneos, tales como acetato de paladio, cloruro de paladio, hidróxido de paladio o óxido de paladio, o mezclas de estos. Se da preferencia especial a paladio sobre carbono. Catalizadores de platino adecuados son, por ejemplo, platino sobre carbono u óxido de platino (IV). Se da preferencia especial a platino sobre carbono.

En una modalidad de esta modalidad preferida de la invención, el catalizador es rodio sobre carbono.

En otra modalidad de esta modalidad preferida de la invención, el catalizador es paladio sobre carbono.

En una modalidad de esta modalidad preferida de la invención, el catalizador es platino sobre carbono.

Las cantidades adecuadas de catalizador son 0.01 a 10 mol% calculado sobre la base del compuesto de formula (III); se prefieren 0.1 a 1 mol%.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en la presencia de un disolvente inerte. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol o isopropanol, o disolventes apróticos, tales como tetrahidrofurano, terc-butil metil éter, acetato de etilo, dioxano o tolueno, y mezclas de estos; se da preferencia especial a etanol o metanol.

Las temperaturas generalmente varían de 0° C a 80° C, con preferencia dada a un rango de 0° C a 45° C, se prefiere más un rango de 20° C a 45° C, aún se prefiere más un rango de 20° C a 30° C.

El tiempo de reacción es generalmente de 1 a 100 horas, preferiblemente de 1 a 24 horas.

Preferiblemente la reacción se lleva a cabo a una presión de por lo menos 2 bar, se prefiere más una presión de 2 a 50 bar, aún más preferido 5 a 50 bar. En una modalidad de la invención se utiliza una presión de 7 a 20 bar, preferiblemente 7 a 15 bar, más preferiblemente 8 a 12 bar.

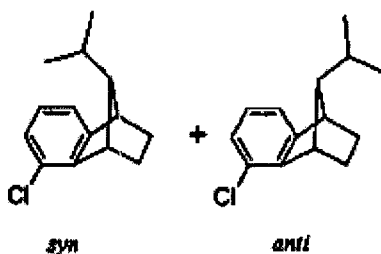
En una modalidad especial de esta modalidad preferida de la invención, la reacción se lleva a cabo en la presencia de 0.01 a 10 equivalentes de un aditivo, se prefieren 0.2 a 3 equivalentes. Los equivalentes se calculan sobre la base del compuesto de la fórmula (III). Los aditivos adecuados son ácidos o bases. Los ácidos adecuados son ácidos inorgánicos fuertes, tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o ácidos orgánicos fuertes, tales como ácido acético, ácido metanosulfónico o ácido trifluoroacético, o mezclas de estos; ácidos preferidos son ácido clorhídrico, ácido acético, ácido metanosulfónico o ácido trifluoroacético. Las bases adecuadas son bases orgánicas, tales como bases de nitrógeno orgánicas. Las bases de nitrógeno orgánicas adecuadas son bases trialquilamina, tales como trietilamina, trimetilamina, base Hünigs, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina o N-metilpiperidina.

En una modalidad de esta modalidad preferida un ácido se utiliza como un aditivo. En otra modalidad de esta modalidad preferida una base se utiliza como un aditivo.

La modalidad preferida descrita anteriormente del proceso de acuerdo con la invención se explica en más detalle por vía de los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 8

Preparación de 5-cloro-9-isopropil-benzonorborneno (mezcla *syn/anti*, *syn*-enriquecido) (Compuesto No. 4.26)



a) Utilizando Pd/C como catalizador sin aditivo

Se disuelve 300 mg (1.4 mmol) de 5-Cloro-9-isopropiliden-benzonorbornadieno preparado como se describe en el Ejemplo 2) en 3 ml metanol se hidrogena exhaustivamente en la presencia de 5% de Pd/C (9 mg) a temperatura ambiente y 10 bar durante 16 horas. Así, una mezcla del *syn/anti*-5-cloro-9-isopropil-benzonorbornenos se obtiene (pureza epimérica: 93% de *syn*; rendimiento: 85%). La identidad del producto de reacción, la pureza epimérica (en % *syn*) y el rendimiento (en %) se determina por vía de cromatografía a gas.

b) Prueba de Pd/C como catalizador utilizando aditivos diferentes

Se disuelve 300 mg (1.4 mmol) de 5-Cloro-9-isopropiliden-benzonorbornadieno preparado como se describe en el Ejemplo 2) en 3 ml metanol se hidrogena exhaustivamente en la presencia de 5% de Pd/C (9 mg) a temperatura ambiente y 10 bar durante 16 horas. Así, se obtiene una mezcla de los *syn/anti*-5-cloro-9-isopropil-benzonorbornenos. La identidad del producto de reacción, la pureza epimérica (en % de *syn*) y el rendimiento (en %) se determina por vía de cromatografía a gas.

Aditivo ácido	% de <i>syn</i>	% de rendimiento
0.5 equivalentes de ácido clorhídrico	92	89
2 equivalentes de ácido metanosulfónico	92	89
2 equivalentes de ácido acético	94	80

c) Prueba de Pt/C como catalizador utilizando aditivos diferentes

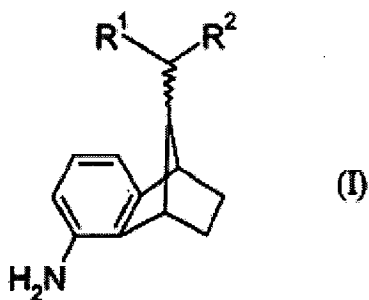
Se disuelve 300 mg (1.4 mmol) de 5-Cloro-9-isopropiliden-benzonorbornadieno preparado como se describe en el Ejemplo 2) en 3 ml metanol se hidrogena exhaustivamente en la presencia de 5% Pt/C (15 mg) a temperatura ambiente y 10 bar durante 16 horas. Así, se obtiene una mezcla de los *syn/anti*-5-cloro-9-isopropil-benzonorbornenos. La identidad del producto de reacción, la pureza epimérica (en % *syn*) y el

rendimiento (en %) se determina por vía de cromatografía a gas.

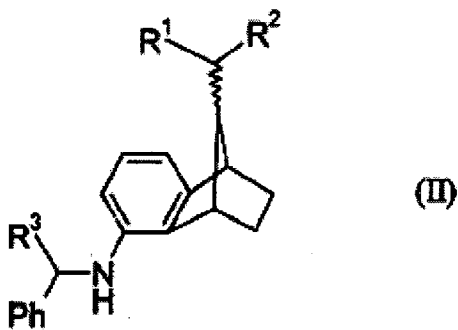
Aditivo ácido	% de <i>syn</i>	% de
		rendimiento
0.5 equivalentes de ácido clorhídrico	94	95
2 equivalentes de ácido metanosulfónico	94	94
2 equivalentes de ácido acético	94	94
2 equivalentes de ácido fluoroacético	94	94

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula general (I):

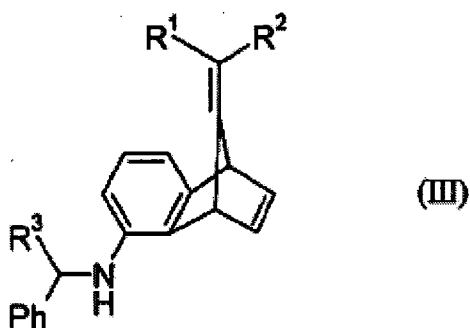


en donde R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo C_{1-6} , que comprende tratar con un agente de reducción un compuesto de la fórmula general (II):



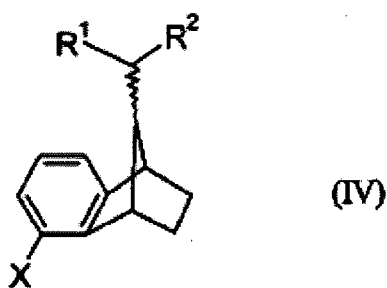
en donde R^1 y R^2 tienen los mismos significados dados anteriormente, R^3 es H o alquilo C_{1-4} y Ph es fenilo, o

un compuesto de la fórmula general (III):

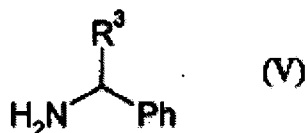


en donde R^1 , R^2 , R^3 y Ph tienen los mismos significados dados anteriormente, el agente de reducción es efectivo para clivar la porción bencilo $\text{Ph-CH(R}^3\text{)-}$ a partir de la porción bencilamino $\text{PhCH(R}^3\text{)NH-}$ en el compuesto de la fórmula (II) o en el compuesto de la fórmula (III) para dejar un grupo amino y, adicionalmente, en el caso del compuesto de la fórmula (III), para reducir el enlace 2,3-doble y el enlace doble unido a la porción $\text{R}^1\text{R}^2\text{C-}$ en la posición 9 del anillo benzonorborneno a enlaces sencillos.

2. Un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula general (II) como se define en la reivindicación 1 que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (IV):

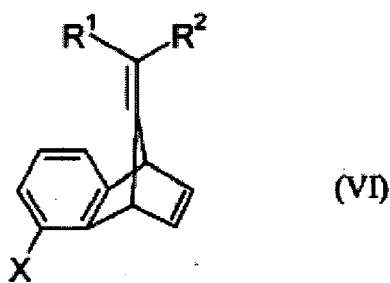


en donde R^1 y R^2 tienen los significados dados en la reivindicación 1 y X es cloro o bromo, con una bencilamina de la fórmula general (V):

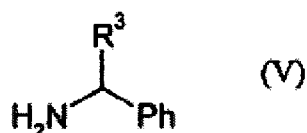


en donde R^3 y Ph tienen los significados dados en la reivindicación 1, en la presencia de una base y una cantidad catalítica de por lo menos un complejo de paladio.

3. Un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula general (III) como se define en la reivindicación 1 que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (VI):

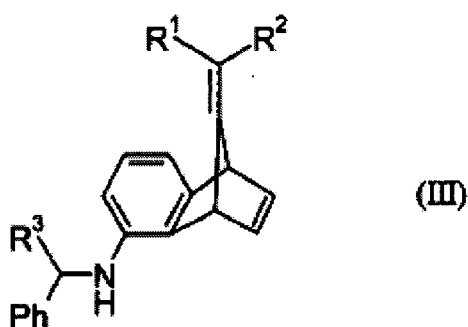


en donde R^1 y R^2 tienen los significados dados en la reivindicación 1 y X es cloro o bromo, con una bencilamina de la fórmula general (V):



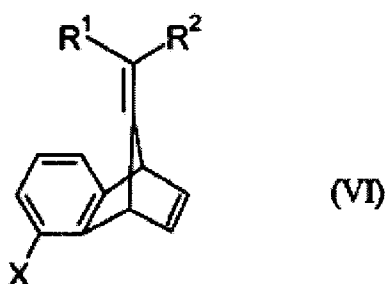
en donde R^3 y Ph tienen los significados dados en la reivindicación 1, en la presencia de una base y una cantidad catalítica de por lo menos un complejo de paladio.

4. Un proceso para la preparación el compuesto de la fórmula general (II) como se define en la reivindicación 1 que comprende tratar un compuesto de la fórmula general (III):



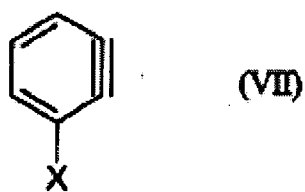
en donde R^1 , R^2 , R^3 y Ph tienen los significados dados en la reivindicación 1, con un agente de reducción, el agente de reducción es efectivo para reducir el enlace 2,3-doble y el enlace doble se une a la porción R^1R^2C en la posición 9 del anillo benzonorborneno a enlaces sencillos pero para dejar intacta la porción $PhCH(R^3)NH$.

5. Un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula general (IV) como se define en la reivindicación 2 que comprende tratar un compuesto de la fórmula general (VI):

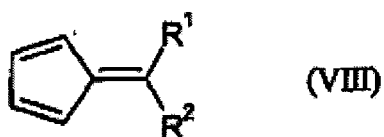


en donde R^1 y R^2 tienen los significados dados en la reivindicación 1 y X es cloro o bromo, con un agente de reducción, el agente de reducción es efectivo para reducir el enlace 2,3-doble y el enlace doble se une a la porción R^1R^2C en la posición 9 del anillo benzonorborneno a enlaces sencillos.

6. Un proceso para la preparación del compuesto de la fórmula general (VI) como se define en la reivindicación 3 que comprende hacer reaccionar a halobencino de la fórmula (VII):

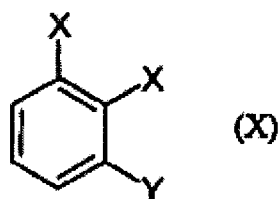
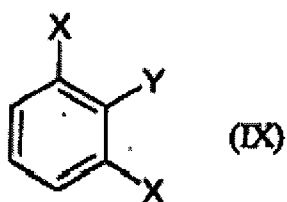


en donde X es cloro o bromo, con un fulveno de la fórmula general (VIII):



en donde R^1 y R^2 tienen los significados dados en la reivindicación 1, en un disolvente orgánico inerte.

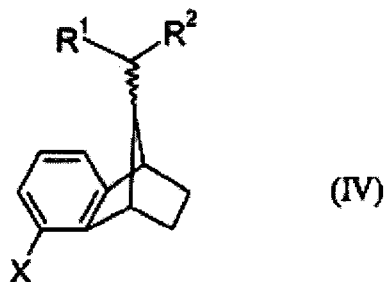
7. Un proceso para la preparación del halobenceno de la fórmula general (VII) como se define en la reivindicación 6 que comprende hacer reaccionar a 1,2,3-trihalobenceno de la fórmula (IX) o (X):



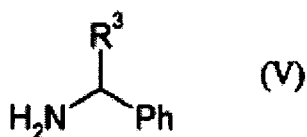
en donde X es cloro o bromo y Y es bromo o yodo, con una especie organometálica tal como un alquilo C₁₋₆ o fenillitio o un alquilo C₁₋₆ o un haluro de fenil-magnesio en una atmósfera inerte.

8. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende las etapas de

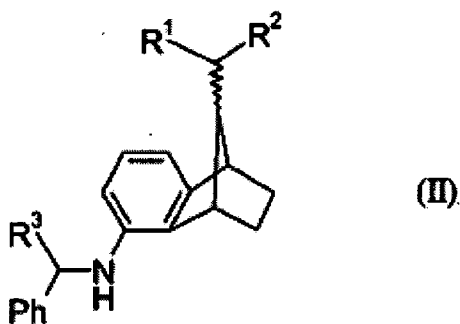
(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (IV):



en donde R^1 y R^2 tienen los significados dados en la reivindicación 1 y X es cloro o bromo, con una bencilamina de la fórmula general (V):



en donde R^3 es H o Alquilo C_{1-4} y Ph es fenilo, en la presencia de una base y una cantidad catalítica de por lo menos un complejo de paladio para formar un compuesto de la fórmula general (II):

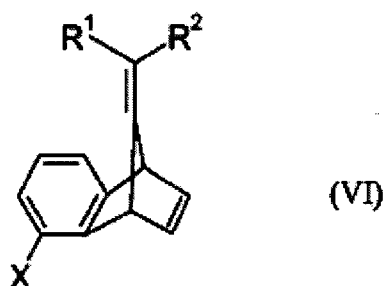


en donde R^1 y R^2 tienen los significados dados en la reivindicación 1 y R^3 y Ph tienen los mismos significados dados anteriormente; y

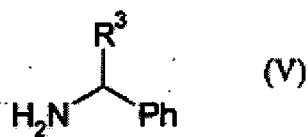
(b) tratar el compuesto de la fórmula general (II) así formado con un agente de reducción, el agente de reducción es efectivo para clivar la porción bencilo $Ph-CH(R^3)-$ a partir de la porción bencilamino $PhCH(R^3)NH-$ para dejar un grupo amino.

9. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende las etapas de

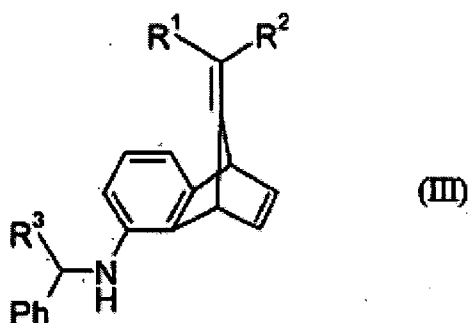
(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (VI):



en donde R^1 y R^2 tienen los significados dados en la reivindicación 1 y X es cloro o bromo, con una bencilamina de la fórmula general (V):



en donde R^3 es H o alquilo C_{1-4} y Ph es fenilo, en la presencia de una base y una cantidad catalítica de por lo menos un complejo de paladio para formar un compuesto de la fórmula general (III):

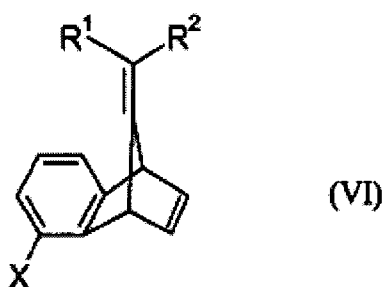


en donde R^1 y R^2 tienen los significados dados en la reivindicación 1 y R^3 y Ph tienen los mismos significados dados anteriormente; y

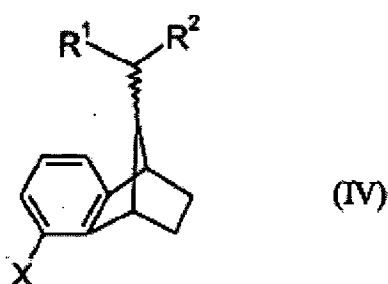
(b) tratar el compuesto de la fórmula general (III) así formado con un agente de reducción, el agente de reducción es efectivo para clivar la porción bencilo $\text{Ph-CH(R}^3\text{)-}$ a partir de la porción bencilamino $\text{PhCH(R}^3\text{)NH-}$ para dejar un grupo amino y para reducir el enlace 2,3-doble y el enlace doble se une a la porción $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}$ en la posición 9 del anillo benzonorborneno a enlaces sencillos.

10. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende las etapas de

(a) tratar un compuesto de la fórmula general (VI):

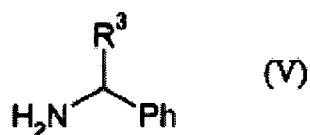


en donde R^1 y R^2 tienen los significados dados en la reivindicación 1 y X es cloro o bromo, con un agente de reducción, el agente de reducción es efectivo para reducir el enlace 2,3-doble y el enlace doble se une a la porción R^1R^2C en la posición 9 del anillo benzonorborneno a enlaces sencillos para formar un compuesto de la fórmula general (IV):

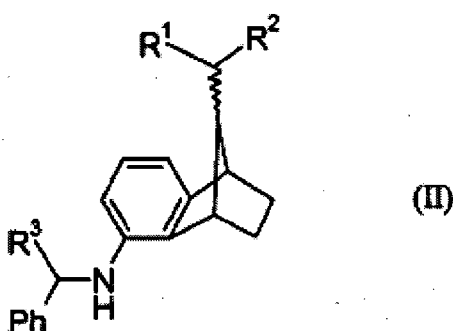


en donde R^1 y R^2 tienen los significados dados en la reivindicación 1 y X tiene el significado dado anteriormente;

(b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula general (IV) así formado con una bencilamina de la fórmula general (V):



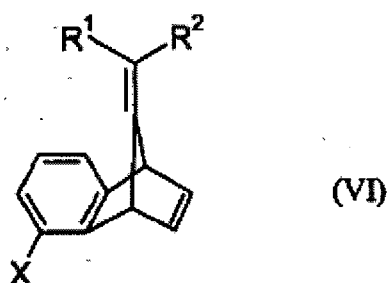
en donde R^3 es H o alquilo C_{1-4} y Ph es fenilo, en la presencia de una base y una cantidad catalítica de por lo menos un complejo de paladio para formar un compuesto de la fórmula general (II):



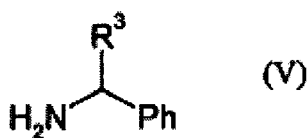
en donde R^1 y R^2 tienen los significados dados en la reivindicación 1 y R^3 y Ph tienen los mismos significados dados anteriormente; y

(c) tratar el compuesto de la fórmula general (II) así formado con un agente de reducción, el agente de reducción es efectivo para clivar la porción bencilo $Ph-CH(R^3)-$ a partir de la porción bencilamino $PhCH(R^3)NH-$ para dejar un grupo amino.

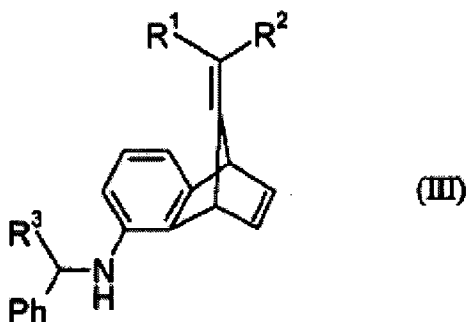
11. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende las etapas de (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (VI):



en donde R^1 y R^2 tienen los significados dados en la reivindicación 1 y X es cloro o bromo, con una bencilamina de la fórmula general (V):



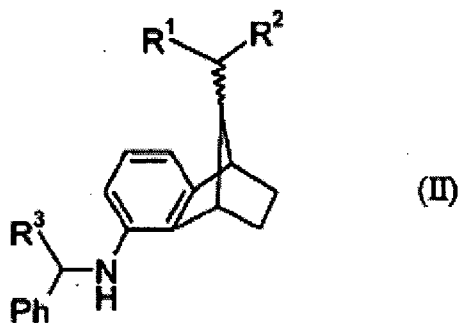
en donde R^3 es H o alquilo C_{1-4} y Ph es fenilo, en la presencia de una base y una cantidad catalítica de por lo menos un complejo de paladio para formar un compuesto de la fórmula general (III):



en donde R^1 y R^2 tienen los significados dados en la reivindicación 1 y R^3 y Ph tienen los mismos significados dados anteriormente;

(b) tratar el compuesto de la fórmula general (III) así formado con un agente de reducción, el agente de reducción es efectivo para reducir el enlace 2,3-doble y

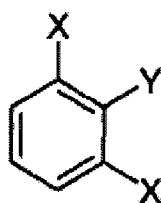
el enlace doble se une a la porción R^1R^2C en la posición 9 del anillo benzonorborneno a enlaces sencillos pero para dejar la porción $PhCH(R^3)NH$ intacta para formar un compuesto de la fórmula general (II):



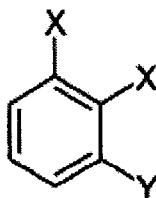
en donde R^1 y R^2 tienen los significados dados en la reivindicación 1 y R^3 y Ph tienen los mismos significados dados anteriormente; y

(c) tratar el compuesto de la fórmula general (II) así formado con un agente de reducción, el agente de reducción es efectivo para clivar la porción bencilo $Ph-CH(R^3)-$ a partir de la porción bencilamino $PhCH(R^3)NH-$ para dejar un grupo amino.

12. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general (VI) como se define en la reivindicación 3 que comprende hacer reaccionar a 1,2,3-trihalobenceno de la fórmula (IX) o (X):

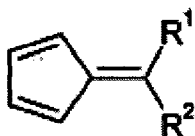


(IX)



(X)

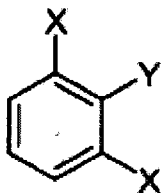
en donde X es cloro o bromo y Y es bromo o yodo, con una especie organometálica tal como un alquilo C_{1-6} o fenillitio o un alquilo C_{1-6} o haluro de fenilmagnesio en la presencia de un fulveno de la fórmula general (VIII):



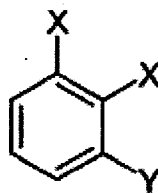
(VIII)

en donde R^1 y R^2 tienen los significados dados en la reivindicación 1, en un disolvente orgánico inerte y en una atmósfera inerte.

13. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende las etapas de (a) hacer reaccionar a 1,2,3-trihalobenceno de la fórmula (IX) o (X):



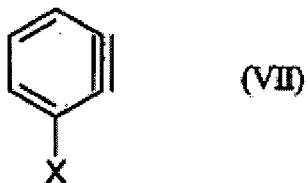
(IX)



(X)

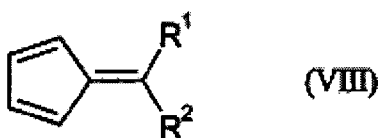
en donde X es cloro o bromo y Y es bromo o yodo, con una especie organometálica tal como alquilo C_{1-6} o fenillitio o un alquilo C_{1-6} o haluro de fenilmagnesio en una

atmósfera inerte para formar a halobencino de la fórmula general (VII):

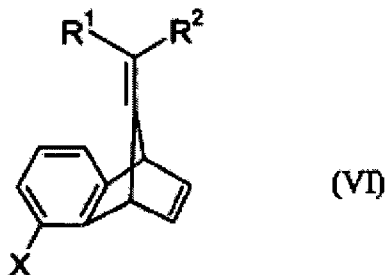


en donde X es cloro o bromo;

(b) hacer reaccionar el halobencino de la fórmula general (VII) así formado con un fulveno de la fórmula general (VIII):

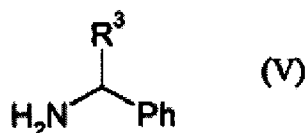


en donde R^1 y R^2 tienen los mismos significados dados anteriormente, en un disolvente orgánico inerte para formar un compuesto de la fórmula general (VI):

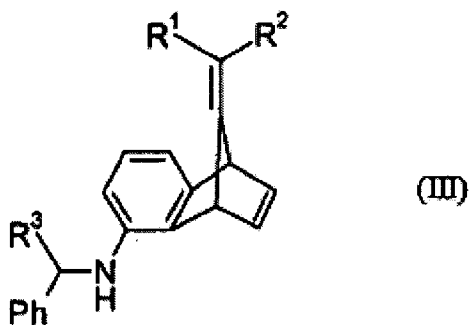


en donde R^1 y R^2 tienen los significados dados en la reivindicación 1 y X es cloro o bromo;

(c) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula general (VI) así formado con una bencilamina de la fórmula general (V):



en donde R^3 es H o alquilo C_{1-4} y Ph es fenilo, en la presencia de una base y una cantidad catalítica de por lo menos un complejo de paladio para formar un compuesto de la fórmula general (III):



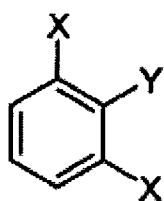
en donde R^1 y R^2 tienen los significados dados en la reivindicación 1 y R^3 y Ph tienen los mismos significados dados anteriormente; y

(d) tratar el compuesto de la fórmula general (III) así formado con un agente de reducción, el agente de reducción es efectivo para clivar la porción bencilo $Ph-CH(R^3)-$ a partir de la porción bencilamino $PhCH(R^3)NH-$ para dejar un grupo amino y para reducir el enlace 2,3-doble y el enlace doble se une a la porción R^1R^2C en la

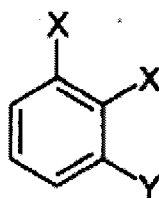
posición 9 del anillo benzonorborneno a enlaces sencillos.

14. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde que comprende las etapas de

(a) hacer reaccionar a 1,2,3-trihalobenceno de la fórmula (IX) o (X):

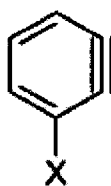


(IX)



(X)

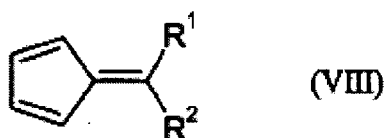
en donde X es cloro o bromo y Y es bromo o yodo, con una especie organometálica tal como alquilo C₁₋₆ o fenillitio o un alquilo C₁₋₆- o haluro de fenilmagnesio en una atmósfera inerte para formar un halobencino de la fórmula general (VII):



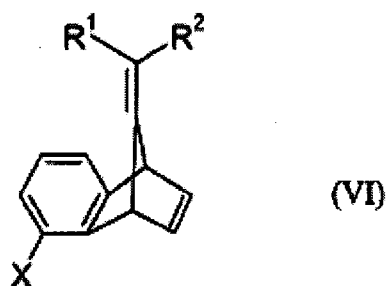
(VII)

en donde X es cloro o bromo;

(b) hacer reaccionar el halobencino de la fórmula general (VII) así formado con un fulveno de la fórmula general (VIII):

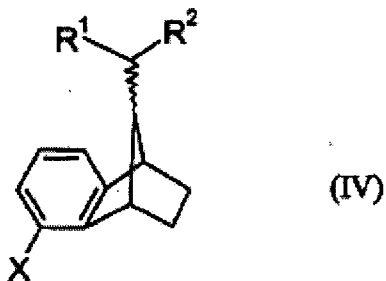


en donde R^1 y R^2 tienen los significados dados en la reivindicación 1, en un disolvente orgánico inerte para formar un compuesto de la fórmula general (VI):



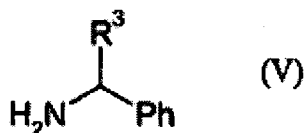
en donde R^1 y R^2 tienen los significados dados en la reivindicación 1 y X es cloro o bromo;

(c) tratar un compuesto de la fórmula general (VI) así formado con un agente de reducción, el agente de reducción es efectivo para reducir el enlace 2,3-doble y el enlace doble se une a la porción R^1R^2C en la posición 9 del anillo benzonorborneno a enlaces sencillos para formar un compuesto de la fórmula general (IV):

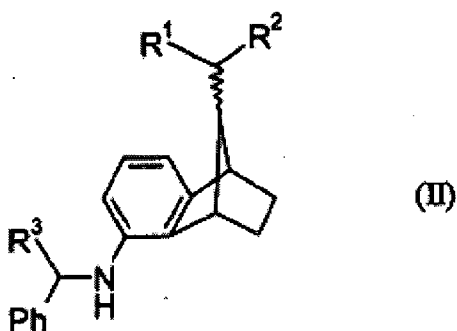


en donde R^1 y R^2 tienen los significados dados en la reivindicación 1 y X tiene el significado dado anteriormente;

(d) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula general (IV) así formado con una bencilamina de la fórmula general (V):



en donde R^3 es H o alquilo C_{1-4} y Ph es fenilo, en la presencia de una base y una cantidad catalítica de por lo menos un complejo de paladio para formar un compuesto de la fórmula general (II):

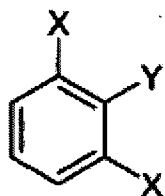


en donde R^1 y R^2 tienen los significados dados en la reivindicación 1 y R^3 y Ph tienen los mismos significados dados anteriormente; y

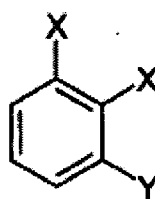
(e) tratar el compuesto de la fórmula general (II) así formado con un agente de reducción, el agente de reducción es efectivo para clivar la porción bencilo Ph-

$\text{CH}(\text{R}^3)-$ a partir de la porción bencilamino $\text{PhCH}(\text{R}^3)\text{NH}-$ para dejar un grupo amino.

15. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende las etapas de (a) hacer reaccionar a 1,2,3-trihalobenceno de la fórmula (IX) o (X):

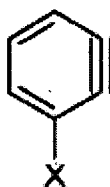


(IX)



(X)

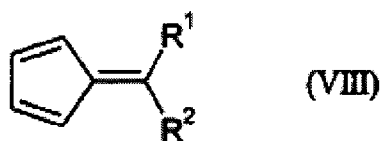
en donde X es cloro o bromo y Y es bromo o yodo, con una especie organometálica tal como alquilo $\text{C}_{1-6}-$ o fenillitio o un alquilo C_{1-6} o haluro de fenilmagnesio en una atmósfera inerte para formar a halobencino de la fórmula general (VII):



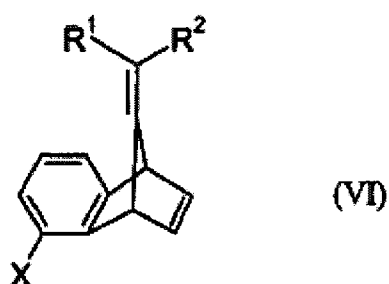
(VII)

en donde X es cloro o bromo;

- (b) hacer reaccionar el halobencino de la fórmula general (VII) así formado con un fulveno de la fórmula general (VIII):

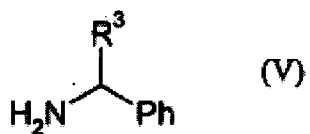


en donde R^1 y R^2 tienen los significados dados en la reivindicación 1, en un disolvente orgánico inerte para formar un compuesto de la fórmula general (VI):

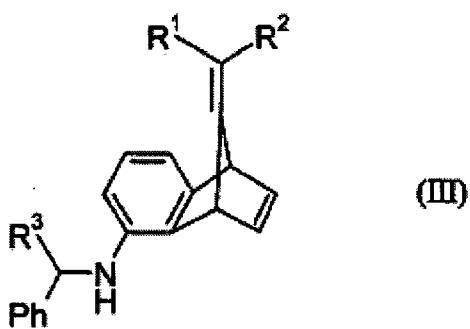


en donde R^1 y R^2 tienen los significados dados en la reivindicación 1 y X es cloro o bromo;

(c) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula general (VI) así formado con una bencilamina de la fórmula general (V):

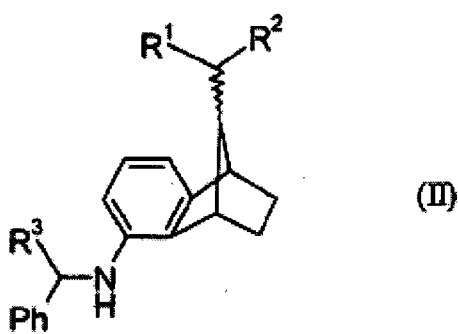


en donde R^3 es H o alquilo C_{1-4} y Ph es fenilo, en la presencia de una base y una cantidad catalítica de por lo menos un complejo de paladio para formar un compuesto de la fórmula general (III):



en donde R^1 y R^2 tienen los significados dados en la reivindicación 1 y R^3 y Ph tienen los mismos significados dados anteriormente;

(d) tratar el compuesto de la fórmula general (III) así formado con un agente de reducción, el agente de reducción es efectivo para reducir el enlace 2,3-doble y el enlace doble se une a la porción R^1R^2C en la posición 9 del anillo benzonorborneno a enlaces sencillos pero para dejar la porción $PhCH(R^3)NH$ intacta para formar un compuesto de la fórmula general (II):

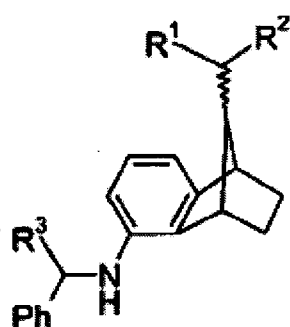


en donde R^1 y R^2 tienen los significados dados en la reivindicación 1 y R^3 y Ph tienen los mismos significados dados anteriormente; y

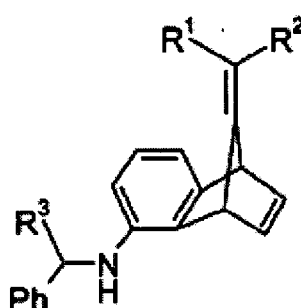
(e) tratar el compuesto de la fórmula general (II) así formado con un agente de reducción, el agente de

reducción es efectivo para clivar la porción bencilo Ph-CH(R³)- a partir de la porción bencilamino PhCH(R³)NH- para dejar un grupo amino.

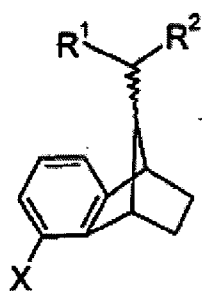
16. Un compuesto de la fórmula general (II), (III), (IV) o (VI):



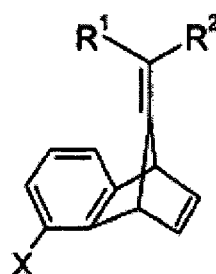
(II)



(III)



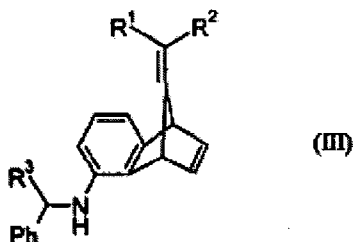
(IV)



(VI)

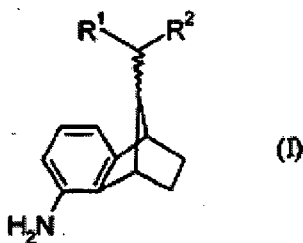
en donde R¹ y R² son independientemente H o alquilo C₁₋₆, R³ es H o alquilo C₁₋₄, Ph es fenilo y X es cloro o bromo.

17. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde un compuesto de la fórmula (III)

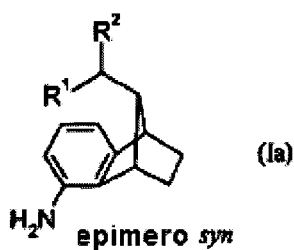


(III)

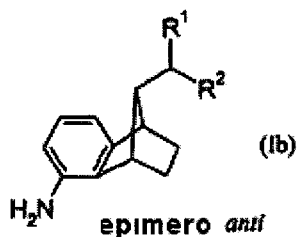
en donde R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo C_{1-6} , R^3 es H o alquilo C_{1-4} y Ph es fenilo, se hace reaccionar con hidrógeno en la presencia de un catalizador de paladio para formar un compuesto de la fórmula general (I)



en donde R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo C_{1-6} , y en donde la proporción del epímero *syn* de la fórmula (Ia)

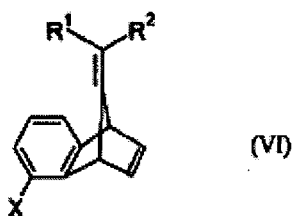


en donde R^1 y R^2 son como se define para la Fórmula (I), al epímero *anti* de la fórmula (Ib)

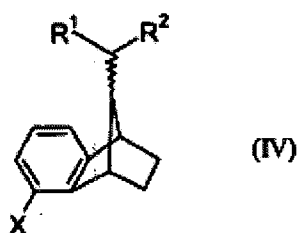


en donde R^1 y R^2 son como se define para la Fórmula (I), es más que 55:45.

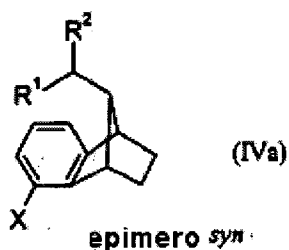
18. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el proceso se lleva a cabo en la presencia de un aditivo.
19. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el proceso se lleva a cabo en una temperatura a partir de 0° C a 80° C.
20. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el proceso se lleva a cabo en una presión de por lo menos 2 bar.
21. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde un compuesto de la fórmula (VI)



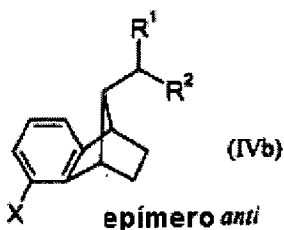
en donde R¹ y R² son independientemente H o alquilo C₁₋₆ y X es cloro o bromo, se hace reaccionar con hidrógeno en la presencia de a catalizador seleccionado de rodio, paladio y platino, para formar un compuesto de la fórmula general (IV)



en donde R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo C_{1-6} y X es cloro o bromo, y en donde la proporción del epímero *syn* de la fórmula (IVa)



en donde R^1 , R^2 y X son como se define para la Fórmula (IV), a el epímero *anti* de la fórmula (IVb)



en donde R^1 , R^2 y X son como se define para la Fórmula (IV), es más que 55:45.

22. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde X es cloro.
23. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el catalizador es un catalizador de paladio.

24. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el catalizador es un catalizador de platino.
25. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el proceso se lleva a cabo en la presencia de un aditivo.
26. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el proceso se lleva a cabo en una temperatura a partir de 0° C a 80° C.
27. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el proceso se lleva a cabo en una presión de por lo menos 2 bar.

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum)

70886/EP/EPA

Box No. I TITLE OF INVENTION

PROCESS FOR THE PREPARATION OF AMINES

Box No. II APPLICANT

☐

This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

SYNGENTA PARTICIPATIONS AG
Schwarzwaldallee 215
4058 Basel
Switzerland

Telephone No. + + 41 61 323 11 00

Facsimile No. + + 41 61 323 50 44

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

CH

State (that is, country) of residence:

CH

This person is applicant
for the purposes of:

☐

all designated
States

☒

all designated States except
the United States of America

☐

the United States
of America only

☐

the States indicated in
the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

TOBLER, Hans
Syngenta Crop Protection AG
Schwarzwaldallee 215
4058 Basel
Switzerland

This person is:

☐

applicant only

☒

applicant and inventor

☐

inventor only (If this check-box is
marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

CH

State (that is, country) of residence:

CH

This person is applicant
for the purposes of:

☐

all designated
States

☐

all designated States except
the United States of America

☒

the United States
of America only

☐

the States indicated in
the Supplemental Box

☒

Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf
of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☐

agent

☒

common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

Syngenta Participations AG
Intellectual Property
P.O. Box
4002 Basel
Switzerland

Telephone No. + + 41 61 323 11 11

Facsimile No. + + 41 61 323 50 44

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐

Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Continuation of Box No. III

FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

WALTER, Harald
Syngenta Crop Protection AG
Schwarzwaldallee 215
4058 Basel
Switzerland

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

DE

State (that is, country) of residence:

CH

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☐

all designated States except the United States of America

☒

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

CORSI, Camilla
Syngenta Crop Protection AG
Schwarzwaldallee 215
4058 Basel
Switzerland

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

IT

State (that is, country) of residence:

CH

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☐

all designated States except the United States of America

☒

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

EHRENFREUND, Josef
Syngenta Crop Protection AG
Schwarzwaldallee 215
4058 Basel
Switzerland

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

AT

State (that is, country) of residence:

CH

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☐

all designated States except the United States of America

☒

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

GIORDANO, Fanny
Syngenta Crop Protection Muenchwil AG
Breitenloh 5
4333 Muenchwil
Switzerland

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

FR

State (that is, country) of residence:

FR

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☐

all designated States except the United States of America

☒

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Continuation of Box No. III		FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) ZELLER, Martin Syngenta Crop Protection Muenchwilten AG Breitenloh 5 4333 Muenchwilten Switzerland		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America		☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America		☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America		☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America		☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.			

Box No. V DESIGNATIONS

The filing of this request **constitutes under Rule 4.9(a), the designation** of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.

However,

- ☐ DE Germany is **not designated** for any kind of national protection
- ☐ KR Republic of Korea is **not designated** for any kind of national protection
- ☐ RU Russian Federation is **not designated** for any kind of national protection

(The check-boxes above may be used to exclude (irrevocably) the designations concerned in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of an earlier national application from which priority is claimed. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these and certain other States.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing Date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 12.12.2005	05027072.7	EP		
item (2) 21.04.2006	06008248.4	EP		
item (3)				

- ☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) *(only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office)* identified above as:

- ☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)).

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) *(if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):*

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search *(if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):*

Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following **declarations** are contained in Boxes Nos. VIII(i) to (v) *(mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):*

Number of
declarations

- | | | | |
|--------------------------|--------------------|--|---|
| ☐ | Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : |
| ☐ | Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and being granted a patent | : |
| ☐ | Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : |
| ☐ | Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of designation of the United States of America) | : |
| ☐ | Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : |

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:
(a) **in paper form**, the following number of sheets:

request (including declaration sheets) : **5**
description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) : **58**
claims : **19**
abstract : **2**
drawings : **0**

Sub-total number of sheets : 84

sequence listing : **0**
tables related thereto : **0**

(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see © below

Total number of sheets : 84

(b) ☐ **only in electronic form**
(Section 801(a)(I))

(i) ☐ sequence listing
(ii) ☐ tables related thereto

(d) ☐ **also in electronic form**
(Section 801(a)(II))

(i) ☐ sequence listing
(ii) ☐ tables related thereto

Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the

☐ sequence listing.....
☐ tables related thereto.....

(additional copies to be indicated under item 9(ii) and/or 10(i), in right column):

Figure of the drawings which should accompany the abstract:

This international application is **accompanied by** the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):

- | | | Number of items |
|--|---|-----------------|
| 1. ☒ | fee calculation sheet | 1 |
| 2. ☒ | original separate power of attorney | 1 |
| 3. ☐ | original general power of attorney | |
| 4. ☐ | copy of general power of attorney; reference number, if any: | |
| 5. ☐ | statement explaining lack of signature | |
| 6. ☒ | priority document(s) identified in Box No VI as item(s): (1) | 1 |
| 7. ☐ | translation of international application into (language): | |
| 8. ☐ | separate indications concerning deposited microorganism or other biological material | |
| 9. ☐ | sequence listing in electronic form (indicate type and number of carriers) | |
| (i) ☐ | copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) | |
| (ii) ☐ | (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under rule 13ter | |
| (iii) ☐ | together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column | |
| 10. ☐ | tables in electronic form related to sequence listing (indicate type and number of carriers) | |
| (i) ☐ | copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quarter) only (and not as part of the international application) | |
| (ii) ☐ | (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(-quarter) | |
| (iii) ☐ | together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column | |
| 11. ☐ | other (specify) | |

Language of filing of the international application:

English

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request)

In the name of the applicants
The representative



4 December 2006

HÖLSCHER, Ingo, AV 42789

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: ☐ received ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority ISA/ (if two or more are competent):	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 June 2007 (21.06.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/068417 A2

(51) International Patent Classification:

C07C 209/28 (2006.01) C07C 211/31 (2006.01)
A01N 45/02 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2006/011885

(22) International Filing Date:

11 December 2006 (11.12.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

05027072.7 12 December 2005 (12.12.2005) EP
06008248.4 21 April 2006 (21.04.2006) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): SYNGENTA PARTICIPATIONS AG [CH/CH]; Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): TOBLER, Hans [CH/CH]; Syngenta Crop Protection AG, Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH). WALTER, Harald

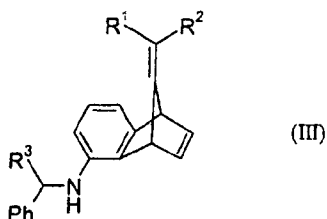
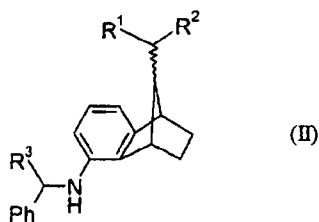
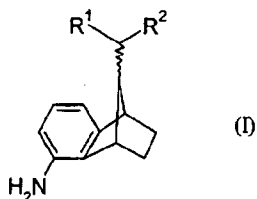
[CH/CH]; Syngenta Crop Protection AG, Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH). CORSI, Camilla [CH/CH]; Syngenta Crop Protection AG, Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH). EHRENFREUND, Josef [CH/CH]; Syngenta Crop Protection AG, Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH). GIOR-DANO, Fanny [FR/FR]; Syngenta Crop Protection Muenchwil AG, Breitenloh 5, CH-4333 Muenchwil (CH). ZELLER, Martin [FR/FR]; Syngenta Crop Protection Muenchwil AG, Breitenloh 5, CH-4333 Muenchwil (CH).

(74) Common Representative: SYNGENTA PARTICIPATIONS AG; Intellectual Property, P.O. Box, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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,

[Continued on next page]

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF AMINES



(57) Abstract: The present invention relates to a novel process for the preparation of the compound of the general formula (I), wherein R^1 and R^2 are independently H or C_{1-6} alkyl, which comprises treating with a reducing agent either a compound of the general formula (II), wherein R^1 and R^2 have the meanings given for the compound of the formula (I), R^3 is H or C_{1-4} alkyl and Ph is phenyl, or a compound of the general formula (III), wherein R^1 , R^2 , R^3 and Ph have the meanings given for the compound of the formula (II), the reducing agent being effective to cleave the benzyl moiety $Ph-CH(R^3)-$ from the benzylamino moiety $PhCH(R^3)NH-$ in the compound of the formula (II) or in the compound of the formula (III) to leave an amino group and, in addition, in the case of the compound of the formula (III), to reduce both the 2,3-double bond and the double bond joining the R^1R^2C- moiety to the 9-position of the benzonorbornene ring to single bonds. It also relates to processes for the preparation of the compounds (II) and (III) and their precursors and to the compounds (II) and (III) themselves and certain of their precursors, which are novel compounds. The compounds (I) are useful for the preparation of various fungicidal heterocyclyl-carboxylic acid benzonorbornen-5-yl-amides.



LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PI, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,

RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
21 June 2007 (21.06.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/068417 A3

(51) International Patent Classification:

C07C 209/28 (2006.01) C07C 211/31 (2006.01)
A01N 45/02 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2006/011885

(22) International Filing Date:

11 December 2006 (11.12.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

05027072.7 12 December 2005 (12.12.2005) EP
06008248.4 21 April 2006 (21.04.2006) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): SYNGENTA PARTICIPATIONS AG [CH/CH]; Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): TOBLER, Hans [CH/CH]; Syngenta Crop Protection AG, Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH). WALTER, Harald

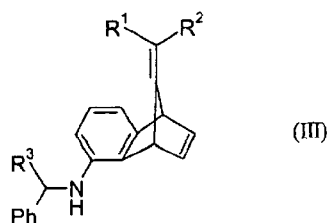
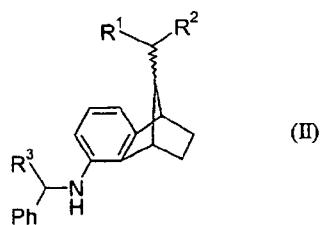
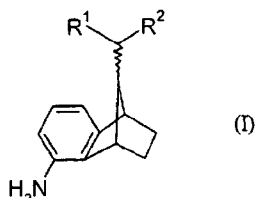
[CH/CH]; Syngenta Crop Protection AG, Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH). CORSI, Camilla [CH/CH]; Syngenta Crop Protection AG, Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH). EHRENFREUND, Josef [CH/CH]; Syngenta Crop Protection AG, Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH). GIOR-DANO, Fanny [FR/FR]; Syngenta Crop Protection Muenchwil AG, Breitenloh 5, CH-4333 Muenchwil (CH). ZELLER, Martin [FR/FR]; Syngenta Crop Protection Muenchwil AG, Breitenloh 5, CH-4333 Muenchwil (CH).

(74) Common Representative: SYNGENTA PARTICIPATIONS AG; Intellectual Property, P.O. Box, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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,

[Continued on next page]

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF AMINES



(57) Abstract: The present invention relates to a novel process for the preparation of the compound of the general formula (I), wherein R^1 and R^2 are independently H or C_{1-6} alkyl, which comprises treating with a reducing agent either a compound of the general formula (II), wherein R^1 and R^2 have the meanings given for the compound of the formula (I), R^3 is H or C_{1-4} alkyl and Ph is phenyl, or a compound of the general formula (III), wherein R^1 , R^2 , R^3 and Ph have the meanings given for the compound of the formula (II), the reducing agent being effective to cleave the benzyl moiety $Ph-CH(R^3)-$ from the benzylamino moiety $PhCH(R^3)NH-$ in the compound of the formula (II) or in the compound of the formula (III) to leave an amino group and, in addition, in the case of the compound of the formula (III), to reduce both the 2,3-double bond and the double bond joining the R^1R^2C- moiety to the 9-position of the benzonorbornene ring to single bonds. It also relates to processes for the preparation of the compounds (II) and (III) and their precursors and to the compounds (II) and (III) themselves and certain of their precursors, which are novel compounds. The compounds (I) are useful for the preparation of various fungicidal heterocyclyl-carboxylic acid benzonorbornen-5-yl-amides.

WO 2007/068417 A3



LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

- (88) **Date of publication of the international search report:**

4 October 2007

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/011885

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C209/28 A01N45/02 C07C211/31

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/035589 A (SYNGENTA PARTICIPATIONS AG [CH]; EHRENFREUND JOSEF [CH]; TOBLER HANS []) 29 April 2004 (2004-04-29) cited in the application claims 1-10; examples 1-5 -----	1,8-11, 13-20
A	WO 2004/018438 A2 (SYNGENTA PARTICIPATIONS AG [CH]; EHRENFREUND JOSEF [CH]; TOBLER HANS []) 4 March 2004 (2004-03-04) claims 1-9; examples 1-7 -----	1,8-11, 13-20
A	TANIDA ET AL: "Relative Reactivities of some Benzocyclenes in Aromatic Nitration and Electrophilic Side-Chain Reaction" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 87, no. 21, 1965, XP009075487 page 4803, right-hand column, line 1; figures Chart,II ----- -/--	16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 May 2007

Date of mailing of the international search report

06/08/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

BUTKOWSKYJ-WALKIW, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/011885

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ROBERT A SNOW ET AL: "Analysis of bridging regioselectivity operative in photorearrangement of ortho-substituted benzonorbornadienes" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 99, no. 11, 25 May 1977 (1977-05-25), pages 3734-3744, XP002271785 ISSN: 0002-7863 page 3734 - page 3737 -----	1,8-11, 13-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/011885

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1, 8-11, 13-20

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1,8-11,13-20

A process for the preparation of the compound of the general formula (I) and intermediates of said process. . .

2. claims: 2,3

A process for the preparation of the compound of the general formula (II) or (III)

3. claims: 4,5,21-27

A process for the preparation of the compound of the general formula (II) or (IV)

4. claims: 6,12

A process for the preparation of the compound of the general formula (VI).

5. claim: 7

A process for the preparation of the halobenzene of the general formula (VII).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/011885

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004035589	A	29-04-2004	AU 2003280376 A1	04-05-2004
			BR 0314875 A	02-08-2005
			CA 2498851 A1	29-04-2004
			CN 1705668 A	07-12-2005
			EP 1556385 A1	27-07-2005
			HR 20050441 A2	30-09-2006
			JP 2006511485 T	06-04-2006
			KR 20050055767 A	13-06-2005
			MA 27405 A1	01-06-2005
			MX PA05003899 A	22-06-2005
			NZ 539376 A	31-05-2007
			ZA 200501870 A	22-02-2006
WO 2004018438	A2	04-03-2004	AU 2003253417 A1	11-03-2004
			BR 0313686 A	21-06-2005
			CA 2494263 A1	04-03-2004
			CN 1678593 A	05-10-2005
			EG 23485 A	05-12-2005
			EP 1539717 A2	15-06-2005
			JP 2006502244 T	19-01-2006
			KR 20050037584 A	22-04-2005
			MX PA05001819 A	19-04-2005
			US 2006154967 A1	13-07-2006

Empfangsbescheinigung / Receipt for documents / Récépissé de documents

(Liste der diesem Antrag beiliegenden Unterlagen)

(Checklist of enclosed documents)

(Liste des documents annexés à la présente requête)

Es wird hiermit der Empfang der unten bezeichneten Dokumente bescheinigt / Receipt of the documents indicated below is hereby acknowledged / Nous attestons le

dépôt des documents désignés ci-dessous
 Wird im Falle der Einreichung der europäischen Patentanmeldung bei einer nationalen Behörde diese Empfangsbescheinigung vom Europäischen Patentamt übersandt, so ist sie als Mitteilung gemäß Regel 24(4) anzusehen (siehe Feld RENA). Nach Erhalt der Mitteilung nach Regel 24(4) sind alle weiteren Unterlagen, die die Anmeldung betreffen, nur noch unmittelbar beim EPA einzureichen. / If this receipt is issued by the European Patent Office and the European patent application was filed with a national authority it serves as a communication under Rule 24(4) (see Section RENA). Once the communication under Rule 24(4) has been received, all further documents relating to the application must be sent directly to the European Patent Office. / Si, en cas de dépôt de la demande de brevet européen auprès d'un service national, l'Office européen des brevets délivre le présent récépissé de documents, ce récépissé est réputé être la notification visée à la règle 24(4) (cf. rubrique RENA). Dès que la notification visée à la règle 24(4) a été reçue, tous les autres documents relatifs à la demande doivent être adressés directement à l'OEB.

BASTIAN, Werner
 c/o Syngenta Participations AG
 Intellectual Property
 P.O. Box
 CH-4002 Basel
 Schweiz

RECEIVED AT
 INTELLECTUAL PROPERTY
 & LICENSING
 19. Dez. 2005
 ASSIGN APPL
 RE INVO
 TS A. Ch...

Nur für amtlichen Gebrauch / For official use only / Cadre réservé à l'administration

Datum / Date

Europäisches Patentamt
 European Patent Office
 Office européen des brevets
 D-80298 München

/ Cachet officiel

05027072.7 / EP05027072

Anmeldenummer / Application No. / N° de la demande			
Tag des Eingangs (Regel 24(2)) / Date of receipt (Rule 24(2)) / Date de réception (règle 24(2))	DREC	12. 12. 05	
Zeichen des Anmelders/Vortreters / Applicant's / Representative's ref. / Référence du demandeur ou du mandataire	AREF	70886P1	
Nur nach Einreichung der Anmeldung bei einer nationalen Behörde: / Only after filing of the application with a national authority: / Seulement après le dépôt de la demande auprès d'un service national:			
Tag des Eingangs beim EPA (Regel 24(4)) / Date of receipt at EPO (Rule 24(4)) / Date de réception à l'OEB (règle 24(4))	RENA		
A. Anwendungsunterlagen und Prioritätsbeleg(e) / Application documents and priority document(s) / Pièces de la demande et document(s) de priorité	47	Blattzahl* / Number of sheets / Nombre de feuilles*	Gesamtzahl der Abbildungen* / Total number of figures* / Nombre total de figures*
1. Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil) / Description (excluding sequence listing part) / Description (sauf partie réservée au listing des séquences)	☒	46 ✓	
2. Patentansprüche / Claim(s) / Revendication(s)	☒	17 ✓	
3. Zeichnung(en) / Drawing(s) / Dessin(s)	☒		
4. Sequenzprotokollteil der Beschreibung / Sequence listing part of description / Partie de la description réservée au listing des séquences	☒	2 ✓	
5. Zusammenfassung / Abstract / Abrégé	☐		
6. Übersetzung der Anwendungsunterlagen / Translation of the application documents / Traduction des pièces de la demande	☐		
7. Prioritätsbeleg(e) / Priority document(s) / Document(s) de priorité	☐		
8. Übersetzung des (der) Prioritätsbelegs/belegs / Translation of priority document(s) / Traduction du (des) document(s) de priorité	☐		
B. Der Anmeldung in der eingereichten Fassung liegen folgende Unterlagen bei: / This application as filed is accompanied by the items below: / A la présente demande sont annexés les pièces suivantes:	48		
1. Einzelvollmacht / Specific authorisation / Pouvoir particulier	☐		
2. Allgemeine Vollmacht / General authorisation / Pouvoir général	☐		
3. Erfindernennung / Designation of inventor / Désignation de l'inventeur	☐		
4. Früherer Recherchenbericht / Earlier search report / Rapport de recherche antérieur	☐		
5. Gebührenzahlungsvordruck (EPA Form 1010) / Voucher for the settlement of fees (EPO Form 1010) / Bordereau de règlement de taxes (OEB Form 1010)	☐		
6. Scheck (nicht bei Einreichung bei den nationalen Behörden) / Cheque (not when filing with national authorities) / Chèque (pas de chèque en cas de dépôt auprès des services nationaux)	☐		
7. Datenträger für Sequenzprotokoll / Data carrier for sequence listing / Support de données pour liste de séquences	☐		
8. Zusatzblatt/Additional sheet / Feuille additionnelle	☐		
9. Sonstige Unterlagen (bitte hier spezifizieren) / Other documents (please specify here) / Autres documents (veuillez préciser)	☐		
C. Kopien dieser Empfangsbescheinigung / Copies of this receipt for documents / Copies du présent récépissé de documents	49	3	Anzahl der Kopien / Number of copies / Nombre de copies

Empfangsbescheinigung

(Liste der diesem Antrag beigefügten Unterlagen)

Hiermit wird der Empfang der unten bezeichneten Dokumente bescheinigt.

Wird im Falle der Einreichung der europäischen Patentanmeldung bei einer nationalen Behörde diese Empfangsbescheinigung vom Europäischen Patentamt übersandt, so ist sie als Mitteilung gemäß Regel 24 (4) anzusehen (siehe Feld RENA).

Receipt for documents

(Checklist of enclosed documents)

Receipt of the documents indicated below is hereby acknowledged.

If this receipt is issued by the European Patent Office and the European patent application was filed with a national authority, it serves as a communication under Rule 24(4) (see Section RENA).

Récépissé de documents

(Liste des documents annexés à la présente requête)

Nous attestons le dépôt des documents désignés ci-dessous.

Si, en cas de dépôt de la demande de brevet européen auprès d'un service national, l'Office européen des brevets délivre le présent récépissé de documents, ce récépissé est réputé être la notification visée à la règle 24(4) (cf. rubrique RENA).

Syngenta Participations AG

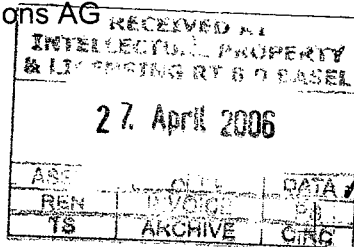
Syngenta Participations AG

Intellectual Property

P.O. Box

4002 Basel

Switzerland



Nur für amtlichen Gebrauch / For official use only / Cadre réservé à l'administration



Amtsstempel / Official stamp / Cachet officiel

Tag des Eingangs (Regel 24 (2)) / Date of receipt (Rule 24(2)) / Date de réception (règle 24(2))

DREC

21.04.06

Anmeldenummer für den Schriftverkehr mit dem EPA; Aktenzeichen für Prioritätserklärungen / Application No. to be used in correspondence with the EPO; File No. to be used for priority declarations / N° de la demande à utiliser dans la correspondance avec l'OEB; N° de dépôt à utiliser pour la déclaration de priorité

06008248.4 / EP06008248

Tag des Eingangs beim EPA (Regel 24 (4)) / Date of receipt at EPO (Rule 24(4)) / Date de réception à l'OEB (règle 24(4))

RENA

A. Anmeldungsunterlagen und Prioritätsbeleg(e) / Application documents and priority document(s) / Pièces de la demande et document(s) de priorité

1. Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil) / Description (excluding sequence listing part) / Description (sauf partie réservée au listage des séquences)

2. Patentansprüche / Claim(s) / Revendication(s)

3. Zeichnung(en) / Drawing(s) / Dessin(s)

DRAW 1 #

4. Sequenzprotokollteil der Beschreibung / Sequence listing part of description / Partie de la description réservée au listage des séquences

5. Zusammenfassung / Abstract / Abrégé

6. Übersetzung der Anmeldungsunterlagen / Translation of the application documents / Traduction des pièces de la demande

7. Prioritätsbeleg(e) / Priority document(s) / Document(s) de priorité

8. Übersetzung des (der) Prioritätsbelegs(belege) / Translation of priority document(s) / Traduction du (des) document(s) de priorité

B. Der Anmeldung in der eingereichten Fassung liegen folgende Unterlagen bei: / This application as filed is accompanied by the items below: / Les pièces ci-après sont annexées à la présente demande:

1. Vollmacht / Authorisation / Pouvoir

2. Allgemeine Vollmacht / General authorisation / Pouvoir général

3. Erfindernennung / Designation of inventor / Désignation de l'inventeur

4. Früherer Recherchenbericht / Earlier search report / Rapport de recherche antérieure

5. Gebührenzahlungsvordruck (EPA Form 1010) / Voucher for the settlement of fees (EPO Form 1010) / Bordereau de règlement de taxes (OEB Form 1010)

6. Scheck (nicht bei Einreichung bei den nationalen Behörden) / Cheque (not when filing with national authorities) / Chèque (pas de chèque en cas de dépôt auprès des services nationaux)

7. Datenträger für Sequenzprotokoll / Data carrier for sequence listing / Support de données pour listage des séquences

SEQL 4

8. Zusatzblatt / Additional sheet / Feuille supplémentaire

9. Sonstige Unterlagen (bitte hier spezifizieren) / Other documents (please specify here) / Autres documents (veuillez préciser)

C. Exemplare dieser Empfangsbescheinigung / (bitte zutreffende Zahl ankreuzen)

Copies of this receipt for documents / (please mark appropriate number with a cross)

Exemplaires du présent récépissé de documents (veuillez cocher le chiffre correspondant)

47

Blattzahl* / Number of sheets* / Nombre de feuilles*

47

17

2

Gesamtzahl der Abbildungen* / Total number of figures* / Nombre total de figures*

* Die Richtigkeit der Angabe der Blattzahl und der Gesamtzahl der Abbildungen wurde bei Eingang nicht geprüft / No check was made on receipt that the number of sheets and the total number of figures indicated were correct / L'exactitude du nombre de feuilles et du nombre total de figures n'a pas été contrôlée lors du dépôt

48

Zeichen des Anmelders: / Applicant's reference: / Référence du demandeur:

AREF

70886P2/EP/EPA

Betrag / Amount / Montant (Ausfüllung freigestellt / optional / facultatif)

EUR

49

Einreichung beim EPA direkt / Direct filing with the EPO / Dépôt direct auprès de l'OEB

Einreichung bei einer nationalen Behörde / Filing with a national authority / Dépôt auprès d'un service national

RECEIVED AT INTELLECTUAL PROPERTY & LICENSING DT B.O. BASEL		
01. Feb. 2007		
ASSIGN	APPL	DATA
REN	INVOICE	PS
TS	ARCHIVE	CIRC

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2006/011885

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SYNGENTA PARTICIPATIONS AG
Intellectual Property
P.O. Box
CH-4002 Basel
SUISSE

Date of mailing (day/month/year) 22 January 2007 (22.01.2007)	
Applicant's or agent's file reference 70886/EP/EPA	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2006/011885	International filing date (day/month/year) 11 December 2006 (11.12.2006)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 12 December 2005 (12.12.2005)
Applicant SYNGENTA PARTICIPATIONS AG et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
12 December 2005 (12.12.2005)	05027072.7	EP	02 January 2007 (02.01.2007)
21 April 2006 (21.04.2006)	06008248.4	EP	02 January 2007 (02.01.2007)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Yolaine Cussac

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 90 84

Telephone No. +41 22 338 90 12

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

SECOND AND SUPPLEMENTARY NOTICE
INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES
WHICH APPLY THE 30 MONTH TIME
LIMIT UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

To:

SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

Intellectual Property
P.O. Box
CH-4002 Basel
SUISSERECEIVED AT
Syngenta CP Mönchwil AG
4332 Stein

29. April 2008

Intellectual Property (Patents)

DATA

PS

Date of mailing (day/month/year)
17 April 2008 (17.04.2008)Applicant's or agent's file reference
70886/EP/EPA

IMPORTANT NOTICE

International application No.
PCT/EP2006/011885International filing date (day/month/year)
11 December 2006 (11.12.2006)Priority date (day/month/year)
12 December 2005 (12.12.2005)

Applicant

SYNGENTA PARTICIPATIONS AG et al

- ATTENTION:** For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), **does not apply**, please see Form PCT/IB/308(First Notice) issued previously.
- Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does apply**, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93bis.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
21 June 2007 (21.06.2007)

AU, AZ, BY, CN, CO, DZ, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MY, MZ, NA, NG, PG, RU, SY, TM, US

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

- The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does apply**, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93bis.1:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BW, BZ, CA, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KM, KN, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LV, LY, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, RS, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, TJ, TN, TR, TT, UA, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

TIME LIMITS for entry into the national phase

For the designated or elected Office(s) listed above, the applicable time limit for entering the national phase will, **subject to what is said in the following paragraph**, be **30 MONTHS** from the priority date.

In practice, **time limits other than the 30-month time limit** will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated or elected Office(s) listed above. For **regular updates on the applicable time limits** (30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

It is the applicant's **sole responsibility** to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer

Agnes Wittmann-Regis

e-mail: pt06.pct@wipo.int

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

FIRST NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF
THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES WHICH
DO NOT APPLY THE 30 MONTH TIME LIMIT
UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

Date of mailing (day/month/year) 12 July 2007 (12.07.2007)		To: SYNGENTA PARTICIPATIONS AG Intellectual Property P.O. Box CH-4002 Basel SUISSE <i>June 17, 2008</i>		RECEIVED AT INTELLECTUAL PROPERTY & LICENSING RT 8.0 BASEL 16. Juli 2007 <table border="1"> <tr> <td>ASSIGN</td> <td>APPL</td> <td>DATA</td> </tr> <tr> <td>REN</td> <td>INVOICE</td> <td>PS</td> </tr> <tr> <td>TS</td> <td>ARCHIVE</td> <td>CIRC</td> </tr> </table>	ASSIGN	APPL	DATA	REN	INVOICE	PS	TS	ARCHIVE	CIRC
ASSIGN	APPL	DATA											
REN	INVOICE	PS											
TS	ARCHIVE	CIRC											
Applicant's or agent's file reference 70886/EP/EPA		IMPORTANT NOTICE											
International application No. PCT/EP2006/011885	International filing date (day/month/year) 11 December 2006 (11.12.2006)	Priority date (day/month/year) 12 December 2005 (12.12.2005)											
Applicant SYNGENTA PARTICIPATIONS AG et al													

1. **ATTENTION:** For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), **does apply**, please see Form PCT/IB/308(Second and Supplementary Notice) (to be issued promptly after the expiration of 28 months from the priority date).

2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does not apply**, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93bis.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
21 June 2007 (21.06.2007)

None

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does not apply**, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93bis.1:

CH, LU, SE, TZ, UG

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

4. **TIME LIMITS for entry into the national phase**

For the designated Office(s) listed above, and unless a demand for international preliminary examination has been filed before the expiration of **19 months** from the priority date (see Article 39(1)), the applicable time limit for entering the national phase will, **subject to what is said in the following paragraph**, be **20 MONTHS** from the priority date.

In practice, **time limits other than the 20-month time limit** will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated Offices listed above. For **regular updates on the applicable time limits** (20 or 21 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

It is the applicant's **sole responsibility** to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Yolaine Cussac

Facsimile No. +41 22 338 82 70

e-mail: ptl1.pct@wipo.int



No. 08-070052-00000-0000

Fecha: 2008-07-08 15:26:08 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 []

COMPLETA ☒

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable *[Signature]*

Fecha Julio -08-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia