

(19)



REPUBLIKA SLOVENIJA
Urad RS za intelektualno lastnino

(10) **SI 20020 A**

(12)

PATENT

(21) Številka prijave: **9720086**

(22) Datum prijave: **06.11.1997**

(51) MPK⁶: **C07D 451/14**, C07D 451/02,
A01N 43/90, C07D 498/08,
C07D 265:00, C07D 221:00

(45) Datum objave: **29.02.2000**

(30) Prednostna pravica:

26.11.1996 GB 9624516;
26.11.1996 GB 9624611;
26.11.1996 GB 9624614

(86) Mednarodna patentna prijava:

06.11.1997 WO PCT/GB97/03054

(87) Objava mednarodne patentne prijave:

WO 98/25924, 18.06.1998

(72) Izumitelji: **Urch Christopher John, Bracknell, Berkshire RG42 6ET, GB;**
Lewis Terence, Bracknell, Berkshire RG42 6ET, GB;
Sunley Raymond Leo, Bracknell, Berkshire RG42 6ET, GB;
Salmon Raymond, Bracknell, Berkshire RG42 6ET, GB;
Godfrey Christopher Richard Ayles, Bracknell, Berkshire RG42 6ET, GB;
Brightwell Christopher Ian, Bracknell, Berkshire RG42 6ET, GB;
Hotson Matthew Brian, Bracknell, Berkshire RG42 6ET, GB

(73) Nosilec: **ZENECA Limited, 15 Stanhope Gate, London W1Y 6 LN, GB**

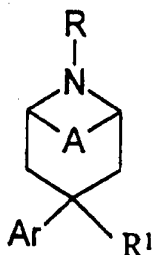
(74) Zastopnik: **Patentna pisarna d.o.o., Čopova 14 p.p. 1725, 1001 Ljubljana, SI**

(54) **8-AZABICIKLO/3.2.1/OKTAN-, 8-AZABICIKLO/3.2.1/OKT-6-EN-, 9-AZABICIKLO/3.3.1/NONAN-,**
9-AZA-3-OXSABICIKLO/3.3.1/NONAN- IN 9-AZA-3-TIABICIKLO/3.3.1/NONAN- DERIVATI,
NJIHOVA PRIPRAVA IN NJIHOVA UPORABA KOT INSEKTICIDOV

(57) Izum se nanaša na spojino s formulo (I), v kateri imajo substituenti A, R, R¹ in Ar pomene, podane v zahtevku 1, na insekticidni, akaracidni ali nematicidni sestavek, ki obsega spojino s formulo (I) in ustrezen nosilec ali razredčilo zanjo, na postopek zatiranja in

kontrole škodljivih žuželk, pršic ali trihin na lokusu, ki obsega obdelavo škodljivcev ali lokusa škodljivcev z učinkovito količino spojine s formulo (I) ali sestavka, kot je opisan predhodno.

(I)



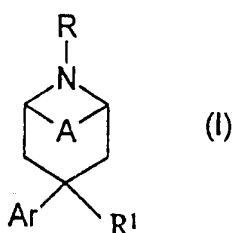
SI 20020 A

ZENECA LIMITED

**8-azabicyklo[3.2.1]oktan-, 8-azabicyklo[3.2.1]okt-6-en-,
9-azabicyklo[3.3.1]nonan-, 9-aza-3-oksabicyklo[3.3.1]nonan- in
9-aza-3-tiabicyklo[3.3.1]nonan- derivati, njihova priprava in
njihova uporaba kot insekticidov**

Ta izum se nanaša na nove biciklične aminske derivate, na postopke za njihovo pripravo, na insekticidne sestavke, ki jih vsebujejo, in na postopke njihove uporabe za zatiranje in kontrolo škodljivih insektov.

Predloženi izum podaja spojino s formulo (I):



v kateri A predstavlja bidentatno skupino s formulo $-\text{CH}_2\text{-X-CH}_2-$ (kjer je X metilen, žveplo ali kisik); $\text{X}'\text{C}=\text{CY}$ ali $\text{X}'\text{WC-CYZ}$ (kjer so X' , W, Y in Z neodvisno vodik, hidroksi, aciloksi, alkoksi, alkilsiloksi, ciano ali halogen, ali X' in W ali Y in Z skupaj z atomom ogljika, na katerega so vezani, tvorijo karbonilno skupino), pod pogojem, da A ni $\text{CH}_2\text{-CH}_2$; je Ar po izbiri substituiran fenil ali 5- ali 6-členski heterociklični obročni sistem, ki vsebuje od 1 do 3 heteroatome, individualno izbrane izmed atomov dušika, kisika in žvepla, in vsaj eno nenasičenje (dvojno vez) med sosednjima atomoma v obroču, pri čemer je navedeni heterociklični obroč po izbiri pripojen k benzenskemu obroču, v katerem so substituentie, če so prisotni, izbrani izmed atomov halogena, ciano, alkilne, alkenilne, alkinilne, alkoksi, haloalkilne, haloalkenilne, alkiltio in alkil amino skupine, pri čemer katera koli od teh skupin vsebuje do šest atomov

ogljika; je R vodik ali ciano ali skupina, izbrana izmed alkila, arila, heteroarila, aralkila, heteroarilalkila, alkenila, aralkenila, alkinila, alkoksikarbonila, alkansulfonila, arensulfonila, alkeniloksikarbonila, aralkiloksikarbonila, ariloksikarbonila, heterociklilalkila, karbamila, ditiokarboksila ali X^{R^3} (kjer X^{R^3} predstavlja kisik ali skupino NR^4), pod pogojem, da kadar je R alkenil, aralkenil ali alkinil, ta skupina nima nenasičene vezave atoma ogljika neposredno na obročni dušik formule (I); je R^1 vodik, ciano, hidroksi, alkil, alkoksi, amino, nitro, izocianato, acilamino, hidroksialkil, po izbiri substituiran heteroaril, alkoksialkil, haloalkil, halohidroksialkil, aralkiloksialkil, aciloksialkil, amidoksimido, sulfoniloksialkil, aminoalkil, alkoksikarbonilamino, acilaminoalkil, cianoalkil, imino, formil, acil ali karboksilna kislina ali njen ester ali amid, ali alkenil ali alkinil, pri čemer je katerikoli od teh po izbiri substituiran s halogenom, alkoksi, cikloalkilom, po izbiri substituiran aril, po izbiri substituiran heteroaril ali ciano; sta R^3 in R^4 neodvisno vodik, alkil, aril, heteroaril, aralkil, heteroarilalkil, alkenil, aralkenil, alkinil, heterociklilalkil, alkoksikarbonil ali karboksilni acil; alkilni deli R, R^3 in R^4 obsegajo od 1 do 15 atomov ogljika in so po izbiri substituirani z enim ali več substituenti, izbranimi izmed halogena, ciano, karboksila, karboksilnega acila, karbamila, alkoksikarbonila, alkoksi, alkilendioksi, hidroksi, nitro, amino, acilamino, imidata in fosfonato skupine; arilni, heteroarilni, aralkilni, heteroarilalkilni, alkenilni, aralkenilni, alkinilni, alkoksikarbonilni, alkansulfonilni, arensulfonilni, alkaniloksikarbonilni, aralkiloksikarbonilni, ariloksikarbonilni, heterociklilalkilni, karbamilni, ditiokarboksilni deli R, R^3 in R^4 obsegajo od 1 do 15 atomov ogljika in so po izbiri substituirani z enim ali več substituenti, izbranimi izmed halogena, ciano, karboksila, karboksilnega acila, karbamila, alkoksikarbonila, alkoksi, alkilendioksi, hidroksi, nitro, haloalkila, alkila, amino, acilamino, imidata in fosfonato skupine; ali kislinsko adicijsko sol, kvaternarno amonijevo sol ali iz nje izveden N-oksid.

Upoštevati gre, da lahko biciklične aminske spojine s formulo (I) obstajajo v več kot eni izomerni obliki, saj so skupine lahko pozicionirane bodisi v ekso ali endo razmerju, in predloženi izum vključuje znotraj svojega obsega obe, ekso in endo

obliko in njune zmesi v vseh razmerjih, kot tudi kakršnekoli nadaljnje izomerne variante, ki izhajajo iz cis in trans substitucijskih vzorcev ali kiralnih centrov.

Primeri 5- in 6-členskih heterocikličnih obročnih sistemov, predstavljenih z Ar, vključujejo tiste, ki temeljijo na piridinu, pirazinu, piridazinu, pirimidinu, pirolu, pirazolu, imidazolu, 1,2,3- in 1,2,4-triazolu, furanu, tiofenu, oksazolu, izoksazolu, tiazolu, izotiazolu, 1,2,3- in 1,3,4-oksadiazolu ter 1,2,3- in 1,3,4-tiadiazolu in delno reducirane, ki vsebujejo eno dvojno vez izvedeno iz le-teh, kot tudi tiste, ki temeljijo na oksatiolnem, dioksolnem in ditiolnem obroču, ki vsebuje eno dvojno vez. Prednostno Ar predstavlja halo-substituirano fenilno, piridilno ali diazinilno skupino.

Kadar je Ar 5- ali 6-členski heterociklični obroč, pripojen na benzenski obroč, je prednostno benzoksazol, indol, benzofuran, benzotiofen ali benzimidazol.

Halogen vključuje fluor, klor, brom in jod.

Alkilni deli prednostno vsebujejo od 1 do 6, bolj prednostno od 1 do 4 atome ogljika. Lahko so v obliki ravnih ali razvejenih verig, npr. metil, etil, n- ali izo-propil, ali n-, sek-, izo- ali terc.-butil.

Haloalkil je prednostno C₁₋₆-haloalkil, še zlasti fluoroalkil (npr. trifluorometil, 2,2,2-trifluoroetil ali 2,2-difluoroetil) ali kloroalkil. Za R je haloalkil prednostno C₂₋₆-haloalkil, kjer na α -ogljiku ni halogena (je npr. 2,2,2-trifluoroetil ali 2,2-difluoroetil).

Alkenilni in alkinilni deli R¹ in substituenti Ar prednostno vsebujejo od 2 do 6, bolj prednostno od 2 do 4 ogljikove atome. Lahko so v obliki ravnih ali razvejenih verig, in kjer je primerno, so lahko alkenilni deli bodisi (E)- ali (Z)-konfiguracije. Primeri so vinil, alil in propargil.

Aril vključuje naftil, toda prednostno je fenil.

Heteroaril vključuje 5- in 6-členske aromatske obroč, ki vsebujejo enega, dva, tri ali štiri heteroatome, izbrane iz seznama, ki obsega kisik, žveplo in dušik, in ki so lahko pripojeni na benzenoidne obročne sisteme. Primeri heteroarila so piridinil, pirimidinil, piridazinil, pirazinil, triazinil (1,2,3-, 1,2,4- in 1,3,5-), furil, tienil, pirolil, pirazolil, imidazolil, triazolil (1,2,3- in 1,2,4-), tetrazolil, oksazolil, izoksazolil, tiazolil, izotiazolil, oksadiazolil, tiadiazolil, kinolinil, izokinolinil, cinolinil, kinazolinil, kinoksalinil, indolinil, izoindolinil, benzofuranil, benzotienil in benzimidazolinil.

Heterociklilni del heterociklilalkila je obroč, ki vsebuje enega ali dva heteroatoma, izbrana iz seznama, ki obsega kisik, žveplo in dušik. Primeri so piperidin, piperazin, pirolidin, tetrahidrofuran, morfolin, tietan, piridin ali tiazol.

Alkilendioksi skupina je substituent za obroč in je še zlasti C_{1-4} -alkilendioksi. Alkilendioksi skupine so po izbiri substituirane s halogenom (še zlasti fluorom) in so, npr., metilendioksi (OCH_2O) ali difluorometilendioksi (OCF_2O).

Primerne kislinske adicijske soli vključujejo tiste z anorgansko kislino kot je klorovodikova, bromovodikova, žveplova, dušikova in fosforna kislina, ali organsko karboksilno kislino kot je oksalna, vinska, mlečna, maslena, toluilna, heksanojska in ftalna kislina, ali sulfonske kisline kot so metan, benzen in toluensulfonske kisline. Ostali primeri organskih karboksilnih kislin vključujejo halokisline kot je trifluoroocetna kislina.

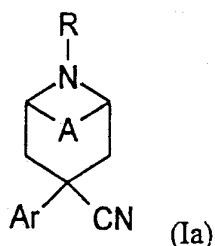
V določenem vidiku predloženi izum podaja spojino s formulo (I), v kateri A predstavlja bidentatno skupino s formulo $-CH_2-X-CH_2-$ (kjer je X metilen, žveplo ali kisik), $X'C=CY$ ali $X'WC-CYZ$ (kjer so X', W, Y in Z neodvisno vodik, hidroksi, aciloksi (še zlasti C_{1-4} -alkilkarbonil), alkoksi (še zlasti C_{1-4} -alkoksi), alkilsililoksi (še zlasti C_{1-4} -alkilsililoksi), ciano ali halogen, ali X' in W ali Y in Z skupaj z ogljikom, na katerega so vezani, tvorijo karbonilno skupino), pod

pogojem, da A ni $\text{CH}_2\text{-CH}_2$; je Ar po izbiri substituiran fenil ali po izbiri substituiran 5- ali 6-členski heterociklični obroč, ki vsebuje od 1 do 3 heteroatome, individualno izbrane izmed atomov dušika, kisika in žvepla, in vsaj eno nenasičenost (dvojno vez) med sosednjima atomoma v obroču, pri čemer je navedeni heterociklični obroč po izbiri pripojen k benzenskemu obroču, v katerem so substituenti, če so prisotni, izbrani izmed atomov halogenov, ciano, alkilne (še zlasti C_{1-4} -alkilne), alkenilne (še zlasti C_{2-4} -alkenilne), alkinilne (še zlasti C_{2-4} -alkinilne), alkoksi (še zlasti C_{1-4} -alkoksi), haloalkilne (še zlasti C_{1-4} -haloalkilne), haloalkenilne (še zlasti C_{2-4} -haloalkenilne), alkiltio (še zlasti C_{1-4} -alkiltio), in alkil amino (še zlasti mono- ali di- (C_{1-4} -alkil)amino, kot so mono- ali di-(C_{1-3} -alkil)amino) skupine; R predstavlja vodik ali ciano ali skupino, izbrano izmed alkila (še zlasti C_{1-4} -alkila), arila (še zlasti fenila), heteroarila (še zlasti piridinila ali pirimidinila), aralkila (še zlasti aril(C_{1-4})-alkila kot je fenil(C_{1-4})alkil), heteroarilalkila (še zlasti heteroaril(C_{1-4})alkila kot je piridinil(C_{1-4})alkil ali pirimidinil(C_{1-4})alkil), alkenila (še zlasti C_{3-4} -alkenila), aralkenil (še zlasti aril(C_{3-4})alkenila kot je fenil(C_{3-4})alkenil), alkinila (še zlasti C_{3-4} -alkinila), alkoksikarbonila (še zlasti C_{1-4} -alkoksikarbonila), alkansulfonila (še zlasti C_{1-4} -alkilsulfonila), arensulfonila (še zlasti fenilsulfonila), alkeniloksikarbonila (še zlasti C_{3-4} -alkeniloksikarbonila), aralkiloksikarbonila (še zlasti fenil(C_{1-4})alkoksikarbonila), ariloksikarbonila (še zlasti fenoksikarbonila), heterociklilalkila (še zlasti heterociklil(C_{1-4})alkila, kot je piperidinil(C_{1-4})alkil), karbamila ($\text{H}_2\text{NC(O)}$), ditiokarboksila ali X^{R^3} (kjer je X^{R^3} kisik ali skupina NR^4), pod pogojem, da kadar je R alkenil, aralkenil ali alkinil, ta skupina nima nenasičene vezave atome ogljika neposredno na obročni dušik formule (I); je R^1 vodik, ciano, hidroksi, alkil (še zlasti C_{1-4} -alkil), alkoksi (še zlasti C_{1-4} -alkoksi), amino (še zlasti nenasičen, mono- ali di-(C_{1-4})alkilamino ali amino substituiran s formilno skupino), nitro, izocianato, acilamino (še zlasti C_{1-4} -alkilkarbonilamino ali fenilkarbonilamino), hidroksialkil (še zlasti monohidroksi-(C_{1-4})alkil), po izbiri substituiran heteroaril (še zlasti tetrazol, oksadiazol, piridinil ali pirimidinil, po izbiri substituiran s halogenom, C_{1-4} -alkilom, C_{1-4} -haloalkilom, C_{1-4} -alkoksi ali C_{1-4} -haloalkoksi), alkoksialkil (še zlasti C_{1-4} -alkoksi(C_{1-4})alkil), haloalkil (še zlasti C_{1-4} -haloalkil), halohidroksialkil (še zlasti

C_{1-4} -halohidroksialkil, kot je 2-hidroksi-1,1-difluoroetil), aralkiloksialkil (še zlasti fenil(C_{1-4})alkoksi(C_{1-4})alkil), aciloksialkil (še zlasti C_{1-4} -alkilkarboniloksi(C_{1-4})alkil), amidoksimido ($C(NH_2)NOH$), sulfoniloksialkil (še zlasti sulfoniloksi(C_{1-4})alkil), aminoalkil (še zlasti amino(C_{1-4})alkil), alkoksikarbonilamino (še zlasti C_{1-4} -alkoksikarbonilamino), acilaminoalkil (še zlasti C_{1-4} -alkilkarbonilamino(C_{1-4})alkil ali fenilkarbonilamino(C_{1-4})alkil), cianoalkil (še zlasti C_{1-4} -cianoalkil), imino (še zlasti hidroksiimino ($HON=CH$) ali C_{1-4} -alkoksiimino), formil, acil (še zlasti C_{1-4} -alkilkarbonil) ali karboksilna kislina ali njen ester (še zlasti C_{1-4} -alkil ester) ali amid (še zlasti nesubstituiran ali N,N -di(C_{1-4})alkil amid) ali alkenil (še zlasti C_{2-4} -alkenil) ali alkinil (še zlasti C_{2-4} -alkinil), pri čemer je katerikoli od le-teh po izbiri substituiran s halogenom, alkoksi (še zlasti C_{1-4} -alkoksi), cikloalkil (še zlasti C_{3-7} -cikloalkil kot je ciklopropil ali cikloheksil), po izbiri substituiran aril (še zlasti fenil, po izbiri substituiran s halogenom, C_{1-4} -alkilom, C_{1-4} -haloalkilom, C_{1-4} -alkoksi ali C_{1-4} -haloalkoksi), po izbiri substituiran heteroaril (še zlasti piridinil ali pirimidinil po izbiri substituiran s halogenom, C_{1-4} -alkilom, C_{1-4} -haloalkilom, C_{1-4} -alkoksi ali C_{1-4} -haloalkoksi) ali ciano; R^3 in R^4 sta neodvisno vodik, alkil (še zlasti C_{1-4} -alkil), aril (še zlasti fenil), heteroaril (še zlasti piridinil ali pirimidinil), aralkil (še zlasti aril-(C_{1-4})alkil kot je fenil(C_{1-4})alkil), heteroarilalkil (še zlasti heteroaril(C_{1-4})alkil, kot je piridinil(C_{1-4})alkil ali pirimidinil(C_{1-4})alkil), alkenil (še zlasti C_{2-4} -alkenil), aralkenil (še zlasti aril(C_{2-4})alkenil, kot je fenil(C_{2-4})alkenil), alkinil (še zlasti C_{2-4} -alkinil), heterociklilalkil (še zlasti heterociklil(C_{1-4})alkil, kot je piperidinil(C_{1-4})alkil), alkoksikarbonil (še zlasti C_{1-4} -alkoksikarbonil) ali karboksilni acil (še zlasti C_{1-4} -alkilkarboniloksi); alkilni deli R , R^3 in R^4 obsegajo od 1 do 15 atomov ogljika in so po izbiri substituirani z enim ali več substituenti, izbranimi izmed halogena, ciano, karboksilne ($HOC(O)$), karboksilne acilne (še zlasti C_{1-4} -alkilkarboniloksi), karbamilne ($H_2NC(O)$), alkoksikarbonilne (še zlasti C_{1-4} -alkoksikarbonilne), alkoksi (še zlasti C_{1-4} -alkoksi), alkilendioksi (še zlasti C_{1-4} -alkilendioksi), hidroksi, nitro, amino, acilamino (še zlasti C_{1-4} -alkilkarbonilamino), imidatne (C_{1-4} -alkil[$C(O)NHC(O)$]) in fosfonato ($OP(OH)_2$) skupine; arilni, heteroarilni, aralkilni, heteroarilalkilni, alkenilni, aralkenilni, alkinilni, alkoksikarbonilni, alkansulfonilni, arensulfonilni,

alkeniloksikarbonilni, aralkiloksikarbonilni, ariloksikarbonilni, heterociklilalkilni, karbamilni, ditiokarboksilni deli R , R^3 in R^4 obsegajo od 1 do 15 atomov ogljika, in so po izbiri substituirani z enim ali več substituenti, izbranimi izmed halogena, ciano, karboksilne (HOC(O)), karboksilne acilne (še zlasti C_{1-4} -alkilkarboniloksi), karbamilne ($\text{H}_2\text{NC(O)}$), alkoksikarbonilne (še zlasti C_{1-4} -alkoksikarbonilne), alkoksi (še zlasti C_{1-4} -alkoksi), alkilendioksi (še zlasti C_{1-4} -alkilendioksi), hidroksi, nitro, haloalkilne (še zlasti C_{1-4} -haloalkilne), alkilne (še zlasti C_{1-4} -alkilne), amino, acilamino (še zlasti C_{1-4} -alkilkarbonilamino), imidatne (C_{1-4} -alkil[C(O)NHC(O)]) in fosfonato (OP(OH)_2) skupine ali kislinsko adicijsko sol, kvaternarno amonijsko sol ali iz nje izveden $\underline{\text{N}}$ -oksid.

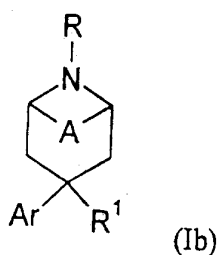
Še v enem vidiku izum podaja spojine s splošno formulo (Ia)



v kateri A predstavlja bidentatno skupino $-\text{CH}_2\text{-X-CH}_2-$, kjer je X metilen, žveplo ali kisik; Ar predstavlja po izbiri substituiran fenil ali 5- ali 6-členski heterociklični obročni sistem, ki vsebuje od 1 do 3 heteroatome, individualno izbrane izmed atomov dušika, kisika in žvepla, in vsaj eno nenasičenje (dvojni vez) med sosednjima atomoma v obroču, pri čemer so substituenti, če so prisotni, izbrani izmed atomov halogenov, alkilne, alkenilne, alkinilne, alkoksi, haloalkilne, haloalkenilne, alkiltio in alkil amino skupine, pri čemer katerakoli od teh skupin vsebuje do 6 ogljkov, in v kateri R predstavlja vodik ali ciano ali skupino, izbrano izmed alkilne, arilne, heteroarilne, aralkilne, heteroarilalkilne, alkenilne, aralkenilne, alkinilne, alkoksikarbonilne, alkansulfonilne, arensulfonilne, alkaniloksikarbonilne, aralkiloksikarbonilne, ariloksikarbonilne, heterociklil-alkilne, karbamilne ali ditiokarboksilne skupine, pri čemer te skupine obsegajo od 1 do 15 atomov ogljika, pri čemer so te skupine po izbiri substituirane z enim ali več substituenti, izbranimi izmed halogena, ciano,

karboksilne, karboksilne acilne, karbamilne, alkoksikarbonilne, alkoksi, alkilendioksi, hidroksi, nitro, haloalkilne, alkilne, amino, acilamino, imidatne in fosfonato skupine; in kislinske adicijske soli in kvaternarne amonijeve soli in iz njih izvedene N-okside.

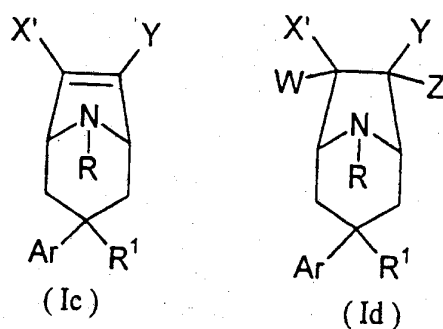
V nadaljnjem vidiku izum podaja spojine s splošno formulo (Ib)



v kateri A predstavlja bidentatno skupino $-\text{CH}_2\text{-X-CH}_2-$, kjer je X metilen, žveplo ali kisik; Ar predstavlja po izbiri substituiran fenil ali 5- ali 6-členski heterociklični obročni sistem, ki vsebuje od 1 do 3 heteroatome, individualno izbrane izmed atomov dušika, kisika in žvepla in vsaj eno nenasičenje (dvojno vez) med sosednjima atomoma v obroču, v katerem so substituenti, če so prisotni, izbrani izmed atomov halogenov, alkilne, alkenilne, alkinilne, alkoksi, haloalkilne, haloalkenilne, alkiltio in alkil amino skupine, pri čemer katerakoli od teh skupin vsebuje do 6 ogljikov, in v kateri R predstavlja vodik ali ciano ali skupino, izbrano izmed alkilne, arilne, heteroarilne, aralkilne, heteroarilalkilne, alkenilne, aralkenilne, alkinilne, alkoksikarbonilne, alkansulfonilne, arensulfonilne, alkaniloksikarbonilne, aralkiloksikarbonilne, ariloksikarbonilne, heterociklilalkilne, karbamilne ali ditiokarboksilne skupine, pri čemer te skupine obsegajo od 1 do 15 atomov ogljika, pri čemer so te skupine po izbiri substituirane z enim ali več substituenti, izbranimi izmed halogena, ciano, karboksilne, karboksilne acilne, karbamilne, alkoksikarbonilne, alkoksi, alkilendioksi, hidroksi, nitro, haloalkilne, alkilne, amino, acilamino, imidatne in fosfonato skupine; R^1 predstavlja hidroksi ali skupino, izbrano izmed alkoksi, amino, acilamino, hidroksialkila, alkoksialkila, haloalkila, halohidroksialkila, aralkiloksialkila, aciloksialkila, sulfoniloksialkila, aminoalkila, acilaminoalkila,

cianoalkila, formila, acila, karboksilne kisline in njihovih estrov in amidov, alkenila ali alkinila, po izbiri substituiranega s halogenom, alkoksi, arilom, heteroarilom ali ciano; in kislinske adicijske soli in kvaternarne amonijeve soli in iz njih izvedene N-okside.

V še nadaljnjem vidiku izum podaja spojine s splošno formulo (Ic) ali (Id)



v kateri Ar predstavlja po izbiri substituiran fenil ali 5- ali 6-členski heterociklični obročni sistem, ki vsebuje od 1 do 3 heteroatome, individualno izbrane izmed atomov dušika, kisika in žvepla, in vsaj eno nenasičenje (dvojno vez) med sosednjima atomoma v obroču, v katerem so substituenti, če so prisotni, izbrani izmed atomov halogenov, alkilne, alkenilne, alkinilne, alkoksi, haloalkilne, haloalkenilne, alkiltio in alkil amino skupine, pri čemer katerakoli od teh skupin vsebuje do 6 ogljikov, v kateri R predstavlja vodik ali ciano ali skupino, izbrano izmed alkilne, arilne, heteroarilne, aralkilne, heteroarilalkilne, alkenilne, aralkenilne, alkinilne, alkoksikarbonilne, alkansulfonilne, arensulfonilne, alkaniloksikarbonilne, aralkiloksikarbonilne, ariloksikarbonilne, heterociklilalkilne, karbamilne ali ditiokarboksilne skupine, pri čemer te skupine obsegajo od 1 do 15 atomov ogljika, pri čemer so te skupine po izbiri substituirane z enim ali več substituenti, izbranimi izmed halogena, ciano, karboksilne, karboksilne acilne, karbamilne, alkoksikarbonilne, alkoksi, alkilendioksi, hidroksi, nitro, haloalkilne, alkilne, amino, acilamino, imidatne in fosfonato skupine; R¹ predstavlja ciano; in so W, X', Y in Z izbrani izmed

vodika, hidroksi, aciloksi, alkoksi, alkilsililoksi in halogena; in kislinske adicijske soli ter kvaternarne amonijeve soli in iz njih izvedene N-okside.

V nadaljnjem vidiku predloženi izum podaja spojino s formulo (I), v kateri je A $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ali $\text{CH}=\text{CH}$.

V še enem vidiku predloženi izum podaja spojino s formulo (I), v kateri je Ar fenil, pridinil, piridazinil ali pirazinil, pri čemer so vsi po izbiri substituirani s halogenom (še zlasti fluorom, klorom ali bromom), (C_{1-4} -alkilom (še zlasti metilom), C_{1-4} -alkoksi (še zlasti metoksi), C_{2-4} -alkenilom, C_{2-4} -alkinilom ali ciano.

V nadaljnjem vidiku predloženi izum podaja spojino s formulo (I), v kateri je R C_{1-4} -alkil (po izbiri substituiran s ciano, $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ -alkilom) ali fenilom (sam je po izbiri substituiran s halogenom, C_{1-4} -alkilom, C_{1-4} -alkoksi, C_{1-4} -haloalkilom ali C_{1-4} -haloalkoksi)), C_{2-4} -haloalkil (pri čemer je α -ogljik nesubstituiran), C_{3-4} -alkenil ali C_{3-4} -alkinil; pod pogojem, da kadar je R alkenil ali alkinil, ta skupina nima nenasičene vezave atomov ogljika neposredno na obročni dušik formule (I).

Še v enem vidiku predloženi izum podaja spojino s formulo (I), v kateri je A $\text{X}'\text{C}=\text{CY}$ ali $\text{CH}_2\text{-CYZ}$, kjer sta X' in Y kot sta definirana zgoraj in je Z kot je definiran zgoraj, toda ni vodik.

V nadaljnjem vidiku predloženi izum podaja spojino s formulo (I), v kateri je A $\text{X}'\text{C}=\text{CY}$, kjer sta X' in Y kot sta definirana zgoraj (toda oba sta, prednostno, vodik).

Še v enem vidiku predloženi izum podaja spojino s formulo (I), v kateri je A $\text{CH}_2\text{-CYZ}$, kjer je Y vodik ali halogen (še zlasti fluor ali klor) in je Z halogen (še zlasti fluor).

V še enem vidiku predloženi izum podaja spojino s formulo (I), v kateri je R¹ ciano.

V nadaljnjem vidiku predloženi izum podaja spojino s formulo (I), v kateri je Ar fenil ali piridinil, pri čemer sta oba po izbiri substituirana s halogenom (še zlasti fluorom, klorom ali bromom), ciano C₁₋₄-alkilom, C₁₋₄-alkoksi ali C₁₋₄-haloalkilom.

V še nadaljnjem vidiku predloženi izum podaja spojino s formulo (I), v kateri je R vodik, C₁₋₄-alkil, C₂₋₄-haloalkil (pri čemer je α-ogljik nesubstituiran, še zlasti C₂₋₄-fluoroalkil), C₁₋₄-alkoksikarbonil, C₁₋₄-cianoalkil, C₃₋₄-alkenil ali C₃₋₄-alkinil, pod pogojem, da kadar je R alkenil ali alkinil, ta skupina nima nenasičene vezave atoma ogljika neposredno na obročni dušik formule (I).

V še enem vidiku predloženi izum podaja spojino s formulo (I), v kateri je Ar piridinil, po izbiri substituiran s halogenom (še zlasti klorom ali bromom).

Specifične spojine s formulo (I) so podane v spodnjih tabelah.

TABELA 1

V tabeli 1 so spojine s formulo (I), v kateri je A -CH₂-X-CH₂-, in so skupine Ar, R, R¹ in X podane za vsako spojino skupaj z molekulskim ionom, identificiranim za vsako spojino.

Spojina št.	Ar	R	R ¹	X	Molekulski ion
1	prid-3-il	alil	CN	CH ₂	267
2	pirid-3-il	benzil	CN	CH ₂	317

3	pirid-3-il	3-klorobenzil	CN	CH ₂	351
4	5-kloropirid-3-il	metil	CN	O	278(MH ⁺)
5	5-kloropirid-3-il	2-metilpropil	CN	CH ₂	317
6	5-kloropirid-3-il	alil	CN	CH ₂	301
7	5-kloropirid-3-il	3-klorobenzil	CN	CH ₂	385
8	5-bromopirid-3-il	metil	CN	CH ₂	319
9	5-bromopirid-3-il	metil	CN	O	322(MH ⁺)
10	5-bromopirid-3-il	2-metilpropil	CN	CH ₂	361
11	5-bromopirid-3-il	alil	CN	CH ₂	345
12	5-bromopirid-3-il	2,2,2-trifluoroetil	CN	CH ₂	387
13	5-bromopirid-3-il	benzil	CN	CH ₂	395
14	5-bromopirid-3-il	3-klorobenzil	CN	CH ₂	431
15	6-kloropirazin-2-il	metil	CN	CH ₂	276
16	6-kloropirazin-2-il	2-metilpropil	CN	CH ₂	318
17	6-kloropirazin-2-il	alil	CN	CH ₂	302
18	6-kloropirazin-2-il	benzil	CN	CH ₂	352
19	6-kloropirazin-2-il	3-klorobenzil	CN	CH ₂	386
20	3,5-diklorofenil	metil	CN	CH ₂	308
21	3,5-diklorofenil	2-metilpropil	CN	CH ₂	350
22	3,5-diklorofenil	alil	CN	CH ₂	334
23	3,5-diklorofenil	2,2,2-trifluoroetil	CN	CH ₂	376
24	3,5-diklorofenil	benzil	CN	CH ₂	384
25	3,5-diklorofenil	3-klorobenzil	CN	CH ₂	418
26	5-kloropirid-3-il	metil	CN	CH ₂	
27	5-kloropirid-3-il	benzil	CN	CH ₂	
28	5-kloropirid-3-il	2,2,2-trifluoroetil	CN	CH ₂	
29	6-kloropirazin-2-il	2,2,2-trifluoroetil	CN	CH ₂	
30	5-kloropirid-3-il	(CH ₂ =CHO)CO	CN	CH ₂	
31	5-kloropirid-3-il	vodik	CN	CH ₂	

TABELA II

V tabeli II so spojine s formulo (I), v kateri je A -CH=CH- in so skupine Ar in R, kot so podane v tabeli.

Spojina št.	Ar	R	R ¹
1	5-bromopirid-3-il	metil	CN
2	5-kloropirid-3-il	metil	CN
3	6-kloropirazin-2-il	metil	CN
4	pirid-3-il	metil	CN
5	5-kloropirid-3-il	benzil	CN
6	5-kloropirid-3-il	vodik	CN
7	5-kloropirid-3-il	2,2-difluoroetil	CN
8	5-bromopirid-3-il	CH ₂ =CHO(O)	CN
9	5-bromopirid-3-il	vodik	CN
10	5-bromopirid-3-il	CH ₂ =CHCH ₂	CN
11	5-bromopirid-3-il	2,2,2-trifluoroetil	CN
12	5-bromopirid-3-il	2-metilpentil	CN
13	5-kloropirid-3-il	2,2,2-trifluoroetil	CN
14	5-kloropirid-3-il	2-metilpropil	CN
15	5-kloropirid-3-il	etoksikarbonil	CN
16	5-kloropirid-3-il	3,3,3-trifluoropropil	CN
17	5-kloropirid-3-il	propargil	CN
18	5-kloropirid-3-il	but-2-in-4-il	CN
19	5-kloropirid-3-il	2-cianoetil	CN
20	5-kloropirid-3-il	metil propionil	CN
21	5-kloropirid-3-il	karboniloksi metil propion-2-il	CN
22	5-kloropirid-3-il	metoksi	CN
23	5-kloropirid-3-il	benzoiloksi	CN
24	5-kloropirid-3-il	hidroksi	CN

25	6-metoksipirazin-2-il	metil	CN
26	5-bromopiridin-3-il	CH_2CHF_2	CN
27	5-bromopiridin-3-il	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	CN
28	5-bromopiridin-3-il	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$	CN
29	5-bromopiridin-3-il	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	CN
30	5-bromopiridin-3-il	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_3$	CN
31	5-bromopiridin-3-il	CO_2CH_3	CN
32	5-bromopiridin-3-il	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$	CN
33	5-bromopiridin-3-il	CH_2CN	CN
34	5-bromopiridin-3-il	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	CN
35	5-bromopiridin-3-il	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CN
36	5-bromopiridin-3-il	$(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$	CN
37	5-kloropiridin-3-il	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	CN
38	5-kloropiridin-3-il	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	CN
39	5-kloropiridin-3-il	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_3$	CN
40	5-kloropiridin-3-il	CO_2CH_3	CN
41	5-kloropiridin-3-il	CH_2CN	CN
42	5-cianopiridin-3-il	CH_2CHF_2	CN
43	5-cianopiridin-3-il	CH_2CF_3	CN
44	5-cianopiridin-3-il	H	CN
45	5-cianopiridin-3-il	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	CN
46	5-cianopiridin-3-il	$\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$	CN
47	5-cianopiridin-3-il	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$	CN
48	5-cianopiridin-3-il	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	CN
49	5-cianopiridin-3-il	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_3$	CN
50	5-cianopiridin-3-il	CO_2CH_3	CN
51	5-cianopiridin-3-il	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$	CN
52	5-cianopiridin-3-il	CH_2CN	CN
53	5-cianopiridin-3-il	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	CN
54	5-cianopiridin-3-il	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CN

55	5-cianopiridin-3-il	CH ₃	CN
56	5-cianopiridin-3-il	(CH ₂) ₂ CF ₃	CN
57	5-metoksipiridin-3-il	CH ₂ CHF ₂	CN
58	5-metoksipiridin-3-il	CH ₂ CF ₃	CN
59	5-metoksipiridin-3-il	H	CN
60	5-metoksipiridin-3-il	CH ₂ CH=CH ₂	CN
61	5-metoksipiridin-3-il	CH ₂ C≡CH	CN
62	5-metoksipiridin-3-il	CH ₂ C≡CCH ₃	CN
63	5-metoksipiridin-3-il	CH ₂ CO ₂ CH ₃	CN
64	5-metoksipiridin-3-il	CH(CH ₃)CO ₂ CH ₃	CN
65	5-metoksipiridin-3-il	CO ₂ CH ₃	CN
66	5-metoksipiridin-3-il	CH ₂ CH ₂ CN	CN
67	5-metoksipiridin-3-il	CH ₂ CN	CN
68	5-metoksipiridin-3-il	CH ₂ C ₆ H ₅	CN
69	5-metoksipiridin-3-il	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CN
70	5-metoksipiridin-3-il	CH ₃	CN
71	5-metoksipiridin-3-il	(CH ₂) ₂ CF ₃	CN
72	5-acetilenilpiridin-3-il	CH ₂ CHF ₂	CN
73	5-acetilenilpiridin-3-il	CH ₂ CF ₃	CN
74	5-acetilenilpiridin-3-il	H	CN
75	5-acetilenilpiridin-3-il	CH ₂ CH=CH ₂	CN
76	5-acetilenilpiridin-3-il	CH ₂ C≡CH	CN
77	5-acetilenilpiridin-3-il	CH ₂ C≡CCH ₃	CN
78	5-acetilenilpiridin-3-il	CH ₂ CO ₂ CH ₃	CN
79	5-acetilenilpiridin-3-il	CH(CH ₃)CO ₂ CH ₃	CN
80	5-acetilenilpiridin-3-il	CO ₂ CH ₃	CN
81	5-acetilenilpiridin-3-il	CH ₂ CH ₂ CN	CN
82	5-acetilenilpiridin-3-il	CH ₂ CN	CN
83	5-acetilenilpiridin-3-il	CH ₂ C ₆ H ₅	CN
84	5-acetilenilpiridin-3-il	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CN

85	5-acetilenilpiridin-3-il	CH ₃	CN
86	5-acetilenilpiridin-3-il	(CH ₂) ₂ CF ₃	CN
87	6-kloropirazin-2-il	CH ₂ CHF ₂	CN
88	6-kloropirazin-2-il	CH ₂ CF ₃	CN
89	6-kloropirazin-2-il	H	CN
90	6-kloropirazin-2-il	CH ₂ CH=CH ₂	CN
91	6-kloropirazin-2-il	CH ₂ C≡CH	CN
92	6-kloropirazin-2-il	CH ₂ C≡CCH ₃	CN
93	6-kloropirazin-2-il	CH ₂ CO ₂ CH ₃	CN
94	6-kloropirazin-2-il	CH(CH ₃)CO ₂ CH ₃	CN
95	6-kloropirazin-2-il	CO ₂ CH ₃	CN
96	6-kloropirazin-2-il	CH ₂ CH ₂ CN	CN
97	6-kloropirazin-2-il	CH ₂ CN	CN
98	6-kloropirazin-2-il	CH ₂ C ₆ H ₅	CN
99	6-kloropirazin-2-il	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CN
100	6-kloropirazin-2-il	(CH ₂) ₂ CF ₃	CN
101	6-metoksipirazin-2-il	CH ₂ CHF ₂	CN
102	6-metoksipirazin-2-il	CH ₂ CF ₃	CN
103	6-metoksipirazin-2-il	H	CN
104	6-metoksipirazin-2-il	CH ₂ CH=CH ₂	CN
105	6-metoksipirazin-2-il	CH ₂ C≡CH	CN
106	6-metoksipirazin-2-il	CH ₂ C≡CCH ₃	CN
107	6-metoksipirazin-2-il	CH ₂ CO ₂ CH ₃	CN
108	6-metoksipirazin-2-il	CH(CH ₃)CO ₂ CH ₃	CN
109	6-metoksipirazin-2-il	CO ₂ CH ₃	CN
110	6-metoksipirazin-2-il	CH ₂ CH ₂ CN	CN
111	6-metoksipirazin-2-il	CH ₂ CN	CN
112	6-metoksipirazin-2-il	CH ₂ C ₆ H ₅	CN
113	6-metoksipirazin-2-il	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CN
114	6-metoksipirazin-2-il	(CH ₂) ₂ CF ₃	CN

115	5-kloropiridin-3-il	CH ₂ C ₆ H ₅	H
116	5-kloropiridin-3-il	CO(OCH ₂ CH ₃)	CN
117	5-kloropiridin-3-il	CO(OCH(CH ₃))CO(OCH ₃)	CN

TABELA III

V tabeli III so spojine s formulo (I), v kateri je A -CX'W-CH₂- in so skupine Ar, R, X' in W kot so podane v tabeli III.

Spojina št.	Ar	R	R ¹	X'	W
1	5-bromopirid-3-il	metil	CN	<u>ekso-terc.</u> -butil dimetilsililoksi	H
2	5-kloropirid-3-il	metil	CN	<u>ekso-terc.</u> -butil dimetilsililoksi	H
3	6-kloropirazin-2-il	metil	CN	<u>ekso-terc.</u> -butil dimetilsililoksi	H
4	5-bromopirid-3-il	metil	CN	<u>ekso</u> -hidroksi	H
5	5-kloropirid-3-il	metil	CN	<u>ekso</u> -hidroksi	H
6	6-kloropirazin-2-il	metil	CN	<u>ekso</u> -hidroksi	H
7	pirid-3-il	metil	CN	<u>ekso</u> -hidroksi	H
8	5-bromopirid-3-il	metil	CN	<u>ekso</u> -F	H
9	5-bromopirid-3-il	metil	CN	=O	
10	5-bromopirid-3-il	metil	CN	F	F
11	5-kloropirid-3-il	benzil	CN	<u>ekso-terc.</u> -butil dimetilsililoksi	H
12	5-kloropirid-3-il	benzil	CN	<u>ekso</u> -hidroksi	H
13	5-kloropirid-3-il	benzil	H	<u>ekso</u> -CN	H
14	5-kloropirid-3-il	benzil	H	<u>endo</u> -CN	H

15	5-kloropirid-3-il	benzil	H	<u>ekso-terc.</u> -butil dimetilsililoksi	H
16	5-kloropirid-3-il	benzil	H	<u>ekso</u> -hidroksi	H
17	5-kloropirid-3-il	benzil	H	=O	

Pripravo spojin s formulo (I) lahko izvedemo s prilagoditvijo v literaturi opisanih postopkov ob uporabi ene ali več izmed naslednjih, spodaj opisanih in v nadaljevanju v primerih ponazorjenih sinteznih tehnik ali pa z združitvijo postopkov iz literature s tistimi postopki, ki so opisani spodaj. Skozi opis v nadaljevanju je R⁵ alkil ali fenilalkil (še zlasti benzil).

Spojine s formulo (I) lahko pripravimo z obdelavo spojin s formulo (II) s spojino s formulo RL, kjer je L ustrezna odhodna skupina kot je halid ali triflat, po izbiri v prisotnosti ustrezne baze kot je kalijev karbonat.

Spojine s formulo (I), v kateri je R¹ drugačen od ciano, lahko izdelamo s prilagoditvijo postopkov, ki so opisani bodisi za konverzijo ciano skupine v želeno R¹ skupino, ali z nadomestitvijo ciano skupine z želeno R¹ skupino.

Spojine s formulo (II) (ki so spojine s formulo (I), v kateri je R vodik), lahko pripravimo z odstranitvijo zaščite spojinam s formulo (III) z, npr., bodisi (i) njihovo obdelavo s kloroformiatnim estrom (kot je vinil kloroformiat) in izpostavitvijo tako nastalega karbamata kislinski hidrolizi (z, npr., klorovodikovo kislino); ali (ii) njihovo obdelavo z azodikarboksilatom (kot je dietilazodikarboksilat) pri ustrezno povišani temperaturi.

Spojino s formulo (I) lahko pripravimo s presnovo spojine s formulo (III) s spojino RHal (kjer je Hal halogen) pod ustreznimi pogoji (kot npr. v prisotnosti baze in alkalijskega jodida) v ustreznem topilu (kot je N,N-dimetilformamid).

Spojine s formulo (VIII) lahko pripravimo s postopkom, ki je analogen Robinsonovi sintezi tropinona iz, npr., 2-etoksi-3,4-dihidropirana. (Glej npr. Organic Synthesis (Collective Volume 4), str. 816).

Spojine s formulo (I), v kateri je A CH=CH, lahko pripravimo s segrevanjem spojine s formulo (I), v kateri je A CH₂CHZ (kjer je Z ustrezna skupina, kot je tiono-4-toliloksi skupina), v ustreznem topilu (kot je ksilen) pri ustrezni temperaturi (kot refluksa).

Spojine s formulo (I), v kateri je A CH₂CHZ (kjer je Z ustrezna skupina, kot je tiono-4-toliloksi skupina), lahko pripravimo z obdelavo spojin s formulo (I), v kateri je A CH₂CH(OH), z ustreznim kloroformiatom (kot je 4-tolil klorotionoformiat) v prisotnosti ustrezne baze (kot je N,N-dimetilaminopiridin).

Spojine s formulo (I), v kateri je A CH₂CH(OH), lahko pripravimo s kislinsko hidrolizo spojin s formulo (I), v kateri je A CH₂CH(OZ'), kjer je Z' skupina, katero se da hidrolizirati (kot je terc.-butildimetilsilil).

Spojino s formulo (I), v kateri je A CH₂CH(OZ'), kjer je Z' vodik ali skupina, katero se da hidrolizirati (kot je terc.-butildimetilsilil), in je R¹ ciano, lahko pripravimo s presnovo ustrezne spojine s formulo (VI) z ustrezno bazo kot je litijev diizopropilamid (LDA) ali litijev bis(trimetilsilil)amid in s presnovo tako nastalega produkta s spojino ArHal, kjer je Hal halogen.

Spojino s formulo (VI), v kateri je A CH₂CH(OZ'), kjer je Z' vodik ali skupina, katero se da hidrolizirati (kot je terc.-butildimetilsilil), in je R¹ ciano, lahko pripravimo z obdelavo ustrezne spojine s formulo (V) s tozimetil izocianidom (znanim tudi kot (4-tolilsulfonil)metilizocianid) v prisotnosti ustrezne baze kot je kalijev terc.-butoksid.

Spojino s formulo (V), v kateri je $A \text{ CH}_2\text{CH}(\text{OZ}')$, kjer je Z' skupina, katero se da hidrolizirati (kot je terc.-butildimetilsilil), in je R^1 ciano, lahko pripravimo s presnovo spojine s formulo (V), v kateri je $A \text{ CH}_2\text{CH}(\text{OH})$ in je R^1 ciano, s spojino $Z'L$, kjer je L odhodna skupina.

Alternativno lahko spojino s formulo (I), v kateri je $A \text{ CH}=\text{CH}$, pripravimo z dehidracijo spojine s formulo (I), v kateri je $A \text{ CH}_2\text{CH}(\text{OH})$, z ustreznim dehidracijskim sredstvom kot je dietilamino žveplov trifluorid.

Spojino s formulo (I), v kateri je $A \text{ CH}_2\text{CHF}$, lahko pripravimo s fluoriranjem spojine s formulo (I), v kateri je $A \text{ CH}_2\text{CH}(\text{OH})$, z, npr., zmesjo vodikovega fluorida in žveplovega trifluorida.

Spojino s formulo (I), v kateri je $A \text{ CH}_2\text{C}(=\text{O})$, lahko pripravimo s presnovo spojine s formulo (I), v kateri je $A \text{ CH}_2\text{CH}(\text{OH})$, z ustreznim kislinjskim kloridom (kot je oksaliljsklorid) pri ustrejni temperaturi (kot je pod -50°C).

Spojino s formulo (I), v kateri je $A \text{ CH}_2\text{CF}_2$, lahko pripravimo s fluoriranjem spojine s formulo (I), v kateri je $A \text{ CH}_2\text{C}(=\text{O})$, z, npr., dietilamino žveplovim trifluoridom.

Spojino s formulo (I), v kateri je $A \text{ CH}=\text{CH}$, lahko pripravimo s presnovo spojine s formulo (I), v kateri je $A \text{ CH}_2\text{CH}(\text{OZ}')$, kjer je Z' ustrejna skupina (kot je SO_2CH_3), z ustreznim aminom (kot je 1,8-diazabiklo[5.4.0]undec-7-en).

Spojino s formulo (I), v kateri je $A \text{ CH}_2\text{CH}(\text{OZ}')$, kjer je Z' ustrejna skupina (kot je SO_2CH_3), lahko pripravimo s presnovo spojine s formulo (I), v kateri je $A \text{ CH}_2\text{CH}(\text{OH})$, z ustreznim kislinjskim kloridom (kot je mezil klorid).

V nadaljnjih vidikih predloženi izum podaja postopke za pripravo spojin s formulo (I) kot so opisane predhodno.

V nadaljnjem vidiku izum podaja postopek za zatiranje žuželk in podobnih škodljivcev na lokusu tako, da na lokus ali škodljivce nanese insekticidno učinkovito količino insekticidnega sestavka, ki obsega spojino s formulo (I) ali kislinsko adicijsko sol, kvaternarno amonijevo sol ali iz nje izveden N-oksid.

Spojine s formulo (I) lahko uporabimo za zatiranje in kontrolo napada s škodljivimi žužkami kot so Lepidoptera, Diptera, Homoptera in Coleoptera (vključno z *Diabrotica* t.j. koruznimi koreninskimi črvi) in tudi ostalimi škodljivimi nevretenčarji kot npr. s škodljivimi pršicami. Škodljive žuželke in pršice, ki jih lahko zatiramo in kontroliramo z uporabo spojin v smislu izuma, vključujejo tiste škodljivce, ki so povezani s poljedelstvom (pri čemer izraz vključuje gojenje pridelkov za hrano in vlakninske produkte), s hortikulturo in gojenjem živali, gozdarstvom, shranjevanjem produktov rastlinskega izvora, kot je sadje, žito in hlodovina, in tudi tiste škodljivce, ki so povezani s prenašanjem človeških in živalskih bolezni. Primeri škodljivih vrst žuželk in pršic, katere lahko kontroliramo s spojinami s formulo (I), vključujejo: Myzus persicae, Aphis gossypii, Aphis fabae, Aedes aegypti, Anopheles spp., Culex spp., Dysdercus fasciatus, Musca domestica, Pieris brassicae, Plutella xylostella, Phaedon cochleariae, Aonidiella spp., Trialeurodes spp., Bemisia tabaci, Blattella germanica, Periplaneta americana, Blatta orientalis, Spodoptera littoralis, Heliothis virescens, Chortiocetes terminifera, Diabrotica spp., Agrotis spp., Chilo partellus, Nilaparvata lugens, Nephotettix cincticeps, Panonychus ulmi, Panonychus citri, Tetranychus urticae, Tetranychus cinnabarinus, Phyllocoptruta oleivora, Polyphagotarsonemus latus in Brevipalpus spp.. Nadaljnji primeri vključujejo žuželke, ki škodljivo prizadanejo zdravje ljudi ali živali.

Za nanos spojin s formulo (I) na lokus škodljivih trihin, žuželk ali pršic, ali na rastlino, ki je občutljiva na napad s trihino, žuželko ali pršico, spojino običajno formuliramo v sestavek, ki poleg spojine s formulo (I) vključuje ustrezen inerten razredčilni ali nosilni material in, po izbiri, površinsko aktivno sredstvo. Splošna uporabljena količina sestavka za kontrolo škodljivih trihin je v območju aktivne sestavine od 0,01 do 10 kg na hektar, prednostno od 0,1 do 6 kg/ha.

Tako v še enem vidiku predloženi izum podaja insekticidni, akaricidni ali nematocidni sestavek, ki obsega insekticidno, akaricidno ali nematocidno učinkovito količino spojine s formulo (I) in zanjo ustrezen nosilec ali razredčilo.

Sestavke lahko apliciramo na zemljo, rastlino ali seme, na lokus škodljivcev ali na habitat škodljivcev v obliki posipnih praškov, omočljivih praškov, granul (s počasnim ali hitrim sproščanjem), emulzijskih ali suspenzijskih koncentratov, tekočih raztopin, emulzij, semenskih prevlek, formulacij za zamegljevanje/zadimljenje, ali sestavkov z nadzorovanim sproščanjem, kot so mikrokapsulirane granule ali suspenzije.

Praške za posipanje formuliramo tako, da aktivno sestavino zmešamo z enim ali več fino porazdeljenimi trdnimi nosilci in/ali razredčili, npr. z naravnimi glinami, kaolinom, profilitom, bentonitom, aluminijevim oksidom, montmorillonitom, kremenico, kredo, diatomejskimi zemljami, kalcijevimi fosfati, kalcijevimi in magnezijevimi karbonati, žveplom, apnencem, mokami, smukcem in ostalimi organskimi in anorganskimi trdnimi nosilci.

Granule tvorimo bodisi z absorpcijo aktivne sestavine v porozni granulacijski material, npr. lahnjak, atapulgitne gline, suknjarsko glino, kremenico, diatomejske zemlje, mešanice gline in peska z zmleto koruzo in podobnimi, ali na materiale s trdim jedrom kot so peski, silikati, mineralni karbonati, sulfati, fosfati in podobni. Sredstva, ki jih običajno uporabljamo za pomoč pri impregniranju, vezavi ali prevlečenju trdnih nosilcev, vključujejo alifatska in aromatska naftna topila, alkohole, polivinilacetate, polivinilalkohole, etre, ketone, estre, dekstrine, sladkorje in rastlinska olja z aktivno sestavino. Vključimo lahko tudi ostale aditive, kot so emulgirna sredstva, omočilna sredstva ali dispergirna sredstva.

Uporabimo lahko tudi mikrokapsulirane formulacije (mikrokapsulske suspenzije CS) ali ostale formulacije z nadzorovanim sproščanjem, še zlasti za počasno sproščanje v nekem časovnem obdobju, in za obdelavo semen.

Alternativno so lahko sestavki v obliki tekočih pripravkov za uporabo, kot so kopeli, irigacijski aditivi ali pršila, ki so splošno vodne disperzije ali emulzije aktivne sestavine v prisotnosti enega ali več znanih omočilnih sredstev, dispergiranih sredstev ali emulgiranih sredstev (površinsko aktivnih sredstev). Sestavki, ki so namenjeni za uporabo v obliki vodnih disperzij ali emulzij, so splošno na razpolago v obliki emulzibilnih koncentratov (EC) ali suspenzijskih koncentratov (SC), ki vsebujejo visok delež aktivne sestavine ali sestavin. EC je homogen tekoč sestavek, ki običajno vsebuje aktivno sestavino raztopljeno v organskem topilu, ki v bistvu ni hlapno. SC je fina disperzija trdne aktivne sestavine v vodi. Uporabljajo so koncentrati, ki so razredčeni v vodi in ki se nanesejo s pomočjo pršenja na površino, ki jo želimo obdelati.

Ustrezna tekoča topila za EC vključujejo metil ketone, metil izobutil keton, cikloheksanon, ksilene, toluen, klorobenzen, parafine, kerozin, belo olje, alkohole (npr. butanol), metilnaftalen, trimetilbenzen, trikloroetilen, N-metil-2-pirolidon in tetrahidrofurfurilni alkohol (THFA).

Omočilna sredstva, dispergirna sredstva in emulgirna sredstva so lahko kationskega, anionskega ali neionskega tipa. Ustrezna sredstva kationskega tipa vključujejo, npr., kvaternarne amonijeve spojine, npr. cetiltrimetil amonijev bromid. Ustrezna sredstva anionskega tipa vključujejo, npr., mila, soli alifatskih monoestrov žveplove kisline, npr. natrijev lavrilsulfat, soli sulfoniranih aromatskih spojin, npr. natrijev dodecilbenzensulfonat, natrijev, kalcijev ali amonijev ligno sulfonat, ali butil naftalen sulfonat, in zmesi natrijev soli diizopropil- in triizopropilnaftalen sulfonotov. Ustrezna sredstva neionskega tipa vključujejo, npr., kondenzacijske produkte etilenoksida z maščobnimi alkoholi, kot sta oleil alkohol ali cetil alkohol, ali z alkil fenoli kot so oktil fenol, nonil fenol in oktil krezol. Ostala neionska sredstva so delni estri, izvedeni iz

maščobnih kislin z dolgo verigo in heksitol anhidridov, kondezacijski produkti teh delnih estrov z etilen oksidom in lecitini.

Za te koncentrate je pogosto željeno, da so obstojni pri dolgotrajnem skladiščenju in da imajo po takšnem skladiščenju sposobnost raztapljanja z vodo, tako da tvorijo vodne pripravke, ki ostanejo homogeni dovolj časa, da je mogoč njihov nanos z običajno opremo za razprševanje. Koncentrati lahko vsebujejo 10-85 mas.% aktivne sestavine ali sestavin. V odvisnosti od namena, za katerega jih želimo uporabiti, lahko takšni pripravki, kadar so razredčeni da tvorijo vodne pripravke, vsebujejo različne količine aktivne sestavine.

Spojine s formulo (I) lahko za uporabo v obdelavi semen formuliramo tudi kot praške (suha obdelava semen DS ali v vodi disperzibilni prašek WS) ali kot tekočine (tekoči koncentrat FS, tekoča obdelava semen LS ali kot mikrokapsulska suspenzija CS).

Pri uporabi se sestavki nanesejo na škodljive žuželke, na lokus škodljivcev, na habitat škodljivcev ali na rastoče rastline, ki so podvržene napadu škodljivcev, s katerimkoli od znanih načinov nanašanja pesticidnih sestavkov, npr., z napraševanjem, pršenjem ali inkorporacijo granul.

Spojina s formulo (I) je lahko edina aktivna sestavina sestavka, kjer je to ustrezno, pa je lahko zmešana z eno ali več dodatnimi aktivnimi sestavinami kot so insekticidi, sinergistična sredstva, herbicidi, fungicidi ali regulatorji rasti rastlin. Primerne dodatne aktivne sestavine za vključitev v zmes s spojino s formulo (I) so lahko spojine, ki bodo razširile spekter aktivnosti sestavkov v smislu izuma ali povečale njihovo obstojnost na lokaciji škodljivca. Sinergirajo lahko aktivnost spojine s formulo (I) ali pa lahko dopolnjujejo aktivnost npr. s povečanjem hitrosti učinka ali premagovanjem obrambe. Dodatne multikomponentne zmesi tega tipa lahko pomagajo pri premagovanju ali preprečevanju razvoja odpornosti na posamezne komponente. Določena dodatna aktivna sestavina, katero bomo vključili, bo odvisna od nameravane uporabnosti

zmesi in od tipa zahtevanega komplementarnega delovanja. Primeri ustreznih insekticidov vključujejo naslednje:

- a) piretroide, kot so permetrin, esfenvalerat, deltametrin, cihalotrin še zlasti lambda-cihalotrin, bifentrin, fenpropatrin, ciflutrin, teflutrin, za ribe varni piretroidi, na primer etofenproks, naravni piretrin, tetrametrin, s-bioaletrin, fenflutrin, praletrin in 5-benzil-3-furilmetil-(E)-(1R,3S)-2,2-dimetil-3-(2-oksotiolan-3-ilidenmetil) ciklopropan karboksilat;
- b) organofosfate, kot so profenofos, sulprofos, metil paration, azinfos-metil, demeton-s-metil, heptenofos, tiometon, fenamifos, monokrotofos, profenofos, triazofos, metamidofos, dimetoat, fosfamidon, malation, kloropirifos, fosalon, terbufos, fensulfotion, fonofos, forat, faksim, pirimifos-metil, pirimifos-etil, fenitrothion ali diazinon;
- c) karbamate (vključno z aril karbamati) kot so pirimikarb, kloetokarb, karbofuran, furatiokarb, etiofenkarb, aldikarb, tiofuroks, karbosulfan, bendiokarb, fenobukarb, propoksurs ali oksamil;
- d) benzoil sečnine kot je triflumuron ali klorfluazuron;
- e) organokositrove spojine, kot so ciheksatin, fenbutatin oksid, azociklotin;
- f) makrolide kot so avermektini ali milbemicini, npr., kot so abamektin, ivermektin in milbemicin;
- g) hormone in feromone;
- h) organoklorove spojine kot so benzen heksaklorid, DDT, klordan ali dieldrin;
- i) amidine kot je klordimeform ali amitraz;
- j) razkužilna sredstva;
- k) imidakloprid;
- l) spinosad.

Poleg glavnih zgoraj navedenih kemijskih razredov insekticidov, lahko, če je to primerno za nameravano uporabo zmesi, v zmesi uporabimo tudi druge insekticide, ki imajo določene tarče. Uporabimo lahko npr. selektivne insekticide za določene pridelke, npr. za uporabo pri rižu insekticide, specifične za stebelnega kukca, kot je cartap ali buprofezin. Alternativno lahko v sestavke

vklučimo tudi insekticide, ki so specifični za določene vrste/faze žuželk, npr. ovo-larvicide kot so klofentezin, flubenzimin, heksitiazoks in tetradifon, motilicide kot so dicofol ali propargid, akaricide kot bromopropilat, klorobenzilat, ali regulatorje rasti kot so hidrametilron, ciromazin, metopren, klorofluazuron in diflubenzuron.

Primeri ustreznih sinergističnih sredstev za uporabo v sestavkih vključujejo piperonil butoksid, sesamaks, safroksan in dodecil imidazol.

Ustrezni herbicidi, fungicidi in regulatorji rasti rastlin za inkluzijo v sestavke bodo odvisni od nameravane tarče in zahtevanega učinka.

Primer herbicida, selektivnega za riž, in katerega lahko vključimo, je propanil, primer regulatorja rasti rastlin za uporabo pri bombažu je "Pix" in primeri fungicidov za uporabo pri rižu vključujejo blasticide kot je blasticidin-S. Razmerje spojine s formulo (I) proti drugi aktivni sestavini v sestavku bo odvisno od številnih faktorjev, ki vključujejo tip tarče, zahtevan učinek zmesi itd. Splošno pa bomo dodatno aktivno sestavino sestavka uporabili v približni količini, ki se običajno uporablja, ali v rahlo nižji količini, v kolikor se pojavi sinergija.

Izum je ponazorjen z naslednjimi primeri. Primeri 1-27 ponazarjajo pripravo vrste spojin s formulo (I). Primeri 28-35 ponazarjajo sestavke, ki so primerni za uporabo spojin s formulo (I) v smislu izuma. Naslednje sestavine so navedene s svojimi registriranimi blagovnimi znamkami in imajo sestavo, kot je prikazana spodaj.

Registrirana blagovna znamka	Sestava
Synperonic NP8 }	nonilfenol-etilen oksid kondenzat
Synperonic NP13 }	
Synperonic OP10 }	
Aromasol H	alkilbenzensko topilo
Solvesso 200	interno organsko razredčilo
Keltrol	polisaharid

V primerih so predstavljeni izbrani NMR podatki in tališča. Za NMR podatke nismo poskušali navesti vsake absorpcije. V primerih so uporabljene naslednje okrajšave:

tal. = tališče (nekorigirano)	ppm = deli na miligram
s = singlet	t = triplet
d = dublet	q = kvartet
dd = dublet dubleta	dt = dublet tripleta
tt = triplet tripleta	brd = širok dublet
m = multiplet	

PRIMER 1

Ta primer ponazarja pripravo ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-endo-3-ciano-9-metil-9-azabicyklo[3.3.1]nonana (spojina št. 26, tabela I).

Stopnja 1

9-Metil-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-on^{1,2} (5,6 g), (4-tolilsulfonil)metilizocianid (8,8 g) in brezvodni etanol (10 ml) v suhem dimetoksietanu (150 ml) smo pod dušikom ohladili na 0 °C. K mešani raztopini smo dodali kalijev terc.-butoksid (10,1 g) s tolikšno hitrostjo, da smo ohranili temperaturo pod 10 °C. Po dodajanju smo pustili, da je zmes dosegla sobno temperaturo in jo mešali še 40

ur. Nadalje smo v obdobju naslednjih 5 dni po deležih dodali (4-tolilsulfonil)-metilizocianid (19 g) in kalijev terc.-butoksid (1,2 g), da smo dokončali reakcijo. Topilo smo uparili pod znižanim tlakom, ostanek obdelali z vodnim natrijevim karbonatom in ekstrahirali z etil acetatom (2 x 250 ml). Združene organske ekstrakte smo sprali z vodnim natrijevim karbonatom, jih posušili (magnezijev sulfat) in topilo uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili rjavo olje. Olje smo večkrat ekstrahirali z vročim heksanom in združene ekstrakte uparili pod znižanim tlakom ter ostanek frakcionirali s kromatografijo (silicijev dioksid, 2 % metanola v diklorometanu), da smo dobili ekso-3-ciano-9-metil-9-azabicyklo[3.3.1]nonan (1,1 g).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,45-1,58 (2H, m), 1,60-1,65 (2H, m); 1,80-1,90 (2H, m); 2,00-2,15 (2H, m); 2,20-2,35 (2H, m); 2,50 (3H, s); 2,88 (2H, m); 3,25-3,40 (1H, m) ppm.

Reference

1. A.T.Bottini in J. Gal J. Org. Chem. **36** 1718 (1971)
2. J.R. Wiseman, H. O. Krabbenhoft, R. E. Lee J. Org. Chem. **42** 629 (1977).

Stopnja 2

ekso-3-Ciano-9-metil-9-azabicyklo[3.3.1]nonan (0,9 g) in 3,5-dikloropiridin (0,89 g) v suhem tetrahidrofuranu (10 ml) smo pod dušikom mešali pri sobni temperaturi in po kapljicah obdelali z litijevim bis(trimetilsilil)amidom (7 ml raztopine v tetrahidrofuranu, 1 M). Reakcijo smo vzdrževali pri sobni temperaturi 18 ur in topilo uparili pod znižanim tlakom. Ostanek smo raztopili v etil acetatu (50 ml), ekstrahirali s klorovodikovo kislino (2x50 ml, 2 M), ločili združene vodne frakcije, naalkalili s kalijevim karbonatom, čemur je sledila ekstrakcija z etil acetatom (2x50 ml). Organske frakcije smo posušili (magnezijev sulfat), uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili rjavo olje, katero smo

frakcionirali z uporabo debeloplastne kromatografije (silicijev dioksid, 10 % metanola v diklorometanu), da smo dobili želen produkt (0,36 g) kot voskasto trdno snov, tal. 110-114 °C.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,15-1,25 (2H, m); 1,90-2,30 (9H, m); 2,90 (2H, m); 3,00 (2H, m); 7,75 (1H, m); 8,45 (1H, d); 8,60 (1H, d) ppm.

PRIMER 2

Ta primer ponazarja pripravo 9-(3-klorobenzil)-ekso-3-ciano-9-azabiklo[3.3.1]nonana.

Stopnja 1

2-Etoksi-3,4-dihidropiran (38,4 g) v vodi (120 ml) smo mešali pri sobni temperaturi in 1 uro obdelovali s koncentrirano klorovodikovo kislino (13,2 ml), da smo dobili brezbarvno raztopino glutaraldehida. 3-Klorobezilamin (42,5 g) smo obdelali s koncentrirano klorovodikovo kislino (30 ml) in vodo (200 ml), da smo dobili suspenzijo klorovodikove soli, katero smo gornjemu dodali pri sobni temperaturi. K zmesi smo dodali aceton 1,3-dikarboksilno kislino (49,8 g) v vodi (400 ml), čemur je sledila puferska raztopina, pripravljena iz dinatrijevega hidrogenfosfata (23,3 g) in natrijevega hidroksida (4,5 g) v vodi (120 ml). Da bi raztopili nastalo gumo, smo dodali tetrahidrofuran (200 ml) in zmes mešali 18 ur, nakar se je plin nehal razvijati. Reakcijsko zmes smo obdelali z nasičenim vodnim natrijevim karbonatom, da smo dobili raztopino s pH 10, katero smo ekstrahirali z dietiletrom (2x500 ml). Ekstrakte smo združili, sprali z vodo, posušili (magnezijev sulfat) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili gumo, katero smo frakcionirali z eluacijo skozi kolono silicijevega dioksida ob uporabi heksana/etil acetata [od 5 vol. % do 30 vol. % etilacetata], da smo dobili 9-(3-klorobenzil)-9-azabiklo[3.3.1]non-3-on, 35 g, tal. 74-5 °C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,55 (4H, m); 1,95 (2H, m); 2,28 (2H, d); 2,75 (2H, dd); 3,30 (2H, m); 3,90 (2H, s); 7,25 (3H, m); 7,43 (1H, m) ppm.

Stopnja 2

Kalijev terc.-butoksid (6,4 g) smo ob mešanju raztopili v suhem 1,2-dimetoksietanu (60 ml) in pod atmosfero dušika ohladili na 0 °C. Počasi smo pri 0 °C dodali 4-tolilsulfonil metil izocianid (8,0 g) v suhem 1,2-dimetoksietanu (80 ml) ter mešali 1 uro. V obdobju 2 ur smo počasi dodali material iz stopnje 1 (5,0 g) v suhem 1,2-dimetoksietanu (40 ml), pustili, da se je reakcija postopoma segrela do sobne temperature in mešali dodatnih 18 ur. Nadalje smo k reakcijski zmesi, katero smo mešali še nadaljnje 4 ure, dodali 4-tolilsulfonil metil izocianid (2,0 g). Dodali smo vodo (100 ml), topilo uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili rjavo olje, katero smo porazdelili med vodo (200 ml) in etil acetat (200 ml), fazi ločili in vodno frakcijo ponovno ekstrahirali z etil acetatom (3x200 ml). Združene organske faze smo sprali z nasičeno vodno raztopino natrijevega klorida (100 ml), posušili (magnezijev sulfat) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili temno rjavo olje, katerega smo frakcionirali z eluacijo skozi kolono silicijevega dioksida z 20 % etil acetata/heksanom, da smo dobili želen produkt kot brezbarvno olje, 1,7 g.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,50 (2H, m); 1,70 (2H, m); 1,90 (2H, m); 2,00 (2H, m); 2,20 (2H, m); 2,85 (2H, širok m); 3,35 (1H, m); 3,80 (2H, s); 7,20 (3H, m); 7,40 (1H, s) ppm.

Z uporabo postopka, podobnega primeru 2, stopnji 1, smo pripravili naslednje ketone:

9-(2-metilpropil)-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-on:

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,90 (6H, d); 1,50 (4H, m); 1,70 (1H, m); 1,90 (2H, m); 2,20 (2H, d); 2,40 (2H, d); 2,65 (2H, dd); 3,30 (2H, m) ppm.

9-alil-9-azabiklo[3.3.1]non-3-on:

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,50 (4H, m); 1,90 (2H, m); 2,20 (2H, d); 2,70 (2H, dd); 3,35 (4H, dd); 5,15 (1H, dd); 5,25 (1H, dt); 5,90 (1H, m) ppm.

9-(2,2,2-trifluoroetil)-9-azabiklo[3.3.1]non-3-on:

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,60 (4H, m); 1,90 (2H, m); 2,30 (2H, dd); 2,70 (2H, dd); 3,20 (2H, q); 3,40 (2H, m) ppm.

Iz ustreznih ketonov smo z uporabo postopka, podobnega primeru 2, stopnji 2, pripravili naslednje nitrile:

ekso-9-benzil-3-ciano-9-azabiklo[3.3.1]nonan:

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,42-1,55 (2H, m); 1,68-1,80 (2H, m); 1,85-1,94 (2H, m); 2,00-2,15 (2H, m); 2,18-2,30 (2H, m); 2,85-2,92 (2H, m); 3,30-3,45 (1H, m); 3,85 (2H, s); 7,20-7,40 (5H, m) ppm, dobljen iz 9-benzil-9-azabiklo[3.3.1]non-3-ona².

9-alil-ekso-3-ciano-9-azabiklo[3.3.1]nonan:

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,50 (2H, m); 1,70 (2H, m); 1,85 (2H, m); 2,00 (2H, m); 2,20 (2H, m); 2,90 (2H, m); 3,30 (2H, dd); 3,35 (1H, m); 5,10 (1H, dd); 5,20 (1H, dt); 5,80 (1H, m) ppm.

ekso-3-ciano-9-(2-metilpropil)-9-azabiklo[3.3.1]nonan:

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,9 (6H, d); 1,45 (2H, m); 1,60 (1H, m); 1,70 (2H, m); 1,85 (2H, m); 2,00 (2H, m); 2,20 (2H, m); 2,35 (2H, d); 2,80 (2H, m); 3,30 (1H, m) ppm.

ekso-3-ciano-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9-azabiklo[3.3.1]nonan:

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,50 (2H, m); 1,70 (2H, m); 1,90 (4H, dd); 2,20 (2H, m); 2,90 (2H, širok q); 3,10 (2H, q); 3,35 (1H, m) ppm.

Z uporabo postopka, podobnega primeru 1, stopnje 2, smo iz ustreznih nitrilov pripravili naslednje:

9-benzil-ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-endo-3-ciano-9-azabiklo[3.3.1]nonan

(spojina št. 27, tabela I) (brezbarvno olje):

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,15 (2H, m); 1,95-2,30 (6H, m); 2,85-3,10 (4H, m); 3,60 (2H, s); 6,60 (2H, m); 7,15 (3H, m); 7,68 (1H, m); 8,55 (1H, d); 8,64 (1H, d) ppm.

9-alil-ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-endo-3-ciano-9-azabicyklo[3.3.1]nonan (spojina št. 6, tabela I).

9-(3-klorobenzil)-ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-endo-3-ciano-9-azabicyklo[3.3.1]-nonan (spojina št. 7, tabela I).

ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-endo-3-ciano-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9-azabicyklo[3.3.1]nonan, (spojina št. 28, tabela I):

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,30 (2H, dd); 1,60-1,90 (6H, m); 2,30 (2H, dd); 3,00 (2H, q); 3,15 (2H, širok m); 7,50 (1H, t); 8,50 (1H, d); 8,65 (1H, d) ppm.

ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-endo-3-ciano-9-(2-metilpropil)-9-azabicyklo[3.3.1]nonan (spojina št. 5, tabela I);

ekso-3-(6-kloropirazin-2-il)-endo-3-ciano-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9-azabicyklo[3.3.1]nonan, (spojina št. 29, tabela I):

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,25 (2H, m); 1,70 (3H, m); 2,10 (1H, m); 2,20 (2H, m); 3,10 (2H, širok multiplet); 3,45 (2H, m); 3,85 (2H, q); 8,45 (1H, s); 8,75 (1H, s) ppm.

PRIMER 3

Ta primer ponazarja pripravo ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-endo-3-ciano-9-karboniloksivinil-9-azabicyklo[3.3.1]nonana (spojina št. 30, tabela I).

ekso-3-(5-Kloropirid-3-il)-endo-3-ciano-9-metil-9-azabicyklo[3.3.1]nonan (1,0 g) smo ob mešanju pod atmosfero dušika pri 0 °C raztopili v suhem 1,2-dikloroetanu (15 ml) in obdelali z raztopino vinil kloroformiata (0,45 g) v suhem 1,2-dikloroetanu (5 ml). Pustili smo, da se je reakcijska zmes segrela do sobne temperature, jo mešali 1 uro, dodali 4-N,N-dimetilaminopiridin (0,005 g), mešali nadaljnji 2 uri in segrevali do refluxa 18 ur. Zmes smo ohladili do sobne temperature, jo porazdelili med dietileter (200 ml) in klorovodikovo kislino

(2 M), organsko fazo ločili in sprali z vodo, posušili (magnezijev sulfat) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili želen produkt kot svetlo rjavo gumo, 0,36 g.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,30 (2H, m); 1,70 (2H, m); 2,15 (2H, m); 2,30 (2H, m); 2,95 (2H, m); 4,55 (2H, m); 4,42 (1H, dd); 4,68 (1H, dd); 6,85 (1H, dd); 7,70 (1H, dd); 8,50 (1H, d); 8,60 (1H, d) ppm.

PRIMER 4

Ta primer ponazarja pripravo ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-endo-3-ciano-9-azabicyclo[3.3.1]nonana (spojina št. 31, tabela I).

Produkt iz primera 3 (0,24 g) smo ob mešanju raztopili v metanolu (1 ml), ki je vseboval klorovodikovo kislino (5 ml, 2M) in segrevali na 90-100 °C 2,5 uri. Reakcijo smo ohladili na sobno temperaturo, jo naalkalili z nasičeno vodno raztopino natrijevega karbonata in ekstrahirali z etil acetatom (2x100 ml). Združeno organsko fazo smo posušili (magnezijev sulfat) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili gumo, katero smo frakcionirali s preparativno debeloplastno kromatografijo (silicijev dioksid, 10 % metanola v diklorometanu), da smo dobili želen produkt kot svetlo rjavo gumo, 0,052 g. Molekulski ion 261.

PRIMER 5

Ta primer ponazarja pripravo ekso-7-(5-kloropirid-3-il)-endo-7-ciano-9-aza-9-metil-3-oksabicyclo[3.3.1]nonana (spojina št. 4, tabela I).

Stopnja 1

Hidroksiacetaldehid dietilacetal (3,75 g) smo pod atmosfero dušika dodali k natrijevemu hidridu (0,8 g, 80 % v mineralnem olju) v tetrahidrofuranu (100 ml). Zmes smo mešali in dodali smo bromoacetaldehid dietil acetal (5,0 g) in kalijev

jodid (0,1 g). Zmes smo segrevali do refluxa 16 ur, dodali vodo ter uparili pod znižanim tlakom. Ostanek smo raztopili v dietiletru, organsko fazo sprali z vodo, jo posušili (MgSO_4) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili bis(2,2-dietoksietil)eter, 3,43 g, kot rumeno olje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,20 (12H, t); 3,60 (8H, d); 3,70 (4H, q); 4,60 (2H, t) ppm.

Stopnja 2

Bis(2,2-dietoksietil)eter (3,4 g) smo ob mešanju 45 minut segrevali do refluxa z ledocetno kislino (0,9 ml) in vodo (3,5 ml). Zmes smo ohladili, dodali k raztopini dinatrijevega ortofosfata (13,3 g) in citronske kisline (3,45 g) v vodi (80 ml) ter dodali aceton dikarboksilno kislino (4,9 g) in metilamin hidroklorid (2,03 g). Zmes smo naravnali na pH 5 z dodatkom 50 % raztopine natrijevega hidroksida in mešali pri sobni temperaturi 48 ur. Oranžnorjavo raztopino smo nakisali z dodatkom koncentrirane klorovodikove kisline in sprali z dietil etrom. Vodno plast smo ločili, naalkalili z vodnim natrijevim hidroksidom in ekstrahirali z diklorometanom (10x80 ml). Združeno organsko fazo smo posušili (MgSO_4) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili 9-aza-9-metil-3-oksabicyklo[3.3.1]non-7-on, 1,15 g kot oranžno trdno snov, tal. 64-67 °C.

Stopnja 3

Kalijev terc.-butoksid (5,44 g) smo pri 0 °C mešali pod atmosfero dušika v suhem 1,2-dimetoksietanu (30 ml) in po kapljicah dodali (4-tolilsulfonil)metilizocianid (6,37 g) v suhem 1,2-dimetoksietanu (80 ml), pri čemer smo vzdrževali temperaturo pod 5 °C. Reakcijsko zmes smo mešali 1 uro pri 0 °C, v obdobju 1,5 ure smo počasi dodali 9-aza-9-metil-3-oksabicyklo[3.3.1]non-7-on (2,50 g) v suhem 1,2-dimetoksietanu (40 ml), pustili, da se je zmes segrela do sobne temperature in jo mešali 18 ur. Reakcijsko zmes smo uparili pod znižanim tlakom, ostanek porazdelili med nasičeno vodno raztopino natrijevega klorida in etil acetat. Organsko fazo smo ločili, posušili

(magnezijev sulfat) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili rjavo olje, katero smo frakcionirali s kromatografijo (silicijev dioksid, 2 % metanola v diklorometanu), da smo dobili 9-aza-ekso-7-ciano-9-metil-3-oksabicyklo[3.3.1]nonan, 1,12 g, kot rjavo olje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 3,96 (2H, dt); 3,90 (1H, tt); 3,75 (2H, dd); 2,65 (2H, m); 2,55 (3H, s); 2,29 (2H, m); 1,90 (2H, m) ppm.

Stopnja 4

ekso-7-Ciano-9-aza-3-oksabicyklo[3.3.1]nonan (0,20 g) in 3,5-dikloropiridin (0,21g) smo ob mešanju pod atmosfero dušika pri sobni temperaturi raztopili v suhem tetrahidrofuranu (5 ml). Po kapljicah smo v obdobju 2 ur dodali litijev bis(trimetilsilil)amid (1,3 ml tetrahidrofuranske raztopine, 1 M) in reakcijsko zmes mešali 18 ur. Reakcijsko zmes smo pogasili z vodo (2 ml), uparili pod znižanim tlakom in rjav ostanek porazdelili med nasičeno vodno raztopino natrijevega klorida in etil acetat. Organsko fazo smo ločili, posušili (MgSO_4) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili rumeno olje, katero smo frakcionirali s kromatografijo (silicijev dioksid, 10 % etanola v etil acetatu), da smo dobili zahtevan produkt kot svetlo rumeno trdno snov (0,055 g).

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,80 (1H, d); 8,60 (1H, d); 8,00 (1H, dd); 4,10 (2H, dt); 3,90 (2H, d); 2,80 (2H, m); 2,55 (3H, s); 2,50 (2H, dd); 2,30 (2H, d) ppm.

ekso-7-(5-Bromopirid-3-il)-endo-7-ciano-9-aza-9-metil-3-oksabicyklo[3.3.1]-nonan smo pripravili po podobnem postopku s 3,5-dibromopiridinom (spojina št. 9, tabela I):

^1H NMR (CDCl_3): δ 8,85 (1H, širok d); 8,65 (1H, širok d); 8,10 (1H, t); 4,10 (2H, dt); 3,90 (2H, d); 2,80 (2H, m); 2,55 (3H, s); 2,50 (2H, dd); 2,30 (2H, d) ppm.

PRIMER 6

Ta primer ponazarja pripravo ekso-3-(5-bromopirid-3-il)-endo-3-ciano-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-6-ena (spojina št. 1, tabela II).

Stopnja 1

Imidazol (4,39 g) smo pri sobni temperaturi dodali k mešani raztopini terc.-butildimetilsilil klorida (4,87 g) v suhem N,N-dimetilformamidu (25 ml). Dodali smo ekso-6-hidroksi-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-on (Ref. 3; 5,0 g) v suhem N,N-dimetilformamidu (25 ml), zmes mešali 1 uro in jo shranili za 18 ur. Reakcijo smo vlili v vodo, ekstrahirali z dietiletrom (3-krat), združene organske faze sprali z nasičeno vodno raztopino natrijevega klorida, posušili (magnezijev sulfat) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili ekso-6-terc.-butildimetilsililoksi-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-on, kot svetlo rumeno olje, 8,7 g.

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,05 (6H, s); 0,90 (9H, s); 2,00-2,30 (4H, m); 2,60-2,70 (2H, m); 2,68 (3H, s); 3,35 (1H, m); 3,60 (1H, m); 4,10 (1H, m) ppm.

Ref 3: P. Nedenskov, N. Clauson-Kaas, Acta. Chem. Scand. 8, 1295, (1954).

Stopnja 2

Kalijev terc.-butoksid (10,84 g) smo pri 0 °C mešali pod atmosfero dušika v suhem 1,2-dimetoksietanu (25 ml) in po kapljicah dodali raztopino 4-tolil-sulfonilmetilizocianida (12,58 g) v suhem 1,2-dimetoksietanu (25 ml), pri čemer smo vzdrževali reakcijsko temperaturo pod 10 °C. Po končanem dodajanju smo zmes mešali pri 0 °C 45 minut in po kapljicah dodali raztopino ekso-6-terc.-butildimetilsililoksi-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-ona (8,58 g) v suhem 1,2-dimetoksietanu (40 ml). Reakcijo smo mešali pri 0 °C nadaljnjo 1 uro, jo pustili, da se je segrela do sobne temperature in mešali še 18 ur. Reakcijo smo nevtralizirali s klorovodikovo kislino (2 M) in zmes uparili pod znižanim tlakom,

da smo dobili rjavo trdno snov. Trdno snov smo ekstrahirali s heksanom (3-krat) in združene heksanske ekstrakte uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili ekso-6-terc.-butildimetilsililoksi-ekso-3-ciano-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan, (7,10 g), kot rumeno olje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,05 (6H, s); 0,80 (9H, s); 1,55-2,15 (6H, m); 2,35-2,50 (1H, m); 2,49 (3H, s); 2,95 (1H, m); 3,30 (1H, m); 4,10 (1H, m) ppm.

Stopnja 3

Produkt iz stopnje 2 (6,70 g) smo ob mešanju pri 0 °C pod atmosfero dušika raztopili v suhem tetrahidrofuranu (70 ml), ki je vseboval 3,5-dibromopiridin (5,75 g). Po kapljicah smo k raztopini dodali litijev bis(trimetilsilil)amid (24,3 ml tetrahidrofuranske raztopine, 1 M), pri čemer smo vzdrževali reakcijsko temperaturo pod 5 °C. Reakcijo smo mešali pri 0 °C 1 uro in pustili 2 dni, da se je segrela do sobne temperature. Reakcijsko zmes smo obdelali z nadaljnjim 3,5-dibromopiridinom (0,86 g), jo mešali 7 ur in shranili za 18 ur. Zmes smo vlili v vodo, jo ekstrahirali z etil acetatom (3-krat), združene organske faze posušili (magnezijev sulfat) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili rjavo olje. Olje smo frakcionirali s kromatografijo (silicijev dioksid, 5-10 vol.% metanola v diklorometanu), da smo dobili ekso-3-(5-bromopirid-3-il)-ekso-6-terc.-butildimetilsililoksi-endo-3-ciano-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan (spojina št. 1, tabela III), 6,19 g, kot brezbarvno trdno snov, tal. 86-7 °C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,15 (6H, s); 0,90 (9 H, s); 2,10-2,35 (5H, m); 2,60 (3H, s); 2,80 (1H, q); 3,20 (1H, m); 3,55 (1H, m); 5,00 (1H, m); 7,99 (1H, t); 8,60 (1H, d); 8,72 (1H, d) ppm.

Po podobnem postopku smo iz 3,5-dikloropiridina pripravili ekso-6-terc.-butildimetilsililoksi-ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-3-endo-ciano-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan (spojina št. 2, tabela III), brezbarvna trdna snov, tal. 82,5-83,5 °C;

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,12 (6H, s); 0,90 (9H, s); 2,10-2,40 (5H, m); 2,60 (3H, s); 2,80 (1H, q); 3,20 (1H, m); 3,55 (1H, m); 5,00 (1H, m); 7,85 (1H, t); 8,52 (1H, d); 8,70 (1H, d) ppm.

Po podobnem postopku smo iz 2,6-dikloropirazina pripravili ekso-6-terc.-butildimetilsililoksi-ekso-3-(6-kloropirazin-2-il)-endo-3-ciano-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan (spojina št. 3 tabela III); svetlo rumena trdna snov.

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,15 (6H, s); 0,90 (9H, s); 2,00-2,30 (3H, m); 2,50 (2H, d); 2,60 (3H, s); 2,80 (1H, dd); 3,22 (1H, m); 3,55 (1H, m); 5,00 (1H, m); 8,58 (1H, s); 8,80 (1H, s) ppm.

Stopnja 4

ekso-3-(5-Bromopirid-3-il)-ekso-6-terc.-butildimetilsililoksi-endo-3-ciano-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan (1,0 g) v tetrahidrofuranu (2 ml) smo ob mešanju obdelovali z vodno klorovodikovo kislino (5 ml, 4 M) pri sobni temperaturi 20 ur. Zmes smo nevtralizirali z vodno raztopino natrijevega karbonata in uparili pod znižanim tlakom. Preostalo trdno snov smo ekstrahirali s propan-2-olom, netopne snovi smo odfiltrirali od raztopine in filtrat uparili pod znižanim tlakom. Ostanek smo sprali s heksanom in filtrirali, da smo dobili ekso-3-(5-bromopirid-3-il)-endo-3-ciano-ekso-6-hidroksi-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan (spojina št. 4, tabela III), 0,45 g kot brezbarvno trdno snov, tal. 191,5-193,5 °C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,00-2,35 (5H, m); 2,60 (3H, s); 2,90 (1H, q); 3,30 (1H, s); 3,55 (1H, m); 5,00 (1H, m); 8,00 (1H, t); 8,65 (1H, d); 8,75 (1H, d) ppm.

Po podobnem postopku smo pripravili ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-endo-3-ciano-ekso-6-hidroksi-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan (spojina št. 5, tabela III), brezbarvna trdna snov, tal. 172-5 °C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,00-2,40 (5H, m); 2,60 (3H, s); 2,90 (1H, q); 3,30 (1H, širok s); 3,55 (1H, m); 5,00 (1H, m); 7,85 (1H, t); 8,55 (1H, d); 8,70 (1H, d) ppm. Molekulski ion (MH^+) 278.

Z uporabo podobnega postopka smo pripravili ekso-3-(6-kloropirazin-2-il)-endo-3-ciano-ekso-6-hidroksi-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan (spojina št. 6, tabela III), brezbarvna trdna snov, tal. 179-180 °C.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,85 (1H, dd); 2,00 (1H, dd); 2,05-2,20 (1H, m); 2,20-2,30 (1H, m); 2,50-2,70 (2H, m); 2,60 (3H, s); 2,95 (1H, q); 3,30 (1H, m); 3,55 (1H, m); 4,90 (1H, m); 8,60 (1H, s); 8,85 (1H, s) ppm. Molekulski ion 278.

Stopnja 5

ekso-3-(5-bromopirid-3-il)-endo-3-ciano-ekso-6-hidroksi-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan (0,500 g) smo mešali v suhem diklorometanu (5 ml) in pri sobni temperaturi obdelali s 4-N,N-dimetilaminopiridinom (0,209 g) in 4-tolil klorotionoformiatom (0,29 ml). Reakcijo smo mešali 10 ur in shranili za 2 dni. Zmes smo razredčili s heksanom, jo filtrirali in filtrat uparili pod znižanim tlakom. Ostanek smo frakcionirali s kromatografijo (silicijev dioksid; diklorometan - 5 vol.% metanola v diklorometanu), da smo dobili ekso-3-(5-bromopirid-3-il)-endo-3-ciano-8-metil-ekso-6-(tiono-4-toliloksi)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan, 0,44 g, kot brezbarvno steklasto trdno snov.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,20-2,40 (3H, m); 2,39 (3H, s); 2,50-2,65 (2H, m); 2,55 (3H, s); 3,00 (1H, q); 3,60-3,70 (2H, m); 6,25 (1H, m); 7,00 (2H, d); 7,20 (2H, d); 8,00 (1H, t); 8,65 (1H, d); 8,75 (1H, d) ppm.

Iz ustreznega intermediata smo na podoben način pripravili ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-endo-3-ciano-8-metil-ekso-6-(tiono-4-toliloksi)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan, brezbarvna trdna snov.

Iz ustreznega intermediata smo na podoben način pripravili ekso-3-(6-kloropirazin-2-il)-endo-3-ciano-8-metil-ekso-6-(tiono-4-toliloksi)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan, brezbarvna trdna snov.

Stopnja 6

Produkt iz stopnje 5 (0,43 g) smo raztopili v suhem ksileni (10 ml) in segrevali do refluxa 18 ur pod atmosfero dušika. Ksilen smo uparili pod znižanim tlakom in preostalo gmo raztopili v dietil etru ter sprali z vodno raztopino natrijevega karbonata. Vodno fazo smo ponovno ekstrahirali z dietil etrom (4-krat) in združeno organsko fazo posušili (magnezijev sulfat) ter uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili oranžno gmo, katero smo frakcionirali s kromatografijo (silicijev dioksid, 15 % metanola v diklorometanu), da smo dobili rumeno gmo. Rumeno gmo smo raztopili v vodni klorovodikovi kislini (2M), ekstrahirali z etil acetatom (3-krat), kislno fazo ločili in naalkalili z vodno raztopino natrijevega karbonata. Vodno alkalno fazo smo ekstrahirali z etil acetatom (5-krat) ekstrakte združili, posušili (magnezijev sulfat) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili ekso-3-(5-bromopirid-3-il)-endo-3-ciano-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-6-en, 0,15 g, kot brezbarvno trdno snov, tal. 106-8 °C.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2,20-2,35 (7H, m); 3,65 (2H, m); 6,25 (2H, s); 8,02 (1H, t); 8,61 (1H, d); 8,75 (1H, d) ppm.

Z uporabo podobnega postopka smo pripravili naslednje spojine:

ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-endo-3-ciano-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-6-en

(spojina št. 2, tabela II), brezbarvna trdna snov; tal. 107,0-108,5 °C;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2,20-2,40 (4H, m); 2,30 (3H, s); 3,65 (2H, m); 6,25 (2H, s); 7,90 (1H, t); 8,50 (1H, d); 8,70 (1H, d) ppm.

ekso-3-(6-kloropirazin-2-il)-endo-3-ciano-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-6-en

(spojina št. 3, tabela II), brezbarvna trdna snov, tal. 107,0-109 °C;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2,15 (2H, dd); 2,30 (3H, s); 2,55 (2H, dd); 3,70 (2H, m); 6,30 (2H, s); 8,55 (1H, s); 8,80 (1H, s) ppm.

PRIMER 7

Ta primer ponazarja pripravo endo-3-ciano-8-metil-ekso-3-(pirid-3-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-6-ena (spojina št. 4, tabela II).

Stopnja 1

ekso-6-Hidroksi-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-on (1,0 g) smo pod atmosfero dušika ob mešanju raztopili v suhem 1,2-dimetoksietanu (25 ml), obdelali s 4-tolilsulfonilmetilizocianidom (1,64 g) in dodali etanol (0,62 ml). Zmes smo ohladili na 0 °C in po delih dodali kalijev terc.-butoksid (2,46 g), pri čemer smo reakcijsko temperaturo vzdrževali pod 10 °C. Reakcijo smo mešali pri 0-5 °C 2 uri, filtrirali in netopni material sprali z 1,2-dimetoksietanom. Združen filtrat smo uparili pod znižanim tlakom in ostanek frakcionirali s kromatografijo (silicijev dioksid, 10 vol.% metanola v diklorometanu), da smo dobili ekso-3-ciano-ekso-6-hidroksi-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan, 0,265 g, kot brezbarvno trdno snov, tal. 120,0-121,5 °C.

Stopnja 2

Produkt iz stopnje 1 (0,065 g) v suhem tetrahidrofuranu (2,0 ml) smo ob mešanju pod atmosfero dušika pri -78 °C obdelali z litijevim diizopropilamidom [pripravljenem iz n-butil litija (0,34 ml, heksanska raztopina, 2,5 M) in diizopropilamina (0,087 g)] v suhem tetrahidrofuranu (2,0 ml). Zmes smo mešali pri -28 °C 30 minut, jo ponovno ohladili na -78 °C, po kapljicah dodali raztopino 3-fluoropiridina (0,038 g) v suhem tetrahidrofuranu (1,0 ml) in reakcijo pustili, da se je v obdobju 18 ur segrela do sobne temperature. Reakcijsko zmes smo obdelali z vodo, jo ekstrahirali z diklorometanom (3-krat), ekstrakte združili, sprali z nasičeno raztopino natrijevega klorida, posušili (magnezijev sulfat) in uparili pod znižanim tlakom. Ostanek smo frakcionirali s kromatografijo (silicijev dioksid, 20 vol.% metanola v diklorometanu), da smo dobili endo-3-ciano-ekso-6-hidroksi-8-metil-ekso-3-(pirid-3-il)-8-

azabicyklo[3.2.1]oktan (spojina št. 7, tabela III) kot brezbarvno trdno snov, 0,047 g, tal. 123-125 °C.

Stopnja 3

Dietilamino žveplov trifluorid (0,022 g) smo ob mešanju raztopili v suhem diklorometanu (0,5 ml) pri 0 °C in po kapljicah dodali endo-3-ciano-ekso-6-hidroksi-8-metil-ekso-3-(pirid-3-il)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan (0,030 g) v suhem diklorometanu (0,5 ml). Zmes smo mešali 10 minut pri 0 °C, pustili, da se je segrela do sobne temperature, jo ponovno ohladili do 0 °C, dodali nadaljnji dietilamino žveplov trifluorid (0,010 ml) in reakcijo pustili 18 ur, da se je segrela do sobne temperature. Reakcijsko zmes smo obdelali z vodo, jo ekstrahirali z diklorometanom (3-krat), združeno organsko fazo sprali z nasičeno raztopino natrijevega klorida, posušili (magnezijev sulfat) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili olje. Olje smo frakcionirali s kromatografijo (silicijev dioksid, 10 vol.% metanola v diklorometanu), da smo dobili endo-3-ciano-8-metil-ekso-3-(pirid-3-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-6-en, 0,006 g, kot brezbarvno trdno snov, tal. 64-65 °C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,20-2,40 (4H, m); 2,30 (3H, s); 3,65 (2H, m); 6,25 (2H, s); 7,30 (1H, dd); 7,90 (1H, dt); 8,55 (1H, dd); 8,82 (1H, d) ppm.

PRIMER 8

Ta primer ponazarja pripravo ekso-3-(5-bromopirid-3-il)-endo-3-ciano-ekso-6-fluoro-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktana (spojina št. 8, tabela III).

ekso-3-(5-Bromopirid-3-il)-endo-3-ciano-ekso-6-hidroksi-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan (0,50 g) v brezvodnem vodikovem fluoridu (5 g) smo ob mešanju ohladili do -70 °C in dodali žveplov tetrafluorid (2 g). Reakcijsko zmes smo mešali pri -70 °C 3 ure, jo segreli do sobne temperature, da smo omogočili odvod hlapnih snovi in preostalo svetlo rumeno raztopino vlili na led (100 g).

Vodno zmes smo naalkalili z vodnim natrijevim hidroksidom (2M), ekstrahirali v diklorometan (2x30 ml) in združeno organsko fazo ponovno ekstrahirali s klorovodikovo kislino (2x10 ml; 2M). Združeno vodno kislno fazo smo uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili svetlo rumeno trdno snov, 0,52 g. Trdno snov smo obdelali z nasičeno vodno raztopino natrijevega karbonata in ekstrahirali z etil acetatom (3-krat). Združene ekstrakte smo posušili (magnezijev sulfat) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili gumo, 0,32 g, katero smo frakcionirali s kromatografijo (silicijev dioksid; 10 % metanola v diklorometanu), da smo dobili zelen produkt kot brezbarvno trdno snov, 0,11 g, tal. 112-113 °C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,15-2,35 (4H, m); 2,40-2,65 (1H, m); 2,55 (3H, t); 2,85-3,00 (1H, m); 3,50-3,70 (2H, m); 5,20 in 5,90 (1H, dva m); 7,99 (1H, t); 8,65 (1H, d); 8,75 (1H, d) ppm.

PRIMER 9

Ta primer ponazarja pripravo ekso-3-(5-bromopirid-3-il)-endo-3-ciano-8-metil-8-azabiklo[3.2.1]oktan-6-ona (spojina št. 9, tabela III).

K mešani raztopini dimetil sulfoksida (0,33 ml, suh) v suhem diklorometanu (2 ml) smo pod atmosfero dušika pri -78 °C po kapljicah dodali oksalilklorid (0,23 ml), pri čemer smo reakcijsko temperaturo vzdrževali pod -60 °C. Zmes smo mešali 0,25 ure in po kapljicah dodali raztopino ekso-3-(5-bromopirid-3-il)-endo-3-ciano-ekso-6-hidroksi-8-metil-8-azabiklo[3.2.1]oktana (0,50 g) v suhem diklorometanu (8 ml) pri -60 °C ter mešali 2 uri. Nato smo po kapljicah dodali trietilamin (0,87 ml, suh), reakcijo mešali 0,25 ure pri -60 °C in pustili, da se je v obdobju 2 dni počasi segrela do sobne temperature. Zmes smo vlili v vodo, ekstrahirali z diklorometanom (3-krat), združeno organsko fazo posušili (magnezijev sulfat) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili oranžno gumo (0,40 g). Gumo smo frakcionirali s kromatografijo (silicijev dioksid; 10 % metanola v diklorometanu), da smo dobili zahtevan produkt kot sivo belo trdno snov, 0,23 g, tal. 147-149 °C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,35-2,65 (7H, m); 2,70-2,95 (2H, m); 3,15 (1H, m); 3,75 (1H, m); 8,00 (1H, t); 8,68 (1H, d); 8,75 (1H, d) ppm.

PRIMER 10

Ta primer ponazarja pripravo ekso-3-(5-bromopirid-3-il)-endo-3-ciano-6,6-difluoro-8-metil-8-azabiklo[3.2.1]oktana (spojina št. 10, tabela III).

ekso-3-(5-Bromopirid-3-il)-endo-3-ciano-8-metil-8-azabiklo[3.2.1]oktan-6-on (0,50 g) smo pri sobni temperaturi pod atmosfero dušika ob mešanju raztopili v dietilamino žveplovem trifluoridu (5,0 ml). Raztopino smo 6 ur segrevali na 30 °C in shranili pri sobni temperaturi za 18 ur. Reakcijsko zmes smo po kapljicah dodali k ledu, jo nevtralizirali z vodno raztopino natrijevega karbonata, ekstrahirali z etil acetatom (3-krat), posušili (magnezijev sulfat) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili zahtevan produkt kot sivo belo trdno snov, 0,33 g. Trdno snov smo nadalje frakcionirali s kromatografijo (silicijev dioksid; 5 % metanola v diklorometanu), da smo dobili zahtevan produkt kot brezbarvno trdno snov, 0,268 g.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,20-2,35 (2H, m); 2,40-2,60 (5H, m); 2,70-3,00 (2H, m); 3,30 (1H, m); 3,60 (1H, m); 8,05 (1H, t); 8,65 (1H, d); 8,80 (1H, d) ppm.

PRIMER 11

Ta primer ponazarja pripravo ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-endo-3-ciano-8-benzil-8-azabiklo[3.2.1]okt-6-ena (spojina št. 5, tabela II).

Stopnja 1

2,5-Dimetoksi-2,5-dihidrofuran (97,5 g) smo pod atmosfero dušika raztopili v vodi (650 ml) in obdelalil z vodno klorovodikovo kislino (3,75 ml, 2M). Zmes smo ob mešanju segreli na 96 °C in iz reakcijske posode destilirali vodni metanol

(okoli 100 ml) dokler ni reakcijska raztopina dosegla 98-99 °C. Reakcijo smo ohladili do sobne temperature, naenkrat dodali aceton dikarboksilno kislino (146 g), čemur je sledila raztopina natrijevega hidrogen fosfata (53,25 g) in natrijev hidroksid (15,0 g) v vodi (500 ml). Dodali smo 1,4-dioksan (100 ml) in v obdobju 10 minut nato po kapljicah še raztopino benzil amin hidroklorida (71,75 g) v vodi (330 ml). Zmes smo hitro mešali nadaljnje 4 ure, jo nakisali z vodno klorovodikovo kislino (2M), dodali diklorometan (500 ml) in reakcijsko zmes mešali še 10 minut. Vodno fazo smo oddenkatirali od preostale rjave gume, filtrirali skozi plast kremenice in filtrat ekstrahirali z diklorometanom (3x500 ml). Vodno fazo smo zbrali, jo naalkalili s kalijevim karbonatom in ekstrahirali z etil acetatom (3x1000 ml). Organske frakcije smo združili, posušili (magnezijev sulfat) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili rjavo olje (55 g), ki je vsebovalo zmes ekso- in endo-6-hidroksi-8-benzil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-ona (razmerje 7:1).

Stopnja 2

terc.-Butildimetilsilil klorid (26,5 g) smo pod atmosfero dušika ob mešanju raztopili v N,N-dimetilformamidu (400 ml, suh) in po delih dodali imidazol (25,0 g). Zmes smo mešali 10 minut in po delih dodali raztopino produkta iz stopnje 1 (55 g) v N,N-dimetilformamidu (250 ml, suh). Temnorjavo reakcijsko zmes smo mešali pri sobni temperaturi 3 ure, jo shranili za 18 ur in vlili v vodo (2500 ml). Produkt smo ekstrahirali v heksan (3x800 ml), združene organske faze sprali z vodo (2x1000 ml) in posušili (natrijev sulfat). Topilo smo uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili rjavo olje, 44,5 g, ki je vsebovalo zmes ekso- in endo-6-terc.-butildimetilsililoksi-8-benzil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-ona (razmerje 7:1).

Stopnja 3

Material iz stopnje 2 (44 g) v 1,2-dimetoksietanu (160 ml, suh), ki je vseboval 4-tolilsulfonilmetilizocianid (41 g) smo pri 40 °C pod atmosfero dušika po

kapljicah v obdobju 1,5 ure dodali k zmesi kalijevega terc.-butoksida (19,0 g) in natrijevega etoksida (14,5 g) v 1,2-dimetoksietanu (140 ml, suh). Zmes smo mešali 1 uro pri 40 °C in pustili, da se je ohladila do sobne temperature ter mešali še nadaljnjih 18 ur. Zmes smo vlili v vodo (1500 ml), ekstrahirali s heksanom (2x750 ml) in združene organske faze sprali z vodo (400 ml) ter posušili, (natrijev sulfat). Topilo smo uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili rjavo gumo (39,7 g), ki je vsebovala zmes ekso- in endo-6-terc.-butildimetilsililoksi-8-benzil-ekso-3-ciano-8-azabicyklo[3.2.1]oktana (razmerje 7:1).

Stopnja 4

Produkt iz stopnje 3 (15,0 g) smo pri 0 °C pod atmosfero dušika ob mešanju raztopili v suhem tetrahidrofuranu (100 ml), ki je vseboval 3,5-dikloropiridin (4,30 g). K raztopini smo v obdobju 1 ure po kapljicah dodali litijev bis-(trimetilsilil) amid (38,0 ml tetrahidrofuranske raztopine, 1M), pri čemer smo reakcijsko temperaturo vzdrževali pod 5 °C. Reakcijo smo pustili, da se je segrela do sobne temperature in jo mešali še 18 ur. Reakcijsko zmes smo obdelali z nadaljnjim litijevim bis-(trimetilsilil) amidom (7,0 ml tetrahidrofuranske raztopine, 1M), katerega smo pri sobni temperaturi po kapljicah dodali v obdobju 2 ur, mešali še 6 ur in shranili za 18 ur. Zmes smo vlili v vodo (500 ml), ekstrahirali s heksanom (2x400 ml), združene organske faze sprali z vodo, posušili (natrijev sulfat) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili rjavo olje, 18,5 g. Olje smo frakcionirali s kromatografijo (silicijev dioksid, heksan/etil acetat 10:1 volumsko), da smo dobili 8-benzil-ekso-6-terc.-butildimetilsililoksi-ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-endo-3-ciano-8-azabicyklo[3.2.1]oktan (spojino št. 11, tabela III), rumeno olje, 7,8 g.

¹H NMR (CDCl₃): δ 0,15 (6H, dva s); 0,90 (9H, s); 2,19-2,40 (5H, m); 2,80-2,90 (1H, q); 3,30 (1H, m); 3,60 (1H, m); 3,90-4,10 (2H, q); 5,05 (1H, dd); 7,20-7,45 (5H, m); 7,80 (1H, t); 8,55 (1H, d); 8,70 (1H, d) ppm.

Stopnja 5

Produkt iz stopnje 4 (4,92 g) smo ob mešanju raztopili v tetrahidrofuranu (20 ml), dodali vodno klorovodikovo kislino (30 ml, 4M) in zmes mešali pri sobni temperaturi 18 ur ter shranili za 3 dni. Zmes smo razredčili z vodo, ekstrahirali z etil acetatom (3-krat) in kislinsko vodno fazo ločili ter naalkalili z natrijevim karbonatom. Vodno bazično fazo smo ekstrahirali z diklorometanom (3-krat), posušili (magnezijev sulfat) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-endo-3-ciano-ekso-6-hidroksi-8-benzil-8-azabicyklo[3.2.1]-oktan (spojina št. 12, tabela III) kot sivo-belo trdno snov, 2,71 g, tal. 162,5-164,5 °C.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,00 (1H, d); 2,10-2,40 (4H, m); 2,95 (1H, q); 3,40 (1H, m); 3,60 (1H, m); 4,00 (2H, q); 5,05 (1H, m); 7,20-7,40 (5H, m); 7,85 (1H, t); 8,55 (1H, d); 8,70 (1H, d) ppm.

Stopnja 6

Produkt iz stopnje 5 (2,61 g) smo pri sobni temperaturi ob mešanju suspendirali v diklorometanu (30 ml), ki je vseboval 4-dimetilaminopiridin (0,99 g). Po kapljicah smo dodali 4-tolilklorotionoformiat (1,25 ml) in reakcijsko zmes mešali pri sobni temperaturi 18 ur. Zmes smo vlili v vodo, jo ekstrahirali z diklorometanom (3-krat), združeno organsko fazo posušili (magnezijev sulfat) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili rjavo olje, ki je vsebovalo ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-endo-3-ciano-ekso-6-(tiono-4-toliloksi)-8-benzil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan, katerega smo uporabili v stopnji 7 brez nadaljnega čiščenja.

Stopnja 7

Produkt iz stopnje 6 (4,5 g) smo raztopili v ksilenu (40 ml, suh) in pod atmosfero dušika ob mešanju segrevali na 160 °C 18 ur. Reakcijo smo ohladili na

sobno temperaturo, obdelali z vodno klorovodikovo kislino (2M), dokler ni bila močno kislja in ekstrahirali z etil acetatom (3-krat). Vodno kislno fazo smo ločili, jo naalkalili z natrijevim karbonatom, ekstrahirali z etil acetatom (3-krat) in organske faze združili ter posušili (magnezijev sulfat). Topilo smo uparili pod znižanim tlakom da smo dobili zahtevan produkt kot sivo belo trdno snov, 2,20 g. Del (0,2 g) smo frakcionirali z debeloplastno kromatografijo (silicijev dioksid; heksan/etil acetat 1:1 volumsko), da smo dobili analitsko čist vzorec želenega produkta, (0,15 g), brezbarvna trdna snov, tal. 130-1 °C.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2,20-2,40 (4H, m); 3,60 (2H, s); 3,75 (2H, m); 6,30 (2H, s); 7,20-7,40 (5H, m); 7,85 (1H, t); 8,55 (1H, d), 8,75 (1H, d) ppm.

PRIMER 12

Ta primer ponazarja pripravo ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-endo-3-ciano-8-azabicyklo[3.2.1]okt-6-ena (spojina št. 6, tabela II).

Produkt iz primera 11, stopnje 7, (2,0 g) smo raztopili v monofluorobenzenu (20 ml, suh), ki je vseboval dietil azodikarboksilat (1,5 ml) in zmes segrevali ob mešanju do refluxa 5 dni. Dodali smo nadaljnji dietil azodikarboksilat (1,5 ml), reakcijo segrevali dodatna 2 dni in shranili pri sobni temperaturi za 18 ur. Hlapne snovi smo uparili pod znižanim tlakom da smo dobili oranžno rjavo gumo, katero smo raztopili v etanolu (20 ml), ki je vseboval vodno klorovodikovo kislino (20 ml, 2M). Raztopino smo ob mešanju segrevali do refluxa 7 ur, pustili, da se je ohladila do sobne temperature in shranili za 18 ur. Reakcijsko zmes smo razredčili z vodo, jo ekstrahirali z etil acetatom (3-krat) in vodno kislno fazo ločili ter naalkalili z natrijevim karbonatom. Vodno bazično fazo smo ekstrahirali z etil acetatom (3-krat), posušili (magnezijev sulfat) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili oranžno olje. Olje smo frakcionirali z eluiranjem skozi kratko kolono kremenice s heksanom/etil acetatom (1:1, volumsko), da smo odstranili stranske produkte in z diklorometanom/metanolom (10:1 volumsko), da smo dobili želen produkt (0,7 g), brezbarvna trdna snov, tal. 94,5-95,5 °C. Vzorec smo nadalje

frakcionirali s preparativno debeloplastno kromatografijo (silicijev dioksid; 20 % metanol/diklorometan), da smo zagotovili analitsko čist vzorec, tal. 98-100 °C.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,15-2,40 (4H, m); 4,10 (2H, m); 6,50 (2H, m); 7,85 (1H, t); 8,55 (1H, d); 8,70 (1H, d) ppm.

PRIMER 13

Ta primer ponazarja pripravo ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-endo-3-ciano-8-(2,2-difluoroetil)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-6-ena (spojina št. 7, Tabela II).

Produkt iz primera 11, stopnje 7, (0,19 g) smo raztopili v N,N-dimetilformamid (0,4 ml, suh), ki je vseboval kalijev karbonat (0,16 g), kalijev jodid (0,026 g) in 1-bromo-2,2-difluoroetan (0,157 g). Zmes smo mešali in segrevali na 50 °C v zataljeni stekleni posodi 3 dni, jo ohladili na sobno temperaturo in vlili v vodo. Zmes smo ekstrahirali z dietiletom (4-krat), združene organske faze sprali z vodno raztopino natrijevega klorida, posušili (magnezijev sulfat) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili brezbarvno trdno snov. Trdno snov smo frakcionirali s preparativno debeloplastno kromatografijo (bazični aluminijev oksid; dietil eter), da smo dobili želen produkt kot brezbarvno trdno snov, 0,114 g, tal. 120,0-121,5 °C.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,20-2,40 (4H, m); 2,65-2,80 (2H, dt); 3,85 (2H, m); 5,70-6,10 (1H, tt); 6,30 (2H, s); 7,85 (1H, t); 8,55 (1H, d); 8,70 (1H, d) ppm.

PRIMER 14

Ta primer ponazarja pripravo ekso-3-(5-bromopirid-3-il)-endo-3-ciano-8-(viniloksikarbonil)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-6-ena (spojine št. 8, tabela II).

Vinil kloroformiat (0,1 ml, hranjen nad brezvodnim kalijevim karbonatom) smo dodali k 1,2-dikloroetanu (10 ml, suh) in oddestilirali polovico volumna topila, da smo odstranili kakršenkoli prisoten preostali vodikov klorid v dikloroformiatu.

K raztopini smo pri sobni temperaturi dodali produkt iz primera 6, stopnje 6 (0,100 g) in zmes mešali 1 uro ter nato segrevali pri refluxu 48 ur. K reakcijski zmesi, katero smo segrevali nadaljnjih 48 ur, smo dodali nadaljnji vinil kloroformiat (0,1 ml), reakcijo ohladili do sobne temperature in vlili v nasičeno vodno raztopino amonijevega klorida. Produkt smo ekstrahirali v etil acetat (3-krat) in združene ekstrakte ponovno sprali z raztopino amonijevega klorida, posušili (magnezijev sulfat) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili rumeno olje. Olje smo frakcionirali s preparativno debeloplastno kromatografijo (silicijev dioksid, heksan/etil acetat 1:1 volumsko), da smo dobili želen produkt kot svetlo rumeno olje, 0,057 g.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,20-2,45 (4H, m); 4,55 (1H, dd); 4,85 (1H, dd); 4,95 (2H, m); 6,45 (2H, brd); 7,25 (1H, t); 7,90 (1H, t); 8,62 (2H, dva d) ppm.

PRIMER 15

Ta primer ponazarja pripravo ekso-3-(5-bromopirid-3-il)-endo-3-ciano-8-azabicyklo[3.2.1]okt-6-ena (spojina št. 9, tabela II).

Produkt iz primera 6, stopnje 6 (0,150 g) smo raztopili v fluorobenzenu (2ml, suh), ki je vseboval dietil azodikarboksilat (0,12 ml) in ob mešanju segrevali do refluxa 18 ur. Reakcijo smo ohladili do sobne temperature, uparili pod znižanim tlakom, preostalo rumeno olje raztopili v etanolu (2 ml), ki je vseboval vodno klorovodikovo kislino (2 ml, 2M) in segrevali do refluxa 4 ure ter pustili, da se je ohladila do sobne temperature. Zmes smo vlili v razredčeno klorovodikovo kislino in jo ekstrahirali z diklorometanom (3-krat) ter vodno kislno fazo naalkalili z natrijevim karbonatom. Bazično vodno fazo smo ekstrahirali z diklorometanom (3-krat), združene ekstrakte sprali z vodno raztopino natrijevega klorida, posušili (magnezijev sulfat) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili rumeno gumo. Gumo smo frakcionirali s preparativno debeloplastno kromatografijo (silicijev dioksid; 20 % metanol/diklorometan), da smo dobili zahtevan produkt kot brezbarvno trdno snov, 0,078 g, tal. 150-151 °C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,15-2,35 (4H, m); 4,10 (2H, m); 6,50 (2H, s), 8,05 (1H, t); 8,62 (1H, d); 8,78 (1H, d) ppm.

PRIMER 16

Ta primer ponazarja pripravo 8-alil-ekso-3-(5-bromopirid-3-il)-endo-3-ciano-8-azabicyklo[3.2.1]okt-6-ena (spojina št. 10, tabela II).

Produkt iz primera 15 (0,200 g) smo raztopili v etanolu (5ml, suh), ki je vseboval brezvoden kalijev karbonat (0,095 g) in alil bromid (0,1 ml). Zmes smo mešali in segrevali do refluksa 7 ur in pustili ohlajati do sobne temperature 18 ur. Netopen anorganski material smo odstranili s filtracijo in filtrat uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili rumeno olje, katerega smo frakcionirali s preparativno debeloplastno kromatografijo (silicijev dioksid; 5 % metanol/diklorometan), da smo dobili zahtevan produkt kot sivo-belo trdno snov, 0,123 g, tal. 84,5-85,5 °C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,25 (4H, m); 3,00 (2H, d); 3,80 (2H, m); 5,20 (2H, m); 5,80-5,95 (1H, m); 6,25 (2H, s), 8,00 (1H, t); 8,60 (1H, d); 8,75 (1H, d) ppm.

PRIMER 17

Ta primer ponazarja pripravo ekso-3-(5-bromopirid-3-il)-endo-3-ciano-8-(2,2,2-trifluoroetil)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-6-ena (spojina št. 11, tabela II).

2,2,2-Trifluoroetanol (0,050 ml) smo raztopili v diklorometanu (2 ml, suh), ki je vseboval N,N-diizopropiletilamin (0,13 ml) in pod atmosfero dušika ob mešanju ohladili na -78 °C. K zmesi smo po kapljicah dodali trifluorometansulfonski anhidrid (0,13 g), jo mešali pri -78 °C 0,5 ure, nato pustili, da se je segrela do sobne temperature ter mešali še nadaljnjo 1 uro. Produkt iz primera 15 (0,200 g) smo raztopili v diklorometanu (2 ml, suh), ki je vseboval N,N-diizopropiletilamin (0,13 ml) in zmes dodali k raztopini 2,2,2-trifluoroetil trifluorometansulfonata,

pripravljenega predhodno. Reakcijsko zmes smo mešali pri sobni temperaturi 4 ure in shranili za 18 ur.

Nadalje smo pripravili 2,2,2-trifluoroetil trifluorometansulfonat, kot je opisano predhodno [iz trifluoroetanola (0,1 ml), trifluorometansulfonskega anhidrida (0,26 ml) in N,N-diizopropiletilamina (0,13 ml) v diklorometanu (2 ml) in dodali k reakciji, katero smo mešali pri sobni temperaturi naslednjih 5 ur. Zmes smo vlili v nasičeno raztopino vodnega natrijevega karbonata in ekstrahirali z etil acetatom (3-krat). Združeno organsko fazo smo posušili (magnezijev sulfat) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili oranžno trdno snov. Trdno snov smo frakcionirali s preparativno debeloplastno kromatografijo (silicijev dioksid; heksan:etil acetatu 1:1 volumsko), da smo dobili zelen produkt kot brezbarvno trdno snov, 0,050 g, tal. 128-130 °C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,20-2,40 (4H, m); 2,90 (2H, q); 3,90 (2H, m); 6,35 (2H, s); 7,95 (1H, t); 8,65 (1H, d); 8,75 (1H, d) ppm.

Z uporabo podobnega postopka smo iz ustreznega amina pripravili naslednje spojine:

ekso-3-(5-bromopirid-3-il)-endo-3-ciano-8-(2-metilpentil)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-6-en (spojina št. 12, tabela II), oranžna guma;

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,85-0,95 (6H, m); 1,25-1,55 (5H, m); 2,05 (1H, m); 2,20-2,35 (5H, m); 3,70 (2H, m); 6,25 (2H, q); 8,00 (1H, t); 8,60 (1H, d); 8,70 (1H, d) ppm, pripravili smo ga iz 2-metilpentanola.

ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-endo-3-ciano-8-(2,2,2-trifluoroetil)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-6-en (spojina št. 13, tabela II), brezbarvna trdna snov; tal. 117-120 °C; ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,25-2,40 (4H, m); 2,90 (2H, q); 3,85 (2H, m); 6,35 (2H, s); 7,50 (1H, t); 8,55 (1H, d); 8,75 (1H, d) ppm, pripravili smo ga iz 2,2,2-trifluoroetanola.

ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-endo-3-ciano-8-(2-metilpropil)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-6-en (spojina št. 14 tabela II), brezbarvno olje;

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,95 (6H, d); 1,65 (1H, m); 2,10-2,35 (6H, m); 3,70 (2H, m); 6,25 (2H, s); 7,85 (1H, t); 8,55 (1H, d); 8,70 (1H, d) ppm, pripravili smo ga iz 2-metilpropan-1-ola.

PRIMER 18

Ta primer ponazarja pripravo ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-endo-3-ciano-8-(etoksikarbonil)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-6-ena (spojina št. 15, tabela II).

Etil kloroformiat (0,040 ml) smo dodali k produktu iz primera 12, stopnje 7, (0,10 g), raztopljenem v diklorometanu (2 ml, suh), ki je vseboval N,N-diizopropiletilamin (0,078 ml) in zmes mešali pri sobni temperaturi 2 uri. Zmes smo vlili v raztopino vodnega natrijevega karbonata (20 ml) in ekstrahirali z etil acetatom (2x20 ml). Organske ekstrakte smo združili, posušili (magnezijev sulfat) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili želen produkt kot brezbarvno olje, 0,122 g.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,20 (3H, t); 2,20-2,45 (4H, m); 4,25 (2H, q); 4,85 (2H, m); 6,45 (2H, m); 7,75 (1H, t); 8,50 (1H, d); 8,55 (1H, d) ppm.

PRIMER 19

Ta primer ponazarja pripravo ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-endo-3-ciano-8-(3,3,3-trifluoropropil)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-6-ena (spojina št. 16, tabela II).

Produkt iz primera 11, stopnje 7 (0,21 g) smo raztopili v N,N-dimetilformamidu (3 ml, suh), ki je vseboval kalijev jodid (0,02 g, katalizator) in 1-bromo-3,3,3-trifluoropropan (0,090 ml). Zmes smo ob mešanju 24 ur segrevali na 80 °C, dodali nadaljnji 1-bromo-3,3,3-trifluoropropan (0,040 ml) in zmes segrevali pri 90 °C nadaljnje 3 ure. Reakcijo smo ohladili do sobne temperature, jo shranili za 18 ur in topilo uparili pod znižanim tlakom. Ostanek smo obdelali z raztopino vodnega natrijevega hidrogen karbonata (10 ml) in ekstrahirali z etil acetatom

(2x10 ml), posušili (magnezijev sulfat) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili gumo. Gumo smo frakcionirali s preparativno debeloplastno kromatografijo (bazičen silicijev dioksid; dietil eter), da smo dobili želen produkt kot brezbarvno voskasto trdno snov, 0096 g (ni distinktivnega tališča, zmehčišče 70-80 °C).

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,20-2,40 (6H, m); 2,65 (2H, t); 3,75 (2H, m); 6,30 (2H, s); 7,85 (1H, t); 8,55 (1H, d); 8,70 (1H, d) ppm.

PRIMER 20

Ta primer ponazarja pripravo ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-endo-3-ciano-8-(prop-2-in-1-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-6-ena (spojina št. 17, tabela II).

Produkt iz primera 11, stopnje 7 (1,00 g) smo raztopili v propan-2-olu (10 ml, suh), ki je vseboval brezbarvni kalijev karbonat (1,00 g) in propargil klorid (0,50 ml). Zmes smo ob mešanju segrevali do refluxa 10 ur, pustili, da se je ohladila do sobne temperature, nato pa shranili za 18 ur. Topilo smo uparili pod znižanim tlakom, ostanek ekstrahirali v etil acetat (20 ml) in ekstrakt sprali z vodno raztopino natrijevega karbonata (2x20 ml), posušili (magnezijev sulfat) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili rjavo gumo. Gumo smo frakcionirali s preparativno debeloplastno kromatografijo (bazična silicijev dioksid; heksan:etil acetat 4:1 volumsko), da smo dobili zahtevan produkt kot trdno snov, 0,072 g, tal. 124-127 °C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,20-2,40 (5H, m); 3,20 (2H, d); 3,95 (2H, m); 6,25 (2H, s); 7,90 (1H, t); 8,55 (1H, d); 8,70 (1H, d) ppm.

PRIMER 21

Ta primer ponazarja pripravo 8-(but-2-in-4-il)-ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-endo-3-ciano-8-azabicyklo[3.2.1]okt-6-ena (spojina št. 18, tabela II).

Produkt iz primera 11, stopnje 7 (0,200 g) smo raztopili v tetrahidrofuranu (2 ml, suh), ki je vseboval N,N-diizopropiletilamin (0,14 ml) in but-2-in-1-il-4-tolilsulfonat (0,182 g). Zmes smo mešali in segrevali do refluksa 2 uri, ohladili do sobne temperature, vlili v vodo in ekstrahirali z dietil etrom (3-krat). Združeno organsko fazo smo posušili (magnezijev sulfat), uparili pod znižanim tlakom in preostalo rumeno gumo frakcionirali s preparativno debeloplastno kromatografijo (silicijev dioksid; heksan:etil acetat 1:1 volumsko), da smo dobili zelen produkt kot brezbarvno trdno snov, 0,073 g, tal. 132-3 °C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,85 (3H, t); 2,20-2,40 (4H, m); 3,15 (2H, m); 3,95 (2H, m); 6,25 (2H, s); 7,90 (1H, t); 8,55 (1H, d); 8,75 (1H, d) ppm.

PRIMER 22

Ta primer ponazarja pripravo ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-endo-3-ciano-8-(2-cianoetil)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-6-ena (spojina št. 19, tabela II).

Produkt iz primera 11, stopnje 7 (0,200 g), smo raztopili v N,N-dimetilformamidu (3 ml, suh), ki je vseboval N,N-diizopropiletilamin (0,16 ml) in 1-bromo-2-cianoetan (0,074 ml). Zmes smo mešali in segrevali na 100 °C 18 ur, zmes ohladili do sobne temperature, vlili v vodo, ekstrahirali z dietil etrom (3-krat), združene ekstrakte sprali z vodo, posušili (magnezijev sulfat) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili rjavo olje. Olje smo frakcionirali s preparativno debeloplastno kromatografijo (silicijev dioksid; heksan:etil acetatu 1:1 volumsko), da smo dobili zelen produkt kot svetlo rumeno olje, 0,095 g.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,20-2,40 (4H, m); 2,50 (2H, t); 2,70 (2H, t); 3,85 (2H, m); 6,35 (2H, s); 7,85 (1H, t); 8,55 (1H, d); 8,70 (1H, d) ppm.

PRIMER 23

Ta primer ponazarja pripravo ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-endo-3-ciano-8-(metil propion-2-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-6-ena (spojina št. 20, tabela II) in

8-[karboniloksi(metil propion-2-il)]-ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-endo-3-ciano-8-azabicyklo[3.2.1]okt-6-ena (spojina št. 21, tabela II).

Produkt iz primera 11, stopnje 7 (0,195 g), smo raztopili v N-metil-pirolidin-2-onu (2ml, suh), ki je vseboval metil (S)(-)-2-kloropropionat (0,17 ml) in kalijev karbonat (0,164 g, brezvodni). Zmes smo segrevali v zaprti stekleni posodi pri 100 °C 24 ur, jo ohladili do sobne temperature in vlili v vodo. Vodno zmes smo ekstrahirali z etil acetatom (3-krat), združene ekstrakte sprali z vodno raztopino natrijevega klorida, posušili (magnezijev sulfat) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili rjavo olje. Olje smo frakcionirali z debeloplastno kromatografijo (silicijev dioksid; etil acetat), da smo dobili rumeno olje, 0,050 g, katerega smo nadalje frakcionirali s HPLC (Partisil 5, heksan:etil acetat 1:1 volumsko), da smo dobili:

ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-endo-3-ciano-8-(metil propion-2-il)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-6-en, 0,022 g kot brezbarvno olje;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,30 (3H, d); 2,20-2,40 (4H, m); 3,30 (1H, q); 3,70 (3H, s); 3,90 (1H, m); 4,05 (1H, m); 6,30 (2H, m); 7,85 (1H, t); 8,55 (1H, d); 8,70 (1H, d) ppm; in

8-[karboniloksi(metil propion-2-il)]-ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-endo-3-ciano-8-azabicyklo[3.2.1]okt-6-en, 0,085 g, kot brezbarvno olje;

¹H NMR (CDCl₃): δ 0,085 g, 1,55 (3H, m); 2,10-2,20 (2H, m); 2,40 (1H, dd); 2,70 (1H, dd); 3,85 (3H, s); 4,80 (1H, m); 4,90 (1H, m); 5,20 (1H, q); 6,45 (2H, m); 8,10 (1H, t); 8,55 (1H, d); 8,80 (1H, d) ppm.

PRIMER 24

Ta primer ponazarja pripravo ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-endo-3-ciano-8-(metoksi)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-6-ena (spojina št. 22, tabela II).

Stopnja 1

Produkt iz primera 11, stopnje 7 (0,600 g) smo pri sobni temperaturi dodali k mešani suspenziji dinatrijevega hidrogen fosfata (1,735 g) v tetrahidrofuranu (5 ml). Po kapljicah smo dodali benzoil peroksid (0,929 g) v tetrahidrofuranu (10 ml) in zmes pri sobni temperaturi mešali 6 dni. Zmes smo vlili v vodno raztopino natrijevega metabisulfita, naalkalili z natrijevim karbonatom in ekstrahirali v etil acetat (4-krat). Združeno organsko fazo smo posušili (magnezijev sulfat) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili svetlo rumeno olje. Olje smo frakcionirali s kromatografijo (silicijev dioksid; 10-50 % etil acetat v heksanu), da smo dobili 8-(benzoiloksi)-ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-endo-3-ciano-8-azabicyklo-[3.2.1]okt-6-en (spojina št. 23, tabela II) kot brezbarvno trdno snov; 0,625 g, tal. 140,5-141,5 °C.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,15 in 2,45 (2H, dva m); 2,60 in 2,75 (2H, dva dd); 4,45 in 4,50 (2H, dva m); 6,40 in 6,50 (2H, dva m); 7,40-7,70 (3H, m); 7,90-8,10 (3H, m); 8,60 (1H, d); 8,80 (1H, d) ppm, konsistenten z 6:1 zmesjo ekvatorialnega in aksialnega N-substituiranega izomera.

Stopnja 2

Produkt iz stopnje 1 (0,525 g) smo pri sobni temperaturi dodali k raztopini kalijevega hidroksida (0,121 g) v metanolu (5 ml) in mešali 2 uri ter shranili za 18 ur. Zmes smo razredčili z majhnim volumnom vode in ekstrahirali z etil acetatom (3-krat), združene ekstrakte posušili (magnezijev sulfat) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili brezbarvno trdno snov. Trdno snov smo ekstrahirali z vročim heksanom, da smo odstranili manjše nečistote in netopen

ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-endo-3-ciano-8-hidroksi-8-azabicyklo[3.2.1]okt-6-en (spojino št. 24, tabela II), 0,250 g, zbrali s filtracijo.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,85 (d), 2,35-2,50 (dva dd); 2,70 (dd), skupno 4H; 3,85 (m) in 4,18 (m), skupno 2H; 6,32 in 6,36 (dva s), skupno 2H; 7,85 in 8,02 (dva t), skupno 1H; 8,54 (d, 1H); 8,68 in 8,86 (dva d) ppm, skupno 1H; konsistenten z zmesjo 3:1 N-hidroksi aksialnega in ekvatorialnega izomera.

Stopnja 3

Produkt iz stopnje 2 (0,200 g) v N,N-dimetilformamidu (3 ml, suh) smo pri -10 °C pod atmosfero dušika po kapljicah dodali k mešani suspenziji natrijevega hidrida (0,031 g, 60 % disperzija v mineralnem olju) v N,N-dimetilformamidu (2 ml, suh). Oranžno raztopino smo mešali 0,25 ure, dodali metil jodid (0,048 ml) in zmes pri 0 °C mešali 4 ure ter shranili za 5 dni pri 5 °C. Zmes smo razredčili z vodo in ekstrahirali z dietil etrom (3-krat). Združene ekstrakte smo sprali z vodno raztopino natrijevega klorida, posušili (magnezijev sulfat) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili rumeno olje. Olje smo frakcionirali s preparativno debeloplastno kromatografijo (silicijev dioksid; etil acetat), da smo dobili zelen produkt kot rumeno gumo (0,025 g).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,90 (dd), 2,30-2,60 (m), skupno 4H; 3,55 in 3,65 (dva s), skupno 3H; 4,05 in 4,25 (dva m), skupno 2H; 6,30 in 6,35 (en s, en dd), skupno 2H; 7,85 in 7,95 (dva t) skupno 1H; 8,55 (1H, d); 8,70 in 8,80 (dva d) ppm, skupno 1H; konsistenten z zmesjo 1:1 aksialnega in ekvatorialnega N-substituiranega izomera.

PRIMER 25

Ta primer ponazarja pripravo ekso-3-(6-metoksipirazin-2-il)-endo-3-ciano-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-6-ena (spojina št. 25, tabela II).

ekso-3-(6-Kloropirazin-2-il)-endo-3-ciano-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-6-en (0,303 g) smo raztopili v metanolu (10 ml) in ob mešanju pod atmosfero dušika obdelali z natrijevim metoksidom. Zmes smo segrevali do refluxa 24 ur, jo ohladili do sobne temperature in shranili za en dan. Topilo smo uparili pod znižanim tlakom in ostanek ekstrahirali v dietil eter ter filtrirali, da smo odstranili anorganski material. Filtrat smo uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili zelen produkt kot brezbarvno trdno snov, 0,28 g, tal. 92-4 °C.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,20 (2H, dd); 2,30 (3H, s); 2,50 (2H, dd); 3,65 (2H, m); 4,00 (3H, s); 6,28 (2H, s); 8,15 (1H, s); 8,40 (1H, s) ppm.

PRIMER 26

Ta primer ponazarja pripravo 8-benzil-ekso-3-(5-kloropiridil)-6-ekso-ciano-8-azabicyklo[3.2.1]oktana (spojina št. 13, tabela III) in 8-benzil-ekso-3-(5-kloropiridil)-6-endo-ciano-8-azabicyklo[3.2.1]oktana (spojina št. 14, tabela III).

Stopnja 1

8-Benzil-ekso-6-terc.-butildimetilsililoksi-ekso-3-(5-kloropiridil-3-il)-3-endo-ciano-8-azabicyklo[3.2.1]oktan (spojina št. 11, tabela III; 4,90 g) smo raztopili v tetrahidrofuranu (suh, 60 ml) in ob mešanju na 0 °C pod inertno atmosfero dušika ohladili. Po kapljicah smo v obdobju 30 minut dodali litijev aluminijev hidrid (21,0 ml raztopine v tetrahidrofuranu, 1M), zmes mešali nadaljnjo 1 uro pri 0 °C in pustili, da se je segrela do sobne temperature. Reakcijo smo shranili za 30 ur, jo pogasili zaporedoma z vodo (0,76 ml), raztopino natrijevega hidroksida (0,76 ml, 2M) in dodatno vodo (1,52 ml). Nastalo zmes smo prefiltrirali skozi plast kremenice in filtrat porazdelili med vodo in etil acetat. Vodno fazo smo ločili, jo ponovno ekstrahirali z etil acetatom (3-krat) in združeno organsko fazo posušili (magnezijev sulfat) ter uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili rjavo gumo, 3,23 g, ki je vsebovala 8-benzil-ekso-6-terc.-

butildimetilsililoksi-ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan (spojina št. 15, tabela III).

Stopnja 2

Produkt iz stopnje 1 (3,23 g) smo ob mešanju raztopili v tetrahidrofuranu (25 ml) in dodali klorovodikovo kislino (50 ml, 4M). Reakcijo smo mešali 1 uro pri sobni temperaturi in shranili za 18 ur. Zmes smo razredčili z vodo, jo sprali z etil acetatom (2-krat) in vodno frakcijo naalkalili z vodno raztopino natrijevega karbonata ter ekstrahirali z diklorometanom (3-krat). Diklorometanske ekstrakte smo združili, sprali z vodo, posušili, (magnezijev sulfat) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili gumo, 1,34 g. Gumo smo ekstrahirali z vročim etil acetatom, filtrirali in ponovno uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili gumo, 1,15 g, ki je vsebovala 8-benzil-ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-ekso-6-hidroksi-8-azabicyklo[3.2.1]oktan (spojina št. 16, tabela III).

Stopnja 3

Dimetil sulfoksid (suh, 0,52 ml) smo raztopili v diklorometanu (suh, 2 ml) in pod znižanim tlakom ob mešanju ohladili na -75 °C. Po kapljicah smo dodali oksalil klorid (0,23 ml), pri čemer smo reakcijo vzdrževali pod -60 °C. Zmes smo mešali pri -75 °C 30 minut in po kapljicah dodali produkt iz stopnje 2 (0,500 g) v diklorometanu (8 ml), pri čemer smo reakcijo vzdrževali pod -60 °C. Po dokončanem dodajanju smo reakcijo mešali pri -75 °C 2 uri, po kapljicah dodali trietilamin (suh, 0,85 ml), mešali dodatnih 15 minut pri -75 °C in pustili, da se je segrela do sobne temperature. Zmes smo hranili 18 ur, jo pogasili z vodo, ekstrahirali z etil acetatom (3-krat) in posušeno združeno organsko fazo posušili (magnezijev sulfat), nato pa uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili rjavo gumo, 0,487 g. Gumo smo fracionirali s preparativno debeloplastno kromatografijo (silicijev dioksid, etil acetat), da smo dobili 8-benzil-ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-6-on, oranžna guma 0,165 g.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,70-1,90 (1H, m); 1,95-2,25 (4H, m); 2,80 (1H, dd); 2,90-3,10 (1H, m); 3,20 (1H, širok m); 3,70 (1H, širok m); 3,65-3,85 (2H, q); 7,25-7,40 (5H, m); 7,60 (1H, t); 8,35 (1H, d); 8,45 (1H, d) ppm.

Stopnja 4

Kalijev terc.-butoksid (0,062 g) in natrijev etoksid (0,050 g) smo ob mešanju pod atmosfero dušika raztopili v 1,2-dimetoksietanu (suh, 2ml) in segreli na 40 °C. Dodali smo produkt iz stopnje 3 (0,150 g) in 4-tolil metilsulfonilizocianid (0,134 g) v 1,2-dimetoksietanu (suh, 3 ml) in reakcijo vzdrževali pri 40 °C 6 ur. Zmes smo pustili, da se je ohladila do sobne temperature, jo shranili za 48 ur, vlili v vodo in ekstrahirali z etil acetatom (3-krat). Združeno organsko frakcijo smo posušili (magnezijev sulfat) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili gumo. Gumo smo frakcionirali s preparativno debeloplastno kromatografijo (silicijev dioksid, heksan:etil acetat, 1:1 volumsko), da smo dobili zelen produkt, 0,020 g, kot 1:1 zmes 6-endo-ciano in 6-ekso-ciano izomerov. Molekulski ion 337.

PRIMER 27

Ta primer ponazarja pripravo 8-benzil-ekso-3-(5-kloropiridil)-8-azabiklo[3.2.1]okt-6-ena (spojina št. 115, tabela II).

Stopnja 1

8-Benzil-ekso-3-(5-kloropirid-3-il)-ekso-6-hidroksi-8-azabiklo[3.2.1]oktan (0,500 g) smo ob mešanju raztopili v diklorometanu (suh, 5 ml), ki je vseboval trietilamin (suh, 0,34 ml) in pod atmosfero dušika ohladili do 0 °C. Počasi smo dodali metan sulfonil klorid (0,14 ml) in reakcijsko zmes mešali 30 minut pri 0 °C. Zmes smo pogasili z vodnim natrijevim karbonatom, ekstrahirali z diklorometanom (3-krat) in združeno organsko fazo posušili (magnezijev sulfat), nato pa uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili 8-benzil-ekso-3-(5-

kloropirid-3-il)-3-endo-ciano-6-ekso-metansulfoniloksi-8-azabicyklo[3.2.1]oktan, 0,600 g, kot rumeno gumo.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,50-1,70 (1H, m); 1,80-1,95 (3H, m); 2,35 (1H, m); 2,50 (1H, m); 2,60-2,80 (1H, m); 3,05 (3H, s); 3,60 (2H, širok m); 3,90 (2H, q); 5,30 (1H, m); 7,20-7,40 (5H, m); 7,55 (1H, t); 8,35 (1H, d); 8,45 (1H, d) ppm.

Stopnja 2

Produkt iz stopnje 1 (0,200 g) v N-metilpirolidin-2-onu (suh, 5 ml), ki je vseboval 18-krona-6-eter (0,005 g, katalizator) in cezijev fluorid (0,374 g), smo mešali 7 ur pod atmosfero dušika pri 160 °C. Zmes smo ohladili do sobne temperature, jo vlili v vodo in ekstrahirali v dietil etru (3-krat). Združene organske faze smo sprali z vodo, posušili (magnezijev sulfat) in uparili pod znižanim tlakom, da smo dobili rumeno olje. Olje smo frakcionirali s preparativno debeloplastno kromatografijo (silicijev dioksid, 50 % etil acetat, heksan), da smo dobili 8-benzil-ekso-3-(5-kloropiridil)-8-azabicyklo[3.2.1]okt-6-en kot brezbarvno trdno snov; 0,023 g, tal. 101-103 °C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,65 (2H, m); 1,85 (2H, m); 2,80-3,00 (1H, m); 3,55 (2H, s); 3,60 (2H, širok m); 6,05 (2H, s); 7,20-7,40 (5H, m); 7,60 (1H, t); 8,35 (1H, d); 8,40 (1H, d) ppm.

PRIMER 28

Ta primer ponazarja koncentriran sestavek, ki se ga da emulgirati, katerega z redčenjem z vodo zlahka pretvorimo v tekoč pripravek, primeren za namene pršenja. Koncentrat ima naslednjo sestavo:

	mas. %
spojina št. 1	25,5
SYNPERONIC NP13	2,5
kalcijev dodecylbenzensulfonat	2,5
AROMASOL H	70

PRIMER 29

Ta primer ponazarja sestavek omočljivega prahu, katerega z redčenjem z vodo zlahka pretvorimo v tekoč pripravek, primeren za namene razprševanja. Omočljiv prah ima naslednjo sestavo:

	mas. %
spojina št. 13	25,0
silicijev dioksid	25,0
natrijev lignosulfonat	5,0
natrijev lavril sulfat	2,0
kaolinit	43,0

PRIMER 30

Ta primer ponazarja posipni prah, katerega lahko neposredno naneseemo na rastline ali druge površine in ki obsega 1 mas.% spojine št. 25 in 99 mas. % smukca.

PRIMER 31

Ta primer ponazarja koncentrirano tekočo formulacijo, ki je primerna za aplikacijo s tehnikami ultranizkega volumna po mešanju s parafinskimi razredčili.

	mas. %
spojina št. 29	90,0
SOLVESSO 200	10,0

PRIMER 32

Ta primer ponazarja koncentrat kapsulske suspenzije, katerega z redčenjem z vodo zlahka pretvorimo v obliko pripravka, ki je primeren za aplikacijo kot vodni sprej.

	mas. %
spojina št. 43	10,0
alkilbenzensko topilo (npr. AROMASOL H)	5,0
toluen di-izocianat	3,0
etilendiamin	2,0
polivinil alkohol	2,0
bentonit	1,5
polisaharid (npr. KELTROL)	0,1
voda	76,4

PRIMER 33

Za uporabo pripravljena granulacijska formulacija:

	mas. %
spojina št. 4	0,5
SOLVESSO 200	0,2
nonilfenol etoksilat (npr. Synperonic NP8)	0,1
kalcijev karbonat granule (0,3-0,7 mm)	99,2

PRIMER 34

Vodni suspenzijski koncentrat:

	mas. %
spojina št. 8	5,0
kaolinit	15,0
natrijev lignosulfonat	3,0
nonilfenoletoksilat (npr. Synperonic NP 8)	1,5
propilen glikol	10,0
bentonit	2,0
polisaharid (npr. Keltrol)	0,1
baktericid (npr. Proxel; Proxel je registrirana blagovna znamka)	0,1
voda	63,3

PRIMER 35

Ta primer ponazarja granulacijsko formulacijo, ki se jo da dispergirati v vodi.

	mas. %
spojina št. 20	5
silicijev dioksid	5
natrijev lignosulfat	10
natrijev dioktilsulfosukcinat	5
natrijev acetat	10
montmorilonit prah	65

PRIMER 36

Ta primer ponazarja insekticidne lastnosti spojin s formulo (I). Za uporabo za različne škodljivce smo določili aktivnost spojin s formulo (I). Škodljivce smo obdelali s tekočim sestavkom, ki je vseboval 500 mas. delov spojine na milijon mas. delov (ppm), v kolikor ni navedeno drugače. Sestavke smo pripravili z

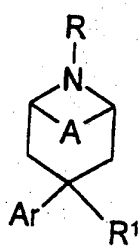
raztopitvijo spojine v zmesi acetona in etanola (50:50) in razredčitvijo raztopin z vodo, ki je vsebovala 0,05 mas.% omočilnega sredstva, ki se prodaja pod tržnim imenom "SYNPERONIC" NP8, dokler ni tekoč sestavek vseboval zelene koncentracije spojine. "SYNPERONIC" je registrirana blagovna znamka.

Testni postopek, prilagojen glede na vsakega škodljivca, je bil v bistvu enak in je obsegal udeležbo številnih škodljivcev na mediju, ki je bil običajno substrat, gostiteljska rastlina ali živilo, na katerem so se škodljivci hranili, s sestavki pa smo obdelali medij in škodljivce ločeno ali skupaj. Smrtnost škodljivcev smo nato določili v časovnih obdobjih, ki običajno variirajo od dveh do pet dni po obdelavi.

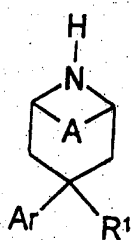
Rezultati testov proti Myzus persicae so predstavljeni spodaj. Rezultati kažejo oceno smrtnosti (rezultat) označeno kot A, B ali C, pri čemer C označuje manj kot 40 % smrtnost, B označuje 40-79 % smrtnost in A označuje 80-100 % smrtnost; "-" označuje, da spojina bodisi ni bila testirana, ali pa ni bil dosežen pomemben rezultat. V tem testu smo liste kitajskega zelja okužili z listnimi ušmi, okužene liste smo napršili s testnim sestavkom in določili smrtnost po treh dneh. Spojine št. 1-15, 17-20, 22, 26, 28, 30 in 31 iz tabele I in spojine št. 1, 2, 3, 5, 7-14, 16, 17, 19, 23 in 116 iz tabele II so dale rezultat smrtnosti A, medtem ko so spojine št. 4, 5 in 7-10 iz tabele III dale rezultat smrtnosti A ali B.

Poleg tega so v podobnem testu proti Tetranychus urticae spojine št. 19, 20, 21, 23, 24 in 25 iz tabele I dale rezultat smrtnosti A ali B.

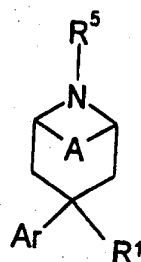
Formule, na katere se sklicujemo zgoraj, so podane kot sledi



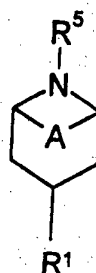
(I)



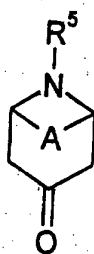
(II)



(III)



(IV)



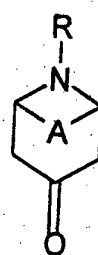
(V)



(VI)



(VII)



(VIII)

Za

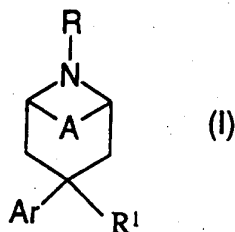
ZENECA LIMITED:

PATENTNA PISARNA, d.o.o.
LJUBLJANA, GOPOVA 14

5

Patentni zahtevki

1. Spojina s formulo (I):



v kateri A predstavlja bidentatno skupino s formulo $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$ (kjer je X metilen, žveplo ali kisik), $\text{X}'\text{C}=\text{CY}$ ali $\text{X}'\text{WC}-\text{CYZ}$ (kjer so X', W, Y in Z neodvisno vodik, hidroksi, aciloksi, alkoksi, alkilsililoksi, ciano ali halogen ali X' in W ali Y in Z skupaj z ogljikom, na katerega so vezani, tvorijo karbonilno skupino), pod pogojem, da A ni CH_2-CH_2 ; je Ar po izbiri substituiran fenil ali 5- ali 6-členski heterociklični obročni sistem, ki vsebuje od 1 do 3 heteroatome, individualno izbrane izmed atomov dušika, kisika in žvepla, in vsaj eno nenasičenje (dvojno vez) med sosednjima atomoma v obroču, pri čemer je navedeni heterociklični obroč po izbiri pripojen k benzenskemu obroču, v katerem so substituenti, če so prisotni, izbrani izmed atomov halogenov, ciano, alkilne, alkenilne, alkinilne, alkoksi, haloalkilne, haloalkenilne, alkiltio in alkil amino skupine, pri čemer katerakoli od teh skupin vsebuje do 6 atomov ogljika; je R vodik ali ciano ali skupina, izbrana izmed alkila, arila, heteroarila, aralkila, heteroarilalkila, alkenila, aralkenila, alkinila, alkoksikarbonila, alkansulfonila, arensulfonila, alkeniloksikarbonila, aralkiloksikarbonila, ariloksikarbonila, heterociklilalkila, karbamila, ditiokarboksila ali $\text{X}''\text{R}^3$ (kjer X'' predstavlja kisik ali skupino NR^4), pod pogojem, da kadar je R alkenil, aralkenil ali alkinil, ta skupina nima nenasičene vezave atoma ogljika neposredno na obročni dušik formule (I); je R^1 ciano; sta R^3 in R^4 , neodvisno, vodik, alkil, aril, heteroaril, aralkil, heteroarilalkil, alkenil, aralkenil, alkinil, heterociklilalkil, alkoksikarbonil ali karboksilni acil; alkilni deli R , R^3 in R^4 obsegajo od 1 do 15 atomov ogljika in so po izbiri substituirani z enim ali več

substituenti, izbranimi izmed halogena, ciano, karboksilne, karboksilne acilne, karbamilne, alkoksikarbonilne, alkoksi, alkilendioksi, hidroksi, nitro, amino, acilamino, imidatne in fosfonato skupine; arilni, heteroarilni, aralkilni, heteroarilalkilni, alkenilni, aralkenilni, alkinilni, alkoksikarbonilni, alkansulfonilni, arensulfonilni, alkaniloksikarbonilni, aralkiloksikarbonilni, ariloksikarbonilni, heterociklilalkilni, karbamilni, ditiokarboksilni deli R , R^3 in R^4 obsegajo od 1 do 15 atomov ogljika in so, po izbiri, substituirani z enim ali več substituenti, izbranimi izmed halogena, ciano, karboksilne, karboksilne acilne, karbamilne, alkoksikarbonilne, alkoksi, alkilendioksi, hidroksi, nitro, haloalkilne, alkilne, amino, acilamino, imidatne in fosfonato skupine; ali kislinska adicijska sol, kvaternarna amonijeva sol ali iz nje izveden N-oksid.

2. Spojina s formulo (I) po zahtevku 1, označena s tem, da je $A \text{ CH=CH}$.
3. Spojina s formulo (I) po zahtevku 1 ali 2, označena s tem, da je R C_{1-4} -alkil (po izbiri substituiran s ciano, $\text{CO}_2(C_{1-4}\text{-alkilom})$ ali fenilom (ki je sam po izbiri substituiran s halogenom, C_{1-4} -alkilom, C_{1-4} alkoksi, C_{1-4} -haloalkilom ali C_{1-4} -haloalkoksi)), C_{2-4} -haloalkil (pri čemer je α -ogljik nesubstituiran), C_{3-4} -alkenil ali C_{3-4} -alkinil; pod pogojem, kadar je R alkenil ali alkinil, ta skupina nima nenasičene vezave atoma ogljika neposredno na obročni dušik formule (I).
4. Spojina s formulo (I) po zahtevku 1, 2 ali 3, označena s tem, da je Ar fenil, piridinil, piridazinil ali pirazinil, pri čemer so vsi po izbiri substituirani s halogenom, C_{1-4} -alkilom, C_{1-4} -alkoksi, C_{2-4} -alkenilom, C_{2-4} -alkinilom ali ciano.
5. Spojina s formulo (I) po zahtevku 1, 2 ali 3, označena s tem, da je Ar piridinil, po izbiri substituiran s halogenom.

6. Insekticidni, akaricidni ali nematicidni sestavek, označen s tem, da obsega insekticidno, akaricidno ali nematicidno učinkovito količino spojine s formulo (I) in ustrezen nosilec ali razredčilo zanj.
7. Postopek zatiranja in kontrole škodljivih žuželk, pršic ali trihin na lokusu, označen s tem, da obsega obdelavo škodljivcev ali lokusa škodljivcev z učinkovito količino spojine po zahtevku 1 ali sestavka po zahtevku 6.
8. Postopek po zahtevku 7, označen s tem, da so škodljive žuželke škodljivci rastočih rastlin.
9. Postopek priprave spojine s formulo (I), v kateri je A $\text{CH}=\text{CH}$, označen s tem, da obsega dehidracijo spojine s formulo (I), v kateri je A $\text{CH}_2\text{-CH(OH)}$.

Za

ZENECA LIMITED:

PATENTNA PISARNA, d.o.o.
LJUBLJANA, ČOPOVA 14

5