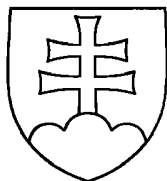


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(22) Dátum podania: 06.11.97

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9624516.2, 9624611.1,
9624614.5

(32) Dátum priority: 26.11.96, 26.11.96, 26.11.96

(33) Krajina priority: GB, GB, GB

(40) Dátum zverejnenia: 18.01.2000

(86) Číslo PCT: PCT/GB97/03054, 06.11.97

(21) Číslo dokumentu:

692-99

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7:

C 07D 451/14
C 07D 451/02
A 01N 43/90
C 07D 498/08
/(C 07D 498/08
C 07D 265/00
C 07D 221/00)

(71) Prihlasovateľ: ZENECA LIMITED, London, GB,

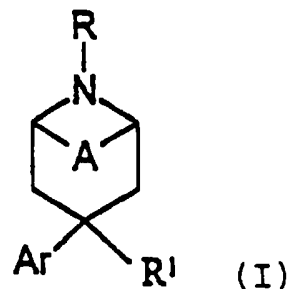
(72) Pôvodca vynálezu: Urch Christopher John, Bracknell, Berkshire, GB;
Lewis Terence, Bracknell, Berkshire, GB;
Sunley Raymond Leo, Bracknell, Berkshire, GB;
Salmon Raymond, Bracknell, Berkshire, GB;
Godfrey Christopher Richard Ayles, Bracknell, Berkshire, GB;
Brightwell Christopher Ian, Bracknell, Berkshire, GB;
Hotson Matthew Brian, Bracknell, Berkshire, GB;

(74) Zástupca: Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: Deriváty 8-azabicyklo[3,2,1]oktánu, 8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu, 9-azabicyklo[3,3,1]nonánu, 9-aza-3-oxabicyklo[3,3,1]nonánu a 9-aza-3-tiabicyklo[3,3,1]nonánu, prostriedky s ich obsahom, spôsob ich prípravy a ich použitie

(57) Anotácia.

Opisujú sa deriváty všeobecného vzorca (I), v ktorom A je $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$, kde X je metylén, síra alebo kyslík, alebo $\text{X}'\text{C}=\text{CY}$ alebo X' , WC-CYZ, kde X' , W, Y a Z sú vždy vodík, hydroxyl, acyloxyskupina, alkoxyl, alkylsilyloxyskupina, kyanoskupina alebo halogén, alebo X' a W, alebo Y a Z spolu s uhlíkom, na ktorý sú naviazané, tvoria karbonyl, s tým, že A nie je CH_2-CH_2 , Ar je prípadne substituovaný fenyl alebo 5-, alebo 6-členný heterocyklický kruh s 1 až 3 heteroatómami, ktorými sú dusík, kyslík a/alebo síra, a s aspoň jednou dvojitou väzbou medzi susediacimi atómami v kruhu, tento heterocyklický kruh je prípadne kondenzovaný s benzénovým kruhom, R je vodík, kyanoskupina alebo niektorá z organických skupín definovaných v opise, a R^1 je vodík, kyanoskupina, hydroxyl, aminoskupina, nitroskupina alebo niektorá z organických skupín definovaných v opise a ich adičné soli s kyselinami, kvartérne amóniové soli a N-oxidy. Ďalej sa opisuje spôsob prípravy týchto zlúčenín, insekticídne, akaricídne alebo nematocídne prostriedky, ktoré ich obsahujú, a spôsob ničenia a kontroly škodlivého hmyzu, roztočov alebo nematód.



Deriváty 8-azabicyklo[3,2,1]oktánu, 8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu, 9-azabicyklo[3,3,1]nonánu, 9-aza-3-oxabicyklo[3,3,1]-nonánu a 9-aza-3-tiabicyklo[3,3,1]nonánu, prostriedky s ich obsahom, spôsob ich prípravy a ich použitie

Doterajší stav techniky

Bicyklické zlúčeniny majúce farmaceutickú aktivitu sú opísané v publikácii J. Org. Chem., vol. 26, 1961, na stranách 395-407 a v spisoch US 3 133 073, DE 2749584, EP-A-0 122 580, FR 2548666, EP-A-0 315 390, EP-A-518 805 a US 5 491 148.

V spise GB 1061472 sú opísané tiabicyklononány majúce [4,2,1] alebo [3,3,1] kruhový systém, ktoré vykazujú fungicídnu, herbicídnu, baktericídnu, insekticídnu, miticídnu a nematocídnu aktivitu.

N-acetyl-3-azabicyklo[3,2,2]nonán fosfonáty použiteľné ako insekticídy, akaricídy a herbicídy sú opísané v americkom spise US 3 501 461.

Prihláška WO95/03306 týkajúca sa azacyklických heterocyklov opisuje ich použitie na ničenie artropód.

V uvedených spisoch GB 1061472, US 3 501 461 a WO95/03306 sa neuvádzajú 9-azabicyklo[3,3,1]nonány, 9-aza-3-oxabicyklo[3,3,1]nonány, 9-aza-3-tiabicyklo[3,3,1]nonány, 8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-ény alebo 8-azabicyklo[3,2,1]oktány.

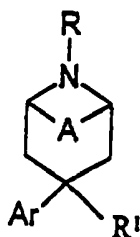
Oblasť techniky

Vynález sa týka nových bicyklických aminoderivátov, konkrétne derivátov 8-azabicyklo[3,2,1]oktánu, 8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu, 9-azabicyklo[3,3,1]nonánu, 9-aza-3-oxabicyklo[3,3,1]-nonánu a 9-aza-3-tiabicyklo[3,3,1]nonánu, spôsobu ich prípravy, insekticídnych, akaricídnych alebo nematocídnych

prostriedkov, ktoré ich obsahujú a spôsobov ničenia a kontroly škodlivého hmyzu, roztočov alebo nematód s ich použitím.

Podstata vynálezu

Vynález sa týka zlúčenín všeobecného vzorca I



(I)

v ktorom

- A predstavuje dvojväzbovú skupinu vzorca $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$ (kde X znamená metylénovú skupinu, atóm síry alebo kyslíka), $\text{X}'\text{C}=\text{CY}$ alebo $\text{X}'\text{WC}-\text{CYZ}$ (kde symboly X' , W, Y a Z nezávisle na sebe znamenajú vždy atóm vodíka, hydroxyskupinu, acyloxyskupinu, alkoxyskupinu, alkylsilyloxyskupinu, kyanoskupinu alebo atóm halogénu, alebo symboly X' a W alebo Y a Z spolu s atómom uhlíka, na ktorý sú naviazané, tvoria karbonylovú skupinu), s tým, že A nepredstavuje skupinu CH_2-CH_2 ,

- Ar znamená prípadne substituovanú fenylovú skupinu alebo 5- alebo 6-členný heterocyklický kruhový systém obsahujúci 1 až 3 heteroatómy nezávisle na sebe vybrané zo súboru zahŕňajúceho atómy dusíka, kyslíka a síry, a obsahujúcu aspoň jedno nenasýtenie (dvojitú väzbu) medzi susediacimi atómami v kruhu, tento heterocyklický kruh je prípadne kondenzovaný s benzénovým kruhom, a pričom substituenty, keď sú prítomné, sú vybrané zo súboru zahŕňajúceho atómy halogénov, kyanoskupinu, alkylové skupiny, alkenylové skupiny, alkinylové skupiny, alkoxy skupiny, halogénalkylové skupiny, halogénalkenylové skupiny, alkyltioskupiny a alkylaminoskupiny, ktoré vždy obsahujú až 6 atómov uhlíka,
- R predstavuje atóm vodíka, kyanoskupinu alebo skupinu vybranú zo súboru zahŕňajúceho alkylové, arylové, heteroarylové, aralkylové, heteroarylalkylové, alkenylové, aralkenylové, alkinylové, alkoxykarbonylové, alkánsulfonylové, arénsulfonylové, alkenyloxykarbonylové, aralkyloxykarbonylové, aryloxykarbonylové, heterocyklylalkylové, karbamoylové a ditiokarboxylové skupiny a skupiny $X''R^3$ (kde X'' znamená atóm kyslíka alebo skupinu NR^4), s tým, že keď R predstavuje alkenylovú, aralkenylovú alebo alkinylovú skupinu, neviaže sa táto skupina atómom uhlíka, z ktorého vychádza nenasýtená väzba, priamo na kruhový atóm dusíka vo všeobecnom vzorci I,
- R^1 znamená atóm vodíka, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu, alkoxy skupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, izokyanatoskupinu, acylaminoskupinu, hydroxyalkylovú skupinu, prípadne substituovanú heteroarylovú skupinu, alkoxyalkylovú skupinu, halogénalkylovú skupinu, halogénhydroxyalkylovú skupinu, aralkyloxyalkylovú skupinu, acyloxyalkylovú skupinu, amidoximidoskupinu, sulfonyloxyalkylovú skupinu, aminoalkylovú skupinu, alkoxykarbonylaminoskupinu, acylaminoalkylovú skupinu, kyanoalkylovú skupinu, iminoskupinu, formylovú skupinu, acylovú skupinu alebo zvyšok karboxylovej kyseliny alebo jej esteru alebo

amidu, alebo alkenylovú alebo alkinylovú skupinu, z týchto skupín je každá prípadne substituovaná halogénom, alkokyskupinou, cykloalkylovou skupinou, prípadne substituovanou arylovou skupinou, prípadne substituovanou heteroarylovou skupinou alebo kyanoskupinou, a

symbols R^3 a R^4 nezávisle na sebe predstavujú vždy atóm vodíka, alkylovú, arylovú, heteroarylovú, aralkylovú, heteroarylalkylovú, alkenylovú, aralkenylovú, alkinylovú, heterocyklylalkylovú alebo alkoxykarbonylovú skupinu alebo acylovú skupinu odvodenú od karboxylovej kyseliny,

pričom alkylové zvyšky v substituentoch R , R^3 a R^4 obsahujú vždy od 1 do 15 atómov uhlíka, a sú prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atómy halogénov, kyanoskupinu, karboxylovú skupinu, acylové skupiny odvodené od karboxylových kyselín, karbamoylovú skupinu, alkoxykarbonylové skupiny, alkokyskupiny, alkyléndioxyskupiny, hydroxyskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, acylaminoskupiny, imidátové skupiny a fosfonoskupinu, a pričom arylové, heteroarylové, aralkylové, heteroarylalkylové, alkenylové, aralkenylové, alkinylové, alkoxykarbonylové, alkánsulfonylové, arénsulfonylové, alkanyloxykarbonylové, aralkyloxykarbonylové, aryloxykarbonylové, heterocyklylalkylové, karbamoylové a ditiokarboxylové zvyšky v substituentoch R , R^3 a R^4 obsahujú vždy od 1 do 15 atómov uhlíka, a sú prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atómy halogénov, kyanoskupinu, karboxylovú skupinu, acylové skupiny odvodené od karboxylových kyselín, karbamoylovú skupinu, alkoxykarbonylové skupiny, alkokyskupiny, alkyléndioxyskupiny, hydroxyskupinu, nitroskupinu, halogénalkylové skupiny, alkylové skupiny, aminoskupinu, acylaminoskupiny, imidátové skupiny a fosfonoskupiny, a ich adičných solí s kyselinami, kvartérnych amóniových solí a N-oxidov.

Je potrebné vziať do úvahy, že bicycklické aminozlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu vyskytovať vo viac ako jednej

izomérnej forme, pretože jednotlivé skupiny môžu byť umiestnené buď v *exo*- alebo *endo*-konfigurácii, pričom vynález vo svojom rozsahu zahŕňa ako *exo*- tak aj *endo*-formy a ich zmesi v ľubovoľnom pomere a takisto akékoľvek ďalšie izoméne varianty vznikajúce v dôsledku *cis*- a *trans*-izomérie alebo v dôsledku prítomnosti chirálnych centier.

Medzi príklady 5- a 6-členných heterocyklických kruhových systémov predstavovaných zvyškom Ar patria skupiny na báze pyridínu, pyrazínu, pyridazínu, pirimidínu, pyrolu, pyrazolu, imidazolu, 1,2,3- a 1,2,4-triazolu, furánu, tiofénu, oxazolu, izoxazolu, tiazolu, izotiazolu, 1,2,3- a 1,2,4-oxadiazolu a 1,2,3- a 1,2,4-tiadiazolu, a čiastočne redukované skupiny obsahujúce jednu dvojitú väzbu, ktoré sú od nich odvodené, ako aj skupiny na báze oxatiolového, dioxolového a ditiolového kruhu, obsahujúce jednu dvojitú väzbu. Ar výhodne predstavuje halogénsubstituovanú fenylovú, pyridylovú alebo diazinylovú skupinu.

Pokiaľ Ar predstavuje 5- alebo 6-členný heterocyklický kruhový systém kondenzovaný s benzénovým kruhom, výhodne sa jedná o benzoxazolovú, indolovú, benzofuránovú, benzotiofénovú alebo benzimidazolovú skupinu.

Termín "halogén" zahŕňa fluór, chlór, bróm a jód.

Alkylové zvyšky výhodne obsahujú od 1 do 6, ešte výhodnejšie od 1 do 4 atómov uhlíka. Tieto zvyšky môžu byť priame alebo rozvetvené, a môže sa jednať napríklad o metylovú, etylovú, *n*- alebo izopropylovú alebo *n*-, sek-, izo- alebo terc-butyllovú skupinu.

Halogénalkylovou skupinou je výhodne halogénalkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, najmä fluóralkylová skupina (napríklad trifluórmetylová, 2,2,2-trifluóretylová alebo 2,2-difluóretylová skupina) alebo chlóralkylová skupina. Halogénalkylovou skupinou vo význame symbolu R je výhodne halogénalkylová skupina s 2 až 6 atómami uhlíka, ktorá neobsahuje

halogén na α -atóme uhlíka (napríklad 2,2,2-trifluóretylová alebo 2,2-difluóretylová skupina).

Alkenylové a alkinylové zvyšky v R^1 a v substituentoch Ar výhodne obsahujú od 2 do 6, a ešte výhodnejšie od 2 do 4, atómov uhlíka. Môžu byť priame alebo rozvetvené a kde to prichádza do úvahy, môžu byť alkenylové zvyšky buď v (E)- alebo (Z)-konfigurácii. Medzi príklady týchto skupín patria vinylová, alylová a propargylová skupina.

Medzi arylové skupiny patrí napríklad naftylová skupina, výhodne sa však jedná o fenylovú skupinu.

Medzi heteroarylové skupiny patria 5- a 6-členné aromatické kruhy obsahujúce jeden, dva, tri alebo štyri heteroatómy vybrané zo súboru zahŕňajúceho kyslík, síru a dusík, ktoré môžu byť kondenzované s benzenoidným kruhovým systémom. Medzi príklady heteroarylových skupín patrí pyridinylová, pyrimidinylová, pyridazinylová, pyrazinylová, triazinylová (1,2,3-, 1,2,4- a 1,3,5-), furylová, tienylová, pyrolylová, pyrazolylová, imidazolylová, triazolylová, (1,2,3- a 1,2,4-), tetrazolylová, oxazolylová, izoxazolylová, tiazolylová, izotiazolylová, oxadiazolylová, tiadiazolylová, chinolinylová, izochinolinylová, cinolinylová, chinazolinylová, chinoxalinylová, indolinylová, izoindolinylová, benzofuranylová, benzotienylová a benzimidazolinylová skupina.

Heterocyklylovou časťou heterocyklylalkylovej skupiny je kruh obsahujúci jeden alebo dva heteroatómy vybrané zo súboru zahŕňajúceho kyslík, síru a dusík. Medzi príklady takýchto kruhov patrí piperidínový, piperazínový, pyrrolidínový, tetrahydrofuránový, morfolínový, tietánový, pyridínový alebo tiazolový kruh.

Alkyléndioxyskupina je substituentom tvoriacim kruh, pričom tu najmä ide o alkyléndioxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka. Alkyléndioxyskupiny sú prípadne substituované halogénom (najmä fluórom), a ide napríklad o metyléndioxyskupinu (OCH_2O)

alebo difluórmetyléndioxyskupinu (OCF_2O).

Medzi vhodné adičné soli s kyselinami patria adičné soli s anorganickými kyselinami, ako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, dusičná a fosforečná, s organickými karboxylovými kyselinami, ako je kyselina šťavelová, vínna, mliečna, maslová, toluová, hexánová a ftalová, alebo sulfónovými kyselinami, ako je metán-, benzén- a toluénsulfónová kyselina. Medzi ďalšie príklady organických karboxylových kyselín patria halogenované kyseliny, ako je kyselina trifluórotová.

Podľa jedného konkrétneho uskutočnenia vynález opisuje zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom

A predstavuje dvojväzbovú skupinu vzorca $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$ (kde X znamená metylénovú skupinu, atóm síry alebo kyslíka), $\text{X}'\text{C}=\text{CY}$ alebo $\text{X}'\text{WC}-\text{CYZ}$ (kde symboly X', W, Y a Z nezávisle na sebe znamenajú vždy atóm vodíka, hydroxyskupinu, acyloxyskupinu (najmä alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka), alkoxyskupinu (najmä alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka), alkylsilyloxyskupinu (najmä alkylsilyloxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka), kyanoskupinu alebo atóm halogénu, alebo symboly X' a W alebo Y a Z spolu s atómom uhlíka, na ktorý sú naviazané, tvoria karbonylovú skupinu), s tým, že A nepredstavuje skupinu CH_2-CH_2 ,

Ar znamená prípadne substituovanú fenylovú skupinu alebo prípadne substituovaný 5- alebo 6-členný heterocyklický kruhový systém obsahujúci 1 až 3 heteroatómy nezávisle na sebe vybrané zo súboru zahŕňajúceho atómy dusíka, kyslíka a síry, a obsahujúci aspoň jedno nenasýtenie (dvojitú väzbu) medzi susediacimi atómami v kruhu, tento heterocyklický kruh je prípadne kondenzovaný s benzénovým kruhom, a pričom substituenty, keď sú prítomné, sú vybrané zo súboru zahŕňajúceho atómy halogénov, kyanoskupinu, alkylové skupiny (najmä alkylové skupiny s 1 až 4 atómami

uhlíka), alkenylové skupiny (najmä alkenylové skupiny s 2 až 4 atómami uhlíka), alkinylové skupiny (najmä alkinylové skupiny s 2 až 4 atómami uhlíka), alkoxy skupiny (najmä alkoxy skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka), halogénalkylové skupiny (najmä halogénalkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka), halogénalkenylové skupiny (najmä halogénalkenylové skupiny s 2 až 4 atómami uhlíka), alkyltioskupiny (najmä alkyltioskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka) a alkylaminoskupiny (najmä mono- alebo dialkylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, ako mono- alebo dialkylaminoskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v každej alkylovej časti),

- R predstavuje atóm vodíka, kyanoskupinu alebo skupinu vybranú zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny (najmä alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka), arylové skupiny (najmä fenylovú skupinu), heteroarylové skupiny (najmä pyridinylovú alebo pyrimidinylovú skupinu), aralkylové skupiny (najmä arylalkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, ako sú fenylalkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti), heteroarylalkylové skupiny (najmä heteroarylalkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, ako sú pyridinylalkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo pyrimidinylalkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti), alkenylové skupiny (najmä alkenylové skupiny s 3 až 4 atómami uhlíka), aralkenylové skupiny (najmä arylalkenylové skupiny s 3 až 4 atómami uhlíka v alkenylovej časti, ako sú fenylalkenylové skupiny s 3 až 4 atómami uhlíka v alkenylovej časti), alkinylové skupiny (najmä alkinylové skupiny s 3 až 4 atómami uhlíka), alkoxykarbonylové skupiny (najmä alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti), alkánsulfonylové skupiny (najmä alkánsulfonylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka), arénsulfonylové skupiny (najmä fenylsulfonylovú skupinu), alkenyloxykarbonylové skupiny (najmä alkenyloxykarbonylové skupiny s 3 až 4 atómami uhlíka v alkenylovej časti),

aralkyloxykarbonylové skupiny (najmä fenylalkoxykarbonylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti), aryloxykarbonylové skupiny (najmä fenoxycarbonylovú skupinu), heterocyklylalkylové skupiny (najmä heterocyklylalkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, sú piperidinylalkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti), karbamoylovú skupinu ($\text{H}_2\text{NC(O)}$), ditiokarboxylové skupiny a skupiny $\text{X}'\text{R}^3$ (kde X' znamená atóm kyslíka alebo skupinu NR^4), s tým, že keď R predstavuje alkenylovú, aralkenylovú alebo alkinylovú skupinu, neviaže sa táto skupina atómom uhlíka, z ktorého vychádza nenasýtená väzba priamo na kruhový atóm dusíka vo všeobecnom vzorci I,

R^1 znamená atóm vodíka, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu (najmä alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka), alkoxyskupinu (najmä alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka), aminoskupinu (najmä nesubstituovanú aminoskupinu, mono- alebo dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo aminoskupinu substituovanú formylovou skupinou), nitroskupinu, izokyanatoskupinu, acylaminoskupinu (najmä alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo fenylkarbonylaminoskupinu), hydroxyalkylovú skupinu (najmä monohydroxyalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka), prípadne substituovanú heteroarylovú skupinu (najmä tetrazolovú, oxadiazolovú, pyridinylovú alebo pyrimidinylovú skupinu prípadne substituovanú halogénom, alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, halogénalkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo halogénalkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka), alkoxyalkylovú skupinu (najmä alkoxyalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti), halogénalkylovú skupinu (najmä halogénalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka), halogénhydroxyalkylovú skupinu (najmä halogénhydroxyalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je 2-hydroxy-1,1-difluóretylová skupina), aralkyloxyalkylovú

skupinu (najmä fenylalkoxyalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti), acyloxyalkylovú skupinu (najmä alkylkarbonyloxyalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti), amidoximidoskupinu ($C(NH_2)NOH$), sulfonyloxyalkylovú skupinu (najmä sulfonyloxyalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka), aminoalkylovú skupinu (najmä aminoalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka), alkoxykarbonylaminoskupinu (najmä alkoxykarbonylaminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti), acylaminoalkylovú skupinu (najmä alkylkarbonylaminoalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo fenylkarbonylaminoalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti), kyanoalkylovú skupinu (najmä kyanoalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti), iminoskupinu (najmä hydroxyiminoskupinu ($HON=CH$) alebo alkoxyiminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka), formylovú skupinu, acylovú skupinu (najmä alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti) alebo zvyšok karboxylovej kyseliny alebo jej esteru (najmä alkylesteru s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo amidu (najmä nesubstituovaného amidu alebo N, N-dialkylamidu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej časti), alebo alkenylovú skupinu (najmä alkenylovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka) alebo alkinylovú skupinu (najmä alkinylovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka), z týchto skupín je každá prípadne substituovaná halogénom, alkoxyskupinou (najmä alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka), cykloalkylovou skupinou (najmä cykloalkylovou skupinou s 3 až 7 atómami uhlíka, ako je cyklopropylová alebo cyklohexylová skupina), prípadne substituovanou arylovou skupinou (najmä fenylovou skupinou prípadne substituovanou halogénom, alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, halogénalkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo halogénalkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka), prípadne substituovanou heteroarylovou skupinou (najmä pyridinylovou alebo pyrimidinylovou skupinou prípadne substituova-

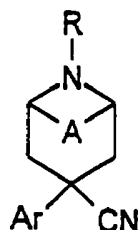
nou halogénom, alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, halogénalkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxy skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo halogénalkoxy skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka) alebo kyanoskupinou, a

symboly R^3 a R^4 nezávisle na sebe predstavujú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu (najmä alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka), arylovú skupinu (najmä fenylovú skupinu), heteroarylovú skupinu (najmä pyridinylovú alebo pyrimidinylovú skupinu), aralkylovú skupinu (najmä arylalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, ako je fenylalkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti), heteroarylalkylovú skupinu (najmä heteroarylalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, ako je pyridinylalkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo pyrimidinylalkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti), alkenylovú skupinu (najmä alkenylovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka), aralkenylovú skupinu (najmä arylalkenylovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka v alkenylovej časti, ako je fenylalkenylová skupina s 2 až 4 atómami uhlíka v alkenylovej časti), alkinylovú skupinu (najmä alkinylovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka), heterocyklylalkylovú skupinu (najmä heterocyklylalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, ako je piperidinylalkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti), alkoxykarbonylovú skupinu (najmä alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti) alebo acylovú skupinu odvodenú od karboxylovej kyseliny (najmä alkylkarbonyloxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti),

pričom alkylové zvyšky v substituentoch R , R^3 a R^4 obsahujú vždy od 1 do 15 atómov uhlíka, a sú prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atómy halogénov, kyanoskupinu, karboxylovú skupinu (HOC(O)), acylové skupiny odvodené od karboxylových kyselín

(najmä alkylkarbonyloxyskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti), karbamoylovú skupinu ($\text{H}_2\text{NC}(\text{O})$), alkoxykarbonylové skupiny (najmä alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti), alkoxyskupiny (najmä alkoxyskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka), alkyléndioxyskupiny (najmä alkyléndioxyskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka), hydroxyskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, acylaminoskupiny (najmä alkylkarbonylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti), imidátové skupiny (skupiny $\text{alkyl}[\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{O})]$ s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti) a fosfonoskupinu ($\text{OP}(\text{OH})_2$), a pričom arylové, heteroarylové, aralkylové, heteroarylalkylové, alkenylové, aralkenylové, alkinylové, alkoxykarbonylové, alkánsulfonylové, arénsulfonylové, alkenyloxykarbonylové, aralkyloxykarbonylové, aryloxykarbonylové, heterocyklylalkylové, karbamoylové a ditiokarboxylové zvyšky v substituentoch R , R^3 a R^4 obsahujú vždy od 1 do 15 atómov uhlíka, a sú prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atómy halogénov, kyanoskupinu, karboxylovú skupinu ($\text{HOC}(\text{O})$), acylové skupiny odvodené od karboxylových kyselín (najmä alkylkarbonyloxyskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti), karbamoylovú skupinu ($\text{H}_2\text{NC}(\text{O})$), alkoxykarbonylové skupiny (najmä alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti), alkoxyskupiny (najmä alkoxyskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka), alkyléndioxyskupiny (najmä alkyléndioxyskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka), hydroxyskupinu, nitroskupinu, halogénalkylové skupiny (najmä halogénalkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka), alkylové skupiny (najmä alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka), aminoskupinu, acylaminoskupiny (najmä alkylkarbonylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti), imidátové skupiny (skupiny $\text{alkyl}[\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{O})]$ s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti) a fosfonoskupinu ($\text{OP}(\text{OH})_2$), a ich adičné soli s kyselinami, kvartérne amóniové soli a N-oxidy.

Podľa iného uskutočnenia vynález opisuje zlúčeniny všeobecného vzorca Ia



(Ia)

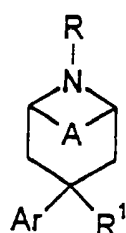
v ktorom

- A predstavuje dvojvázbovú skupinu vzorca $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$, kde X znamená metylénovú skupinu, atóm síry alebo kyslíka,
- Ar znamená prípadne substituovanú fenylovú skupinu alebo 5- alebo 6-členný heterocyklický kruhový systém obsahujúci 1 až 3 heteroatómy nezávisle na sebe vybrané zo súboru zahŕňajúceho atómy dusíka, kyslíka a síry, a obsahujúce aspoň jedno nenasýtenie (dvojitú väzbu) medzi susediacimi atómami v kruhu, pričom substituenty, keď sú prítomné, sú vybrané zo súboru zahŕňajúceho atómy halogénov, alkylové skupiny, alkenylové skupiny, alkinylové skupiny, alkoxy-skupiny, halogénalkylové skupiny, halogénalkenylové skupiny, alkyltioskupiny a alkylaminoskupiny, ktoré vždy obsahujú až 6 atómov uhlíka, a
- R predstavuje atóm vodíka, kyanoskupinu alebo skupinu vybranú zo súboru zahŕňajúceho alkylové, arylové, hetero-arylové, aralkylové, heteroarylalkylové, alkenylové, aralkenylové, alkinylové, alkoxykarbonylové, alkánsulfonylové, arénsulfonylové, alkanyloxykarbonylové, aralkyloxykarbonylové, aryloxykarbonylové, heterocyklylalkylové, karbamoylové a ditiokarboxylové skupiny, tieto skupiny obsahujú vždy od 1 do 15 atómov uhlíka a sú prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atómy halogénov, kyanoskupinu, karboxylovú skupinu, acylové skupiny odvodené od karboxylových kyselín, karbamoylovú skupinu, alkoxykarbonylové skupiny, alkoxyskupiny, alkyléndioxyskupiny, hydroxysku-

pinu, nitroskupinu, halogénalkylové skupiny, alkylové skupiny, aminoskupinu, acylaminoskupiny, imidátové skupiny a fosfonoskupinu,

a ich adičné soli s kyselinami, kvartérne amóniové soli a N-oxidy.

Podľa ďalšieho uskutočnenia vynález opisuje zlúčeniny všeobecného vzorca Ib



(Ib)

v ktorom

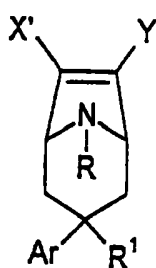
- A predstavuje dvojväzbovú skupinu vzorca $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$, kde X znamená metylénovú skupinu, atóm síry alebo kyslíka,
- Ar znamená prípadne substituovanú fenylovú skupinu alebo 5- alebo 6-členný heterocyklický kruhový systém obsahujúci 1 až 3 heteroatómy nezávisle na sebe vybrané zo súboru zahŕňajúceho atómy dusíka, kyslíka a síry, a obsahujúci aspoň jedno nenasýtenie (dvojitú väzbu) medzi susediacimi atómami v kruhu, pričom substituenty, keď sú prítomné, sú vybrané zo súboru zahŕňajúceho atómy halogénov, alkylové skupiny, alkenylové skupiny, alkinylové skupiny, alkoxy-skupiny, halogénalkylové skupiny, halogénalkenylové skupiny, alkyltioskupiny a alkylaminoskupiny, ktoré vždy obsahujú až 6 atómov uhlíka,
- R predstavuje atóm vodíka, kyanoskupinu alebo skupinu vybranú zo súboru zahŕňajúceho alkylové, arylové, hetero-arylové, aralkylové, heteroarylalkylové, alkenylové, aralkenylové, alkinylové, alkoxykarbonylové, alkánsulfonylové, arénsulfonylové, alkanyloxykarbonylové, aralkyl-

oxykarbonylové, aryloxykarbonylové, heterocyklylalkylové, karbamoylové a ditiokarboxylové skupiny, tieto skupiny obsahujú vždy od 1 do 15 atómov uhlíka a sú prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atómy halogénov, kyanoskupinu, karboxylovú skupinu, acylové skupiny odvodené od karboxylových kyselín, karbamoylovú skupinu, alkoxykarbonylové skupiny, alkoxyskupiny, alkyléndioxyskupiny, hydroxyskupinu, nitroskupinu, halogénalkylové skupiny, alkylové skupiny, aminoskupinu, acylaminoskupiny, imidátové skupiny a fosfonoskupinu, a

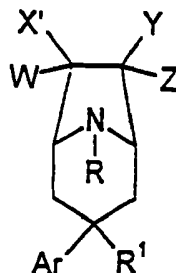
R^1 znamená hydroxyskupinu alebo skupinu vybranú zo súboru zahŕňajúceho alkoxyskupinu, aminoskupinu, acylaminoskupiny, hydroxyalkylové skupiny, alkoxyalkylové skupiny, halogénalkylové skupiny, halogénhydroxyalkylové skupiny, aralkyloxyalkylové skupiny, acyloxyalkylové skupiny, sulfonyloxyalkylové skupiny, aminoalkylové skupiny, acylaminoalkylové skupiny, kyanoalkylové skupiny, formylovú skupinu, acylové skupiny, zvyšky karboxylových kyselín a ich esterov a amidov, alkenylové a alkynylové skupiny, ktoré sú prípadne substituované halogénom, alkoxyskupinou, arylovou skupinou, heteroarylovou skupinou alebo kyanoskupinou,

a ich adičné soli s kyselinami, kvartérne amóniové soli a N-oxidy.

Podľa ešte ďalšieho uskutočnenia vynález opisuje zlúčeniny všeobecného vzorca Ic alebo Id



(Ic)



(Id)

kde

Ar znamená prípadne substituovanú fenylovú skupinu alebo 5- alebo 6-členný heterocyklický kruhový systém obsahujúci 1 až 3 heteroatómy nezávisle na sebe vybrané zo súboru zahŕňajúceho atómy dusíka, kyslíka a síry, a obsahujúcu aspoň jedno nenasýtenie (dvojitú väzbu) medzi susediacimi atómami v kruhu, pričom substituenty, keď sú prítomné, sú vybrané zo súboru zahŕňajúceho atómy halogénov, alkylové skupiny, alkenylové skupiny, alkinylové skupiny, alkoxy- skupiny, halogénalkylové skupiny, halogénalkenylové skupiny, alkyltioskupiny a alkylaminoskupiny, ktoré vždy obsahujú až 6 atómov uhlíka,

R predstavuje atóm vodíka, kyanoskupinu alebo skupinu vybranú zo súboru zahŕňajúceho alkylové, arylové, hetero- arylové, aralkylové, heteroarylalkylové, alkenylové, aralkenylové, alkinylové, alkoxykarbonylové, alkánsulfo- nylové, arénsulfonylové, alkanyloxykarbonylové, aralkyl- oxykarbonylové, aryloxykarbonylové, heterocyklylalkylové, karbamoylové a ditiokarboxylové skupiny, tieto skupiny obsahujú vždy od 1 do 15 atómov uhlíka, a sú prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atómy halogénov, kyanoskupinu, karboxylovú skupinu, acylové skupiny odvodené od karboxylových kyselín, karbamoylovú skupinu, alkoxykarbonylové skupiny, alkoxyskupiny, alkyléndioxyskupiny, hydroxyskupinu, nitroskupinu, halogénalkylové skupiny, alkylové skupiny, aminoskupinu, acylaminoskupiny, imidátové skupiny a fosfonoskupinu,

R¹ znamená kyanoskupinu, a

symboly W, X', Y a Z sú nezávisle na sebe vybrané zo súboru zahŕňajúceho atóm vodíka, hydroxyskupinu, acyloxyskupiny, alkoxyskupiny, alkylsilyloxyskupiny a atómy halogénov,

a ich adičné soli s kyselinami, kvartérne amóniové soli

a N-oxidy.

Podľa ďalšieho uskutočnenia vynález opisuje zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých A predstavuje skupinu $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ alebo $\text{CH}=\text{CH}$.

Podľa iného uskutočnenia vynález opisuje zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých Ar znamená fenylovú, pyridinyl-ovú, pyridazinylovú alebo pyrazinylovú skupinu, pričom ktorákoľvek z týchto skupín je prípadne substituovaná halogénom (najmä fluórom, chlóróm alebo brómom), alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka (najmä metylovou skupinou), alkoxy-skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka (najmä metoxy-skupinou), alkenylovou skupinou s 2 až 4 atómami uhlíka, alkinylovou skupinou s 2 až 4 atómami uhlíka alebo kyanoskupinou.

Podľa ďalšieho uskutočnenia vynález opisuje zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých R predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka (prípadne substituovanú kyanoskupinou, skupinou CO_2 (alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo fenylovou skupinou (ktorá je sama prípadne substituovaná halogénom, alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxy-skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, halogénalkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo halogénalkoxy-skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka), halogénalkylovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka (v ktorej je α -atóm uhlíka nesubstituovaný), alkenylovú skupinu s 3 až 4 atómami uhlíka alebo alkinylovú skupinu s 3 až 4 atómami uhlíka, s tým, že keď R predstavuje alkenylovú alebo alkinylovú skupinu, neviaže sa táto skupina atómom uhlíka, z ktorého vychádza nenasýtená väzba, priamo na kruhový atóm dusíka vo všeobecnom vzorci I.

Podľa iného uskutočnenia vynález opisuje zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých A predstavuje skupinu $\text{X}'\text{C}=\text{CY}$ alebo $\text{CH}_2\text{-CYZ}$, kde symboly X' a Y majú už skôr definované významy a Z má už skôr definovaný význam, ale neznamena atóm vodíka.

Podľa ďalšieho uskutočnenia vynález opisuje zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých A predstavuje skupinu $X'C=CY$, kde symboly X' a Y majú už definované významy (ale výhodne obidva tieto symboly predstavujú atómy vodíka).

Podľa iného uskutočnenia vynález opisuje zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých A predstavuje skupinu CH_2-CYZ , kde Y predstavuje atóm vodíka alebo halogénu (najmä fluóru alebo chlóru) a Z znamená atóm halogénu (najmä fluóru).

Podľa ešte iného uskutočnenia vynález opisuje zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých R^1 predstavuje kyanoskupinu.

Podľa ďalšieho uskutočnenia vynález opisuje zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých Ar znamená fenylovú alebo pyridinylovú skupinu, pričom ktorákoľvek z týchto skupín je prípadne substituovaná halogénom (najmä fluórom, chlórrom alebo brómom), kyanoskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo halogénalkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka.

Podľa ešte ďalšieho uskutočnenia vynález opisuje zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých R predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, halogénalkylovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka (v ktorej je α -atóm uhlíka nesubstituovaný, najmä fluóralkylovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka), alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, kyanoalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkenylovú skupinu s 3 až 4 atómami uhlíka alebo alkinylovú skupinu s 3 až 4 atómami uhlíka, s tým, že keď R predstavuje alkenylovú alebo alkinylovú skupinu, neviaže sa táto skupina atómom uhlíka, z ktorého vychádza nenasýtená väzba, priamo na kruhový atóm dusíka vo všeobecnom vzorci I.

Podľa ešte iného uskutočnenia vynález opisuje zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých Ar znamená pyridinylovú skupinu prípadne substituovanú halogénom (najmä chlórrom alebo brómom).

Konkrétne zlúčeniny všeobecného vzorca I sú uvedené ďalej v tabuľkách.

Tabuľka I

V tabuľke I sú uvedené zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých A predstavuje skupinu $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$ a významy symbolov Ar, R, R^1 a X, spolu s molekulárnym ionom určeným pre jednotlivé zlúčeniny, sú uvedené v tabuľke.

Zlúč. číslo	Ar	R	R^1	X	molekulárny ión
1	pyrid-3-yl	alyl	CN	CH_2	267
2	pyrid-3-yl	benzyl	CN	CH_2	317
3	pyrid-3-yl	3-chlórbenzyl	CN	CH_2	351
4	5-chlórpyrid-3-yl	metyl	CN	O	278 (MH^+)
5	5-chlórpyrid-3-yl	2-metylpropyl	CN	CH_2	317
6	5-chlórpyrid-3-yl	alyl	CN	CH_2	301
7	5-chlórpyrid-3-yl	3-chlórbenzyl	CN	CH_2	385
8	5-brómpyrid-3-yl	metyl	CN	CH_2	319
9	5-brómpyrid-3-yl	metyl	CN	O	322 (MH^+)
10	5-brómpyrid-3-yl	2-metylpropyl	CN	CH_2	361
11	5-brómpyrid-3-yl	alyl	CN	CH_2	345
12	5-brómpyrid-3-yl	2,2,2-trifluóretyl	CN	CH_2	387
13	5-brómpyrid-3-yl	benzyl	CN	CH_2	395
14	5-brómpyrid-3-yl	3-chlórbenzyl	CN	CH_2	431
15	6-chlórpyrazin-2-yl	metyl	CN	CH_2	276
16	6-chlórpyrazin-2-yl	2-metylpropyl	CN	CH_2	318
17	6-chlórpyrazin-2-yl	alyl	CN	CH_2	302
18	6-chlórpyrazin-2-yl	benzyl	CN	CH_2	352

Zlúč. číslo	Ar	R	R ¹	X	molekulárny ión
19	6-chlórpyrazin-2-yl	3-chlórbenzyl	CN	CH ₂	386
20	3,5-dichlórfenyl	metyl	CN	CH ₂	308
21	3,5-dichlórfenyl	2-metylpropyl	CN	CH ₂	350
22	3,5-dichlórfenyl	alyl	CN	CH ₂	334
23	3,5-dichlórfenyl	2,2,2-trifluóretyl	CN	CH ₂	376
24	3,5-dichlórfenyl	benzyl	CN	CH ₂	384
25	3,5-dichlórfenyl	3-chlórbenzyl	CN	CH ₂	418
26	5-chlórpyrid-3-yl	metyl	CN	CH ₂	
27	5-chlórpyrid-3-yl	benzyl	CN	CH ₂	
28	5-chlórpyrid-3-yl	2,2,2-trifluóretyl	CN	CH ₂	
29	6-chlórpyrazin-2-yl	2,2,2-trifluóretyl	CN	CH ₂	
30	5-chlórpyrid-3-yl	(CH ₂ =CHO) CO	CN	CH ₂	
31	5-chlórpyrid-3-yl	vodík	CN	CH ₂	

Tabuľka II

V tabuľke II sú uvedené zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých A predstavuje skupinu -CH=CH- a významy symbolov Ar a R sú uvedené v tabuľke

Zlúč. číslo	Ar	R	R ¹
1	5-brómpyrid-3-yl	metyl	CN
2	5-chlórpyrid-3-yl	metyl	CN
3	6-chlórpyrazin-2-yl	metyl	CN
4	pyrid-3-yl	metyl	CN
5	5-chlórpyrid-3-yl	benzyl	CN

Zlúč. číslo	Ar	R	R ¹
6	5-chlórpyrid-3-yl	vodík	CN
7	5-chlórpyrid-3-yl	2,2-difluóretyl	CN
8	5-brómpyrid-3-yl	CH ₂ =CHOC(O)	CN
9	5-brómpyrid-3-yl	vodík	CN
10	5-brómpyrid-3-yl	CH ₂ =CHCH ₂	CN
11	5-brómpyrid-3-yl	2,2,2-trifluóretyl	CN
12	5-brómpyrid-3-yl	2-metylpentyl	CN
13	5-chlórpyrid-3-yl	2,2,2-trifluóretyl	CN
14	5-chlórpyrid-3-yl	2-metylpropyl	CN
15	5-chlórpyrid-3-yl	etoxykarbonyl	CN
16	5-chlórpyrid-3-yl	3,3,3-trifluórpropyl	CN
17	5-chlórpyrid-3-yl	propargyl	CN
18	5-chlórpyrid-3-yl	but-2-in-4-yl	CN
19	5-chlórpyrid-3-yl	2-kyanoetyl	CN
20	5-chlórpyrid-3-yl	metylpropionyl	CN
21	5-chlórpyrid-3-yl	karbonyloxymetylpropion-2-yl	CN
22	5-chlórpyrid-3-yl	metoxy	CN
23	5-chlórpyrid-3-yl	benzoyloxy	CN
24	5-chlórpyrid-3-yl	hydroxy	CN
25	6-metoxypyrazin-2-yl	metyl	CN
26	5-brómpyridin-3-yl	CH ₂ CHF ₂	CN
27	5-brómpyridin-3-yl	CH ₂ C≡CH	CN
28	5-brómpyridin-3-yl	CH ₂ C≡CCH ₃	CN
29	5-brómpyridin-3-yl	CH ₂ CO ₂ CH ₃	CN
30	5-brómpyridin-3-yl	CH(CH ₃)CO ₂ CH ₃	CN

Zlúč. číslo	Ar	R	R ¹
31	5-brómpyridin-3-yl	CO ₂ CH ₃	CN
32	5-brómpyridin-3-yl	CH ₂ CH ₂ CN	CN
33	5-brómpyridin-3-yl	CH ₂ CN	CN
34	5-brómpyridin-3-yl	CH ₂ C ₆ H ₅	CN
35	5-brómpyridin-3-yl	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CN
36	5-brómpyridin-3-yl	(CH ₂) ₂ CF ₃	CN
37	5-chlóropyridin-3-yl	CH ₂ CH=CH ₂	CN
38	5-chlóropyridin-3-yl	CH ₂ CO ₂ CH ₃	CN
39	5-chlóropyridin-3-yl	CH(CH ₃)CO ₂ CH ₃	CN
40	5-chlóropyridin-3-yl	CO ₂ CH ₃	CN
41	5-chlóropyridin-3-yl	CH ₂ CN	CN
42	5-kyanopyridin-3-yl	CH ₂ CHF ₂	CN
43	5-kyanopyridin-3-yl	CH ₂ CF ₃	CN
44	5-kyanopyridin-3-yl	vodík	CN
45	5-kyanopyridin-3-yl	CH ₂ CH=CH ₂	CN
46	5-kyanopyridin-3-yl	CH ₂ C≡CH	CN
47	5-kyanopyridin-3-yl	CH ₂ C≡CCH ₃	CN
48	5-kyanopyridin-3-yl	CH ₂ CO ₂ CH ₃	CN
49	5-kyanopyridin-3-yl	CH(CH ₃)CO ₂ CH ₃	CN
50	5-kyanopyridin-3-yl	CO ₂ CH ₃	CN
51	5-kyanopyridin-3-yl	CH ₂ CH ₂ CN	CN
52	5-kyanopyridin-3-yl	CH ₂ CN	CN
53	5-kyanopyridin-3-yl	CH ₂ C ₆ H ₅	CN
54	5-kyanopyridin-3-yl	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CN
55	5-kyanopyridin-3-yl	CH ₃	CN
56	5-kyanopyridin-3-yl	(CH ₂) ₂ CF ₃	CN

Zlúč. číslo	Ar	R	R ¹
57	5-metoxypyridin-3-yl	CH ₂ CHF ₂	CN
58	5-metoxypyridin-3-yl	CH ₂ CF ₃	CN
59	5-metoxypyridin-3-yl	vodík	CN
60	5-metoxypyridin-3-yl	CH ₂ CH=CH ₂	CN
61	5-metoxypyridin-3-yl	CH ₂ C≡CH	CN
62	5-metoxypyridin-3-yl	CH ₂ C≡CCH ₃	CN
63	5-metoxypyridin-3-yl	CH ₂ CO ₂ CH ₃	CN
64	5-metoxypyridin-3-yl	CH(CH ₃)CO ₂ CH ₃	CN
65	5-metoxypyridin-3-yl	CO ₂ CH ₃	CN
66	5-metoxypyridin-3-yl	CH ₂ CH ₂ CN	CN
67	5-metoxypyridin-3-yl	CH ₂ CN	CN
68	5-metoxypyridin-3-yl	CH ₂ C ₆ H ₅	CN
69	5-metoxypyridin-3-yl	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CN
70	5-metoxypyridin-3-yl	CH ₃	CN
71	5-metoxypyridin-3-yl	(CH ₂) ₂ CF ₃	CN
72	5-acetylenylpyridin-3-yl	CH ₂ CHF ₂	CN
73	5-acetylenylpyridin-3-yl	CH ₂ CF ₃	CN
74	5-acetylenylpyridin-3-yl	vodík	CN
75	5-acetylenylpyridin-3-yl	CH ₂ CH=CH ₂	CN
76	5-acetylenylpyridin-3-yl	CH ₂ C≡CH	CN
77	5-acetylenylpyridin-3-yl	CH ₂ C≡CCH ₃	CN
78	5-acetylenylpyridin-3-yl	CH ₂ CO ₂ CH ₃	CN
79	5-acetylenylpyridin-3-yl	CH(CH ₃)CO ₂ CH ₃	CN
80	5-acetylenylpyridin-3-yl	CO ₂ CH ₃	CN
81	5-acetylenylpyridin-3-yl	CH ₂ CH ₂ CN	CN
82	5-acetylenylpyridin-3-yl	CH ₂ CN	CN

Zlúč. číslo	Ar	R	R ¹
83	5-acetylenylpyridin-3-yl	CH ₂ C ₆ H ₅	CN
84	5-acetylenylpyridin-3-yl	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CN
85	5-acetylenylpyridin-3-yl	CH ₃	CN
86	5-acetylenylpyridin-3-yl	(CH ₂) ₂ CF ₃	CN
87	6-chlórpyrazin-2-yl	CH ₂ CHF ₂	CN
88	6-chlórpyrazin-2-yl	CH ₂ CF ₃	CN
89	6-chlórpyrazin-2-yl	vodík	CN
90	6-chlórpyrazin-2-yl	CH ₂ CH=CH ₂	CN
91	6-chlórpyrazin-2-yl	CH ₂ C≡CH	CN
92	6-chlórpyrazin-2-yl	CH ₂ C≡CCH ₃	CN
93	6-chlórpyrazin-2-yl	CH ₂ CO ₂ CH ₃	CN
94	6-chlórpyrazin-2-yl	CH(CH ₃)CO ₂ CH ₃	CN
95	6-chlórpyrazin-2-yl	CO ₂ CH ₃	CN
96	6-chlórpyrazin-2-yl	CH ₂ CH ₂ CN	CN
97	6-chlórpyrazin-2-yl	CH ₂ CN	CN
98	6-chlórpyrazin-2-yl	CH ₂ C ₆ H ₅	CN
99	6-chlórpyrazin-2-yl	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CN
100	6-chlórpyrazin-2-yl	(CH ₂) ₂ CF ₃	CN
101	6-metoxypyrazin-2-yl	CH ₂ CHF ₂	CN
102	6-metoxypyrazin-2-yl	CH ₂ CF ₃	CN
103	6-metoxypyrazin-2-yl	vodík	CN
104	6-metoxypyrazin-2-yl	CH ₂ CH=CH ₂	CN
105	6-metoxypyrazin-2-yl	CH ₂ C≡CH	CN
106	6-metoxypyrazin-2-yl	CH ₂ C≡CCH ₃	CN
107	6-metoxypyrazin-2-yl	CH ₂ CO ₂ CH ₃	CN
108	6-metoxypyrazin-2-yl	CH(CH ₃)CO ₂ CH ₃	CN

Zlúč. číslo	Ar	R	R ¹
109	6-metoxypyrazin-2-yl	CO ₂ CH ₃	CN
110	6-metoxypyrazin-2-yl	CH ₂ CH ₂ CN	CN
111	6-metoxypyrazin-2-yl	CH ₂ CN	CN
112	6-metoxypyrazin-2-yl	CH ₂ C ₆ H ₅	CN
113	6-metoxypyrazin-2-yl	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CN
114	6-metoxypyrazin-2-yl	(CH ₂) ₂ CF ₃	CN
115	5-chlórpyridin-3-yl	CH ₂ C ₆ H ₅	H
116	5-chlórpyridin-3-yl	CO(OCH ₂ CH ₃)	CN
117	5-chlórpyridin-3-yl	CO(OCH(CH ₃))CO(OCH ₃)	CN

Tabuľka III

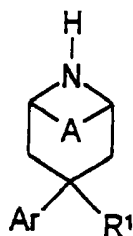
V tabuľke III sú uvedené zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých A predstavuje skupinu -CX'W-CH₂- a významy symbolov Ar, R, X' a W sú uvedené v tabuľke III

Zlúč. číslo	Ar	R	R ¹	X'	W
1	5-brómpyrid-3-yl	metyl	CN	exo-terc-butyl-dimetylsilyloxy	H
2	5-chlórpyrid-3-yl	metyl	CN	exo-terc-butyl-dimetylsilyloxy	H
3	6-chlórpyrazin-2-yl	metyl	CN	exo-terc-butyl-dimetylsilyloxy	H
4	5-brómpyrid-3-yl	metyl	CN	exo-hydroxy	H
5	5-chlórpyrid-3-yl	metyl	CN	exo-hydroxy	H
6	6-chlórpyrazin-2-yl	metyl	CN	exo-hydroxy	H
7	pyrid-3-yl	metyl	CN	exo-hydroxy	H
8	5-brómpyrid-3-yl	metyl	CN	exo-F	H
9	5-brómpyrid-3-yl	metyl	CN	=O	

Zlúč. číslo	Ar	R	R ¹	X'	W
10	5-brómpyrid-3-yl	metyl	CN	F	F
11	5-chlórpyrid-3-yl	benzyl	CN	exo-terc-butyl-dimetylsilyloxy	H
12	5-chlórpyrid-3-yl	benzyl	CN	exo-hydroxy	H
13	5-chlórpyrid-3-yl	benzyl	H	exo-CN	H
14	5-chlórpyrid-3-yl	benzyl	H	endo-CN	H
15	5-chlórpyrid-3-yl	benzyl	H	exo-terc-butyl-dimetylsilyloxy	H
16	5-chlórpyrid-3-yl	benzyl	H	exo-hydroxy	H
17	5-chlórpyrid-3-yl	benzyl	H	=O	

Zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné pripraviť adaptáciou spôsobov opísaných v literatúre, s použitím jedného alebo viacerých z nasledujúcich syntetických postupov opísaných ďalej a potom ilustrovaných v príkladoch, alebo kombináciou spôsobov známych z literatúry s ďalej opísanými spôsobmi. Symbol R⁵ v nasledujúcom opise predstavuje alkylovú alebo fenylalkylovú skupinu (najmä benzylovú skupinu).

Zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca II

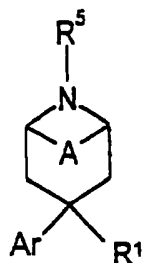


(II)

so zlúčeninou všeobecného vzorca RL, kde L predstavuje vhodnú odstupujúcu skupinu, ako atóm halogénu alebo trifluórmétánsulfonátovú (triflátovú) skupinu, prípadne v prítomnosti vhodnej zásady, ako je uhličitan draselný.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých R^1 má iný význam ako kyanoskupinu, je možné pripraviť prispôbením postupov opísaných buď na premenu kyanoskupiny na požadovanú skupinu R^1 alebo na nahradenie kyanoskupiny požadovanou skupinou R^1 .

Zlúčeniny všeobecného vzorca II (ktoré zodpovedajú zlúčeninám všeobecného vzorca I, v ktorom R predstavuje atóm vodíka) je možné pripraviť odštípením ochrannej skupiny zo zlúčenín všeobecného vzorca III



(III)

napríklad buď (i) ich reakciou s esterom chlórmravčej kyseliny (napríklad vinyl-chlórformiátom) a podrobením takto vytvoreného karbamátu kyslej hydrolýze (napríklad pôsobením kyseliny chlorovodíkovej), alebo (ii) ich reakciou s azodikarboxylátom (ako je dietyl-azodikarboxylát) pri vhodne zvýšenej teplote.

Zlúčeninu všeobecného vzorca I je možné pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca III so zlúčeninou vzorca $RHal$ (kde Hal znamená atóm halogénu) pri vhodných podmienkach (ako v prítomnosti zásady a jodidu alkalického kovu) vo vhodnom rozpúšťadle (ako je N,N-dimetylformamid).

Alternatívne je možné zlúčeniny všeobecného vzorca I pripraviť zo zlúčenín všeobecného vzorca II redukčnou amináciou aldehydom (R^6CHO , kde $R^6CH_2 = R$) s prítomnosťou vhodného redukčného činidla, ako je kyselina mravčia.

Zlúčeniny všeobecného vzorca III, v ktorých R^1 predstavuje kyanoskupinu, je možné pripraviť reakciou zlúčenín všeobecného vzorca IV



(IV)

najskôr s vhodnou zásadou, ako je lítiumdiizopropylamid (LDA) alebo lítiumbis(trimetylsilyl)amid, a potom reakciou takto vytvoreného produktu so zlúčeninou vzorca ArHal, kde Hal znamená atóm halogénu.

Alternatívne je možné zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých R^1 predstavuje kyanoskupinu, pripraviť reakciou zlúčenín všeobecného vzorca VI



(VI)

s vhodnou zásadou, ako je lítiumdiizopropylamid (LDA) alebo lítiumbis(trimetylsilyl)amid, a potom reakciou takto vytvoreného produktu so zlúčeninou vzorca ArHal, kde Hal znamená atóm halogénu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca VI (v ktorých R^1 znamená kyanoskupinu) je možné pripraviť reakciou zlúčenín všeobecného vzorca VII



(VII)

s vhodnou zásadou, ako je uhličitan draselný, v prítomnosti zlúčeniny všeobecného vzorca $RHal$, kde Hal znamená atóm halogénu.

3-kyano-9-metyl-9-azabicyklo[3,3,1]nonán (zlúčeninu všeobecného vzorca IV, v ktorom A znamená skupinu $(CH_2)_3$ a R^1 predstavuje kyanoskupinu) je možné pripraviť reakciou 3-oxo-9-metyl-9-azabicyklo[3,3,1]nonánu s tozylmetylizokyanidom (známym taktiež pod názvom (4-tolylsulfonyl)metylizokyanid) s prítomnosťou vhodnej zásady, ako je terc-butoxid draselný.

3-kyano-9-azabicyklo[3,3,1]nonán je možné pripraviť demetyláciou 3-kyano-9-metyl-9-azabicyklo[3,3,1]nonánu, napríklad reakciou s esterom kyseliny chlórmyravy (ako je vinyl-chlórformiát) a podrobením takto vytvoreného karbamátu kyslej hydrolýze.

Podľa ďalšej alternatívy je možné zlúčeniny všeobecného vzorca VI, v ktorých R^1 znamená kyanoskupinu, pripraviť reakciou zlúčenín všeobecného vzorca VIII



(VIII)

s tozylmetylizokyanidom v prítomnosti vhodnej zásady, ako je etoxid draselný.

Zlúčeniny všeobecného vzorca VIII je možné pripraviť postupom analogickým s Robinsonovou syntézou tropinónov, napríklad z 2-etoxy-3,4-dihydropyránu (pozri napríklad Organic Synthesis (spoločný zväzok 4), str. 816).

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých A znamená skupinu $CH=CH$, je možné pripraviť zahrievaním zlúčenín všeobecné-

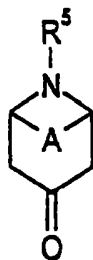
ho vzorca I, v ktorých A predstavuje skupinu CH_2CHZ (kde Z je vhodná skupina, ako tiono-4-tolyloxyskupina), vo vhodnom rozpúšťadle (ako je xylén) pri vhodnej teplote (ako pri teplote varu pod spätným chladičom).

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých A predstavuje skupinu CH_2CHZ (kde Z je vhodná skupina, ako tiono-4-tolyloxyskupina) je možné pripraviť reakciou zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorých A znamená skupinu $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$, s vhodným chlórformiátom (ako je 4-tolyl-chlórtionoformiát) v prítomnosti vhodnej zásady (ako je N,N-dimetylaminopyridín).

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých A znamená skupinu $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$, je možné pripraviť kyslou hydrolýzou zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorých A predstavuje skupinu $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OZ}')$, kde Z' predstavuje hydrolyzovateľnú skupinu (ako je terc-butyldimetylsilylová skupina).

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých A predstavuje skupinu $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OZ}')$, kde Z' predstavuje atóm vodíka alebo hydrolyzovateľnú skupinu (ako je terc-butyldimetylsilylová skupina), a R^1 znamená kyanoskupinu, je možné pripraviť reakciou zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca VI s vhodnou zásadou, ako je lítiumdiizopropylamid (LDA) alebo lítiumbis(trimetylsilyl)amid, a reakciou takto vytvoreného produktu so zlúčeninou vzorca ArHal , kde Hal znamená atóm halogénu.

Zlúčeninu všeobecného vzorca VI, v ktorom A predstavuje skupinu $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OZ}')$, kde Z' predstavuje atóm vodíka alebo hydrolyzovateľnú skupinu (ako je terc-butyldimetylsilylová skupina), a R^1 znamená kyanoskupinu, je možné pripraviť reakciou zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca V



(V)

s tozylmetylizokyanidom (známym taktiež pod názvom (4-tolyl-sulfonyl)metylizokyanid) v prítomnosti vhodnej zásady, ako je terc-butoxid draselný.

Zlúčeninu všeobecného vzorca V, v ktorej A predstavuje skupinu $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OZ}')$, kde Z' predstavuje hydrolyzovateľnú skupinu (ako je terc-butyldimetylsilylová skupina), a R^1 znamená kyanoskupinu, je možné pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca V, v ktorej A znamená skupinu $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$ a R^1 predstavuje kyanoskupinu, so zlúčeninou vzorca $\text{Z}'\text{L}$, kde L znamená odstupujúcu skupinu.

Alternatívne je možné zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorej A predstavuje skupinu $\text{CH}=\text{CH}$, pripraviť dehydratáciou zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorej A znamená skupinu $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$, pomocou vhodného dehydratačného činidla, ako je dietylamínosulfurtrifluorid.

Zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorej A znamená skupinu CH_2CHF , je možné pripraviť fluoráciou zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorej A predstavuje skupinu $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$, napríklad zmesou fluorovodíka a sulfurtrifluoridu.

Zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorej A znamená skupinu $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$, je možné pripraviť reakciou zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorej A predstavuje skupinu $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$, s vhodným chloridom kyseliny (ako je oxalylchlorid) pri vhodnej teplote (ako je teplota pod $-50\text{ }^\circ\text{C}$).

Zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorej A znamená skupinu CH_2CF_2 , je možné pripraviť fluoráciou zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorej A predstavuje skupinu $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$, napríklad dietylamínosulfurtrifluoridom.

Zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorej A znamená skupinu $\text{CH}=\text{CH}$, je možné pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorej A predstavuje skupinu $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OZ}')$, kde Z'

predstavuje vhodnú skupinu (ako je skupina SO_2CH_3), s vhodným amínom (ako je 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-én).

Zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorej A znamená skupinu $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OZ}')$, kde Z' predstavuje vhodnú skupinu (ako je skupina SO_2CH_3), je možné pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorej A predstavuje skupinu $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$, s vhodným chloridom kyseliny (ako je mezylchlorid).

Podľa ďalšieho uskutočnenia sa vynález týka spôsobov prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I, ako sú skôr opísané.

Podľa ďalšieho uskutočnenia vynález opisuje spôsob ničenia hmyzu a podobných škodcov na stanovisku, pri ktorom sa na toto stanovište alebo škodcov aplikuje insekticídne účinné množstvo insekticídneho prostriedku obsahujúceho zlúčeninu všeobecného vzorca I, alebo jej adičná soľ s kyselinou, kvartérna amóniová soľ alebo N-oxid.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné použiť na ničenie a kontrolu napadnutia hmyzími škodcami, ako hmyzom z radov Lepidoptera (motýle), Diptera (dvojkridle), Homoptera (rovnakokridlovce) a Coleoptera (chrobáky) (vrátane druhov rodu Diabrotica) a taktiež ďalšími bezstavovcovými škodcami, napríklad škodlivými roztočmi. Medzi škodlivý hmyz a roztoče, ktoré je možné ničiť a kontrolovať s použitím zlúčenín podľa vynálezu, patria škodcovia, ktorí súvisia s poľnohospodárstvom (tento termín zahŕňa pestovanie plodín na získavanie potravín a vlákien), záhradníctvom a chovom dobytka, lesníctvom, skladovaním produktov rastlinného pôvodu, ako je ovocie, zrno a drevo, a taktiež škodcovia súvisiaci s prenosom ochorení človeka a zvierat. Medzi príklady škodlivých druhov hmyzu a roztočov, ktoré je možné ničiť a kontrolovať pomocou zlúčenín všeobecného vzorca I, patria: *Myzus persicae* (voška broskyňová), *Aphis gossypii* (voška), *Aphis fabae* (voška maková), *Aedes aegypti* (komár), *Anopheles* spp. (anofeles), *Culex* spp. (komár), *Dysdercus fasciatus* (šesťočka), *Musca domestica* (much domáca), *Pieris brassicae* (mlynárik kapustný), *Plutella xylostella*

(molička), *Phaedon cochleariae* (pásavka), *Aonidiella* spp., *Trialeurodes* spp. (molica), *Bemisia tabaci* (molica), *Blatella germanica* (rus domáci), *Periplaneta americana* (šváb americký), *Blatta orientalis* (šváb obyčajný), *Spodoptera littoralis*, *Heliothis virescens* (sivkavec), *Chortiocetes terminifera* (kobyłka), *Diabrotica* spp. (háďatká), *Agrotis* spp. (siatica), *Chilo partellus*, *Nilaparvata lugens*, *Nephotettix cincticeps*, *Panonychus ulmi*, *Panonychus citri*, *Tetranychus urticae* (roztočec), *Tetranychus cinnabarinus* (roztočec), *Phyllcoptruta oleivora*, *Polyphagotarsonemus latus* a *Brevipalpus* spp.. Medzi ďalšie príklady patrí hmyz, ktorý negatívne ovplyvňuje zdravie ľudí alebo zvierat.

Na aplikáciu zlúčenín všeobecného vzorca I na stanovište škodlivých nematód, hmyzu alebo roztočov, alebo na rastlinu, ktorá môže byť napadnutá škodlivými nematódami, hmyzom alebo roztočmi, sa zlúčenina všeobecného vzorca I obvykle formuluje ako prostriedok, ktorý obsahuje okrem zlúčeniny všeobecného vzorca I vhodné inertné riedidlo alebo nosič, a prípadne povrchovo aktívne činidlo. Množstvo prostriedku, ktoré sa všeobecne aplikuje na kontrolu škodlivých nematód, obvykle zodpovedá dávke účinnej zložky od 0,01 do 10 kg na hektár, výhodne od 0,1 do 6 kg na hektár.

Podľa ďalšieho uskutočnenia tak vynález opisuje insekticídny, akaricídny alebo nematocídny prostriedok, ktorý obsahuje insekticídne, akaricídne alebo nematocídne účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I a vhodný nosič alebo riedidlo.

Tieto prostriedky je možné aplikovať na pôdu, rastliny alebo semená, na stanovište škodcov, alebo na životné prostredie škodcov, vo forme popraší, zmáčateľných práškov, granúl (s pomalým alebo rýchlym uvoľňovaním účinnej látky), emulzných alebo suspenzných koncentrátov, kvapalných roztokov, emulzií, prípravkov na obalovanie semien, formulácií aplikovaných orosievaním alebo prostriedkov s riadeným uvoľňovaním účinnej látky, ako sú mikroenkapsulované granuly alebo suspenzie.

Popraše sa pripravujú zmiešaním účinnej zložky s jedným alebo viacerými jemne rozdrobenými pevnými nosičmi alebo/a riedidlami, napríklad prírodnými ílmi, kaolínom, pyropylitom, bentonitom, aluminou, montmorilonitom, kremelinou, kriedou, rozsievkovom zeminou, fosforečnanmi vápenatými, uhličitanmi vápenatými a horečnatými, sírou, vápnom, múkami, mastencom a inými organickými a anorganickými pevnými nosičmi.

Granule sa vytvoria buď absorbovaním účinnej zložky do porézneho granulovitého materiálu, napríklad pemzy, atapulgiových ílov, valchárskej (Fulerovej) hlinky, kremeliny, rozsievkovej zeminy, drvených kukuričných palíc a podobne, alebo na materiály s tvrdým jadrom, ako sú piesky, silikáty, minerálne uhličitan, sírany, fosforečnany a podobne. Medzi činidlá, ktoré sa bežne používajú na napomáhanie impregnácie, naviazanie na pevné nosiče alebo ich poťahovanie, patria alifatické a aromatické ropné rozpúšťadlá, alkoholy, polyvinylacetáty, polyvinylalkoholy, étery, ketóny, estery, dextríny, cukry a rastlinné oleje. Môžu byť pridávané taktiež ďalšie aditíva, ako sú emulgátory, zmáčadlá alebo dispergátory.

Je taktiež možné použiť mikroenkapsulované formulácie (suspenzie mikrokapsúl, CS) alebo iné formulácie s riadeným uvoľňovaním účinnej látky, najmä na pomalé uvoľňovanie v určitom časovom rozsahu, a na ošetrovanie semien.

Alternatívne môžu prostriedky byť vo forme kvapalných prípravkov na použitie ako kúpeľ, aditíva do zavlažovania alebo spreje, pričom všeobecne ide o vodné disperzie alebo emulzie účinnej zložky v prítomnosti jedného alebo viacerých zmáčadiel, dispergátorov alebo emulgátorov (povrchovo aktívnych činidiel). Prostriedky, ktoré sa majú použiť vo forme vodných disperzií alebo emulzií sa všeobecne dodávajú vo forme emulgovateľného koncentrátu (EC) alebo suspenzného koncentrátu (SC) obsahujúceho vysoký podiel účinnej zložky alebo zložiek. Emulgovateľný koncentrát je homogénny kvapalný prostriedok, obsahujúci obvykle účinnú zložku rozpustenú vo v podstate neprcha-

vom organickom rozpúšťadle. Suspenzný koncentrát je disperziou pevnej účinnej zložky s malou veľkosťou častíc vo vode. Pri použití sa koncentráty zriedia vodou a aplikujú postrekom na plochu, ktorá má byť ošetrovaná.

Medzi vhodné kvapalné rozpúšťadlá pre emulgovateľné koncentráty patria metylketóny, metylizobutylketón, cyklohexanón, xylény, toluén, chlórbenzén, parafíny, kerozén, albolén (white oil), alkoholy (napríklad butanol), metylnaftalén, trimetylbenzén, trichlóretylén, N-metyl-2-pyrolidón a tetrahydrofurfuryl alkohol (THFA).

Zmäčadlá, dispergátory a emulgátory môžu byť kationového aniónového alebo neionogénneho typu. Medzi vhodné činidlá kationového typu patria napríklad kvartérne amóniové zlúčeniny, napríklad cetyltrimetylamóniumbromid. Medzi vhodné činidlá aniónového typu patria napríklad mydlá, soli alifatických monoesterov kyseliny sírovej, napríklad natriumlaurylsulfát, soli sulfonovaných aromatických zlúčenín, napríklad dodecylbenzénsulfonát sodný, lignosulfonát sodný, vápenatý alebo amónny, alebo butylnaftalénsulfonát, a zmes sodných solí diizopropyl- a triizopropylnaftalénsulfonátov. Medzi vhodné činidlá neionogénneho typu patria napríklad kondenzačné produkty etylénoxidu s mastnými alkoholmi, ako je oleylalkohol alebo cetylalkohol, alebo s alkylfenolmi, ako je oktylfenol, nonylfenol a oktylkrezol. Ďalšími neionogénnymi činidlami sú parciálne estery odvodené od mastných kyselín s dlhým reťazcom a hexitol-anhydridov, kondenzačné produkty týchto parciálnych esterov s etylénoxidom, a lecitínmi.

Pri týchto koncentrátoch sa často požaduje, aby mohli byť skladované dlhší čas a aby sa po takom skladovaní mohli zriediť vodou za vzniku vodných prípravkov, ktoré zostávajú homogénne počas dostatočne dlhý čas na to, aby sa mohli aplikovať bežným postrekovým zariadením. Tieto koncentráty môžu obsahovať 10 až 85 % hmotn. účinnej zložky alebo zložiek. Po zriedení za vzniku vodných prípravkov môžu takéto prípravky obsahovať rôzne množstvo účinnej zložky, v závislosti na ciele, na

ktorý sa majú použiť.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné taktiež formulovať ako prášky (na ošetrovanie semien za sucha (DS) alebo ako prášky dispergovateľné vo vode (WS) alebo kvapaliny (tekuté koncentráty (FS), prípravky na ošetrovanie semien za vlhka (LS) alebo suspenzie mikrokapsúl (CS) na použitie na ošetrovanie semien.

Pri použití sa prostriedky aplikujú na škodlivý hmyz, na stanovište škodcov, na životné prostredie škodcov, alebo na rastúce rastliny, ktoré môžu byť napadnuté škodcami, pomocou ľubovoľných známych spôsobov aplikácie pesticídnych prostriedkov, napríklad poprašovaním, postrekom alebo zapracovaním granul.

Zlúčenina všeobecného vzorca I môže byť jedinou účinnou zložkou prostriedku alebo môže byť v zmesi s jednou alebo viacerými ďalšími účinnými zložkami, ako sú insekticídy, synergické prísady, herbicídy, fungicídy alebo regulátory rastu rastlín, pokiaľ je to vhodné. Vhodnými ďalšími účinnými zložkami na zahrnutie do zmesi so zlúčeninou všeobecného vzorca I môžu byť zlúčeniny, ktoré rozširujú spektrum účinnosti prostriedkov podľa vynálezu alebo zvyšujú čas ich pretrvania na mieste výskytu škodca. Tieto zložky môžu mať synergický účinok na účinnosť zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo môžu túto účinnosť dopĺňať napríklad zvýšením rýchlosti účinku alebo odstraňovaním repelentných vplyvov. Okrem toho môžu viaczložkové zmesi tohto typu pomôcť prekonávať rezistenciu voči jednotlivým zložkám, alebo zabráňovať vzniku takej rezistencie. Konkrétny výber ďalších účinných zložiek na začlenenie do prostriedku závisí na zamýšľanom použití zmesi a type požadovaného komplementárneho pôsobenia. Medzi príklady vhodných insekticídov patria nasledujúce látky:

- a) pyretroidy, ako je permethrin, esfenvalerát, deltamethrin, cyhalothrin, najmä lambda-cyhalothrin, biphenthrin, fenprothrin, cyfluthrin, tefluthrin, pyretroidy neohrozujúce

ryby, napríklad ethofenprox, prírodný pyretrín, tetramethrin, s-bioallethrin, fenfluthrin, prallethrin a 5-benzyl-3-furylmetyl-(E)-(1R,3S)-2,2-dimetyl-3-(2-oxotiolan-3-ylidénmetyl)cyklopropán-karboxylát;

- b) organofosfáty, ako je profenofos, sulprofos, metyl paration, azinphos-methyl, demeton-s-methyl, heptenophos, thiometon, fenamiphos, monocrotophos, profenophos, triazophos, methamidophos, dimethoate, phosphamidon, malathion, chlorpyrifos, phosalone, terbufos, fensulfothion, fonofos, phorate, phoxim, pyrimiphos-methyl, pyrimiphos-ethyl, fenitrothion alebo diazinón;
- c) karbamáty (vrátane arylkarbamátov), ako je pirimicarb, cloetocarb, carbofuran, furathiocarb, ethiofencarb, aldicarb, thiofurox, carbosulfan, bendiocarb, fenobucarb, propoxur alebo oxamyl;
- d) benzoylmočoviny, ako je triflumuron alebo chlorfluazuron;
- e) organické zlúčeniny cínu, ako je cyhexatin, fenbutatin oxid alebo azocyclotin;
- f) makrolidy, ako sú avermectíny alebo milbemycíny, napríklad ako je abamectín, ivermectín a milbemycín;
- g) hormóny a feromóny;
- h) organické zlúčeniny chlóru, ako je benzén-hexachlorid, DDT, chlordane alebo dieldrin;
- i) amidíny, ako je chlórdimeform alebo amitraz;
- j) fumiganty;
- k) imidacloprid; alebo
- l) spinosad.

Okrem hlavných chemických skupín insekticídov už skôr uvedených je možné v zmesiach použiť ďalšie insekticídy so špecifickým zameraním, pokiaľ je to vhodné na zamýšľané použitie zmesi. Je možné použiť napríklad selektívne insekticídy na konkrétne plodiny, napríklad je možné použiť insekticídy špecifické pre obalovače na použitie v ryži, ako je cartap alebo buprofezin. Alternatívne môžu byť do prostriedkov taktiež zahrnuté insekticídy špecifické na konkrétne druhy alebo štádia hmyzu, napríklad ovo-larvicídy, ako je chlofentezin, flubenzimine, hexythiazox a tetradifon, motilicídy, ako je dicofol alebo propargite, akaricídy, ako je bromopropylát, chlorobenzilát, alebo rastové regulátory, ako je hydramethylron, cyromazine, methoprene, chlorofluazuron a diflubenzuron.

Medzi príklady vhodných synergických prísad na použitie v týchto prostriedkoch patrí piperonyl-butoxid, sesamax, safroxan a dodecyl-imidazol.

Výber vhodných herbicídov, fungicídov a regulátorov rastu rastlín na začlenenie do týchto prostriedkov bude závisieť na zamýšľanom ciele a požadovanom účinku.

Ako príklad herbicídu selektívneho pre ryžu, ktorý je možné začleniť do prostriedkov, je možné uviesť propanil, príkladom regulátora rastu rastlín na použitie v prípade bavlníka je "Pix" a medzi príklady fungicídov na použitie v prípade ryže patria blasticídy, ako je blasticidín-S. Pomer zlúčeniny všeobecného vzorca I k ďalšej účinnej zložke v prostriedku závisí na rade faktorov, vrátane typu požadovaného cieľa, účinku, ktorý má zmes poskytovať, atď.. Všeobecne sa ďalšia účinná zložka prostriedku bude aplikovať asi v dávke v ktorej sa obvykle používa, alebo v mierne nižšej dávke, pokiaľ dochádza k synergizmu.

Vynález ilustrujú nasledujúce príklady. Príklady 1 až 27 ilustrujú prípravu radu zlúčenín všeobecného vzorca I. Príklady 28 až 35 ilustrujú prostriedky vhodné na aplikáciu zlúčenín

všeobecného vzorca I podľa vynálezu. Nasledujúce zložky sú označované ich ochrannými známkami a majú ďalej uvedené zloženie:

ochranná známka	zloženie
Synperonic NP8 } Synperonic NP13 } Synperonic OP10 }	kondenzát nonylfenolu a etylénoxidu
Aromasol H	alkylbenzénové rozpúšťadlo
Solvesso 200	inertné organické riedidlo
Keltrol	polysacharid

V príkladoch sú uvedené vybrané údaje NMR a teploty topenia. Teploty topenia nie sú korigované. V prípade údajov NMR nebolo zámerom uviesť všetky absorpcie. Používajú sa nasledujúce skratky:

s = singlet	t = triplet
d = dublet	q = kvartet
dd = dvojité dublet	dt = dvojité triplet
tt = trojité triplet	brd = široký dublet
m = multiplet	

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Tento príklad ilustruje prípravu *exo*-3-(5-chlóropyrid-3-yl)-*endo*-3-kyano-9-metyl-9-azabicyklo[3,3,1]nonánu (zlúčeniny č. 26 z tabuľky I).

Stupeň 1:

5,6 g 9-metyl-9-azabicyklo[3,3,1]non-3-ónu^{1,2}, 8,8 g (4-tolylsulfonyl)metylizokyanidu a 10 ml bezvodého etanolu v 150 ml suchého dimetoxetánu sa v atmosfére dusíka ochladí

na teplotu 0 °C. K miešanému roztoku sa pridá 10,1 g terc-butoxidu draselného takou rýchlosťou, že sa teplota udrží pod 10 °C. Po skončení pridávania sa teplota zmesi nechá vystúpiť na laboratórnu teplotu a zmes sa mieša počas 40 hodín. V priebehu ďalších 5 dní sa na dokončenie reakcie po častiach pridá ďalších 19 g (4-tolylsulfonyl)metylizokyanidu a 1,2 g terc-butoxidu draselného. Rozpúšťadlo sa odparí za zníženého tlaku, k zvyšku sa pridá vodný uhličitan sodný a extrahuje sa dvakrát vždy 250 ml etylacetátu. Zmiešané organické extrakty sa premyjú vodným uhličitanom sodným, vysušia sa síranom hořečnatým a rozpúšťadlo sa odparí za zníženého tlaku, pričom vzniká hnedý olej. Olej sa opakovane extrahuje horúcim hexánom a zmiešané extrakty sa odparia za zníženého tlaku a zvyšok sa frakcionuje pomocou chromatografie na silikagéli s použitím 2 % metanolu v dichlórmetáne ako elučného činidla, čím sa získa 1,1 g *exo*-3-kyano-9-metyl-9-azabicyklo[3,3,1]nonánu.

¹H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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)

Literárne odkazy:

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

Stupeň 2:

0,9 g *exo*-3-kyano-9-metyl-9-azabicyklo[3,3,1]nonánu a 0,89 g 3,5-dichlórpyridínu v 10 ml suchého tetrahydrofuránu sa mieša v atmosfére dusíka pri laboratórnej teplote a po kvapkách sa pridá 7 ml 1M roztoku lítiumbis(trimetylsilyl)amidu v tetrahydrofuráne. Reakcia prebieha počas 18 hodín pri laboratórnej teplote a potom sa odparí rozpúšťadlo za zníženého tlaku. Odparok sa rozpustí v 50 ml etylacetátu, extrahuje sa dvakrát vždy 50 ml 2M kyseliny chlorovodíkovej, zmiešané vodné frakcie sa oddelia a zalkalizujú uhličitanom draselným a potom

sa uskutoční extrakcia dvakrát vždy 50 ml etylacetátu. Organické frakcie sa vysušia síranom horečnatým a odparia sa za zníženého tlaku, čím sa získa hnedý olej, ktorý sa frakcionuje pomocou chromatografie na hrubej vrstve silikagélu s použitím 10 % metanolu v dichlórmetáne ako elučného činidla, čím sa získa 0,36 g požadovaného produktu vo forme voskovitej pevnej látky s teplotou topenia 110 až 114 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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)

Príklad 2

Príklad ilustruje prípravu 9-(3-chlórbenzyl)-exo-3-kyano-9-azabicyklo[3,3,1]nonánu.

Stupeň 1:

38,4 g 2-etoxy-3,4-dihydropyránu v 120 ml vody sa mieša pri laboratórnej teplote a počas 1 hodiny sa nechá reagovať s 12,3 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej, pričom vzniká bezfarebný roztok glutaraldehydu. K 42,5 g 3-chlórbenzylamínu sa pridá 30 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a 200 ml vody pričom vzniká suspenzia hydrochloridu, ktorá sa pridá k už skôr uvedenému roztoku pri laboratórnej teplote. K tejto zmesi sa pridá 49,8 g acetón-1,3-dikarboxylovej kyseliny v 400 ml vody a potom sa pridá pufrovací roztok pripravený z 23,3 g hydrogenfosforečnanu sodného a 4,5 g hydroxidu sodného v 120 ml vody. Na rozpustenie vytvorenej živice sa pridá 200 ml tetrahydrofuránu a zmes sa mieša počas 18 hodín, po tomto čase sa prestane vyvíjať plyn. K reakčnej zmesi sa pridá nasýtený vodný roztok uhličitanu sodného pričom vzniká roztok s pH 10, ktorý sa extrahuje dvakrát vždy 500 ml dietyléteru. Extrakty sa zmiešajú, premyjú sa vodou, vysušia sa síranom horečnatým a odparia sa za zníženého tlaku, pričom vzniká živica, ktorá sa frakcionuje elúciou na stĺpci silikagélu s použitím zmesi hexánu a etylacetátu (s obsahom 5 % obj. až

30 % obj. etylacetátu) ako elučného činidla, čím sa získa 35 g 9-(3-chlórbenzyl)-9-azabicyklo[3,3,1]non-3-ónu s teplotou topenia 74 až 75 °C.

^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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).

Stupeň 2:

6,4 g terc-butoxidu draselného sa pri miešaní rozpustí v 60 ml suchého 1,2-dimetoxyetánu a zmes sa ochladí na teplotu 0 °C v atmosfére dusíka. Pri teplote 0 °C sa pomaly pridá 8,0 g 4-tolylsulfonylmetylizokyanidu v 80 ml suchého 1,2-dimetoxyetánu a zmes sa mieša počas 1 hodiny. V priebehu 2 hodín sa pomaly pridá 5,0 g materiálu zo stupňa 1 v 40 ml suchého 1,2-dimetoxyetánu, reakčná zmes sa nechá postupne zohriať na laboratórnu teplotu a mieša sa počas ďalších 18 hodín. K reakčnej zmesi sa pridajú ďalšie 2,0 g 4-tolylsulfonylmetylizokyanidu a reakčná zmes sa mieša počas ďalších 4 hodín. Potom sa pridá 100 ml vody, rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku pričom vzniká hnedý olej, ktorý sa roztrepe medzi 200 ml vody a 200 ml etylacetátu, fázy sa oddelia a vodná frakcia sa reextrahuje trikrát vždy 200 ml etylacetátu. Zmiešané organické fázy sa premyjú 100 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, vysušia sa síranom horečnatým a odparia za zníženého tlaku, pričom vzniká tmavo hnedý olej, ktorý sa frakcionuje elúciou na stĺpci silikagélu s použitím 20 % etylacetátu v hexáne ako elučného činidla, čím sa získa 1,7 g požadovaného produktu vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 1,50 (2H, m), 1,70 (2H, m), 1,90 (2H, m), 2,00 (2H, m), 2,20 (2H, m), 2,85 (2H, široký m), 3,35 (1H, m), 3,80 (2H, s), 7,20 (3H, m), 7,40 (1H, s).

S použitím podobného postupu ako v príklade 2, stupni 1, sa pripraví nasledujúce ketóny:

9-(2-metylpropyl)-9-azabicyklo[3,3,1]non-3-ón; ^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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);

9-alyl-9-azabicyklo[3,3,1]non-3-ón; ^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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);

9-(2,2,2-trifluóretyl)-9-azabicyklo[3,3,1]non-3-ón; ^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 1,60 (4H, m), 1,90 (2H, m), 2,30 (2H, dd), 2,70 (2H, dd), 3,20 (2H, q), 3,40 (2H, m).

S použitím podobného postupu ako v príklade 2, stupni 2, sa zo zodpovedajúcich ketónov pripravia nasledujúce nitrily:

exo-9-benzyl-3-kyano-9-azabicyklo[3,3,1]nonán; ^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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); získaný z 9-benzyl-9-azabicyklo[3,3,1]non-3-ónu²;

9-alyl-exo-3-kyano-9-azabicyklo[3,3,1]nonán; ^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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);

exo-3-kyano-9-(2-metylpropyl)-9-azabicyklo[3,3,1]nonán; ^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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);

exo-3-kyano-9-(2,2,2-trifluóretyl)-9-azabicyklo[3,3,1]-no-

nán; ^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 1,50 (2H, m), 1,70 (2H, m), 1,90 (4H, dd), 2,20 (2H, m), 2,90 (2H, široký q), 3,10 (2H, q), 3,35 (1H, m).

S použitím podobného postupu ako v príklade 1, stupni 2, sa zo zodpovedajúcich nitrilov pripravujú nasledujúce zlúčeniny:

9-benzyl-exo-3-(5-chlórpyrid-3-yl)-endo-3-kyano-9-azabicyklo[3,3,1]nonán (zlúčenina č. 27 z tabuľky I) - bezfarebný olej; ^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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);

9-allyl-exo-3-(5-chlórpyrid-3-yl)-endo-3-kyano-9-azabicyklo[3,3,1]nonán (zlúčenina č. 6 z tabuľky I);

9-(3-chlórbenzyl)-exo-3-(5-chlórpyrid-3-yl)-endo-3-kyano-9-azabicyklo[3,3,1]nonán (zlúčenina č. 7 z tabuľky I);

exo-3-(5-chlórpyrid-3-yl)-endo-3-kyano-9-(2,2,2-trifluóretyl)-9-azabicyklo[3,3,1]nonán (zlúčenina č. 28 z tabuľky I); ^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 1,30 (2H, dd), 1,60 - 1,90 (6H, m), 2,30 (2H, dd), 3,00 (2H, q), 3,15 (2H, široký m), 7,50 (1H, t), 8,50 (1H, d), 8,65 (1H, d);

exo-3-(5-chlórpyrid-3-yl)-endo-3-kyano-9-(2-metylpropyl)-9-azabicyklo[3,3,1]nonán (zlúčenina č. 5 z tabuľky I);

exo-3-(6-chlórpyrazin-2-yl)-endo-3-kyano-9-(2,2,2-trifluóretyl)-9-azabicyklo[3,3,1]nonán (zlúčenina č. 29 z tabuľky I); ^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 1,25 (2H, m), 1,70 (3H, m), 2,10 (1H, m), 2,20 (2H, m), 3,10 (2H, široký m), 3,45 (2H, m), 3,85 (2H, q), 8,45 (1H, s), 8,75 (1H, s).

Príklad 3

Príklad ilustruje prípravu *exo*-3-(5-chlórpyrid-3-yl)-*endo*-3-kyano-9-karboxyloxyvinyl-9-azabicyklo[3,3,1]nonánu (zlúčeniny č. 30 z tabuľky I).

1,0 g *exo*-3-(5-chlórpyrid-3-yl)-*endo*-3-kyano-9-metyl-9-azabicyklo[3,3,1]nonánu sa pri teplote 0 °C počas miešania v atmosfére dusíka rozpustí v 15 ml suchého 1,2-dichlóretánu a pridá sa roztok 0,45 g vinyl-chlórformiátu v 5 ml suchého 1,2-dichlóretánu. Reakčná zmes sa nechá zahriať na laboratórnu teplotu, mieša sa počas 1 hodiny, potom sa pridá 0,005 g 4-N,N-dimetylaminopyridínu, zmes sa mieša počas ďalších 2 hodín a zahrieva sa do varu pod spätným chladičom počas 18 hodín. Potom sa zmes ochladí na laboratórnu teplotu, roztrepe sa medzi 200 ml dietyléteru a 2M kyselinu chlorovodíkovú, organická fáza sa oddelí a premyje sa vodou, vysuší sa síranom horečnatým a odparí za zníženého tlaku, čím sa získa 0,36 g požadovaného produktu vo forme svetlo hnedej živice.

¹H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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).

Príklad 4

Príklad ilustruje prípravu *exo*-3-(5-chlórpyrid-3-yl)-*endo*-3-kyano-9-azabicyklo[3,3,1]nonánu (zlúčeniny č. 31 z tabuľky I).

0,24 g produktu z príkladu 3 sa počas miešania rozpustí v 5 ml 2M kyseliny chlorovodíkovej s obsahom 1 ml metanolu a zmes sa zahrieva počas 2,5 hodiny na teplotu 90 až 100 °C. Reakčná zmes sa ochladí na laboratórnu teplotu, zalkalizuje sa nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného a extrahuje dvakrát vždy 100 ml etylacetátu. Zmiešané organické fázy sa vysušia síranom horečnatým a odparia za zníženého tlaku pričom

vzniká živica, ktorá sa frakcionuje pomocou preparatívnej chromatografie na hrubej vrstve silikagélu s použitím 10 % metanolu v dichlórmetáne ako elučného činidla, čím sa získa 0,052 g požadovaného produktu vo forme svetlo hnedej živice. Molekulárny ión: 261.

Príklad 5

Príklad ilustruje prípravu *exo*-7-(5-chlóropyrid-3-yl)-*endo*-7-kyano-9-aza-9-metyl-3-oxabicyklo[3,3,1]nonánu (zlúčeniny č. 4 z tabuľky I).

Stupeň 1:

K natriumhydridu (0,8 g; 80 % v minerálnom oleji) v 100 ml tetrahydrofuránu sa v atmosfére dusíka pridá 3,75 g hydroxyacetaldehyd-dietylacetalu. Zmes sa mieša a pridá sa 5,0 g brómacetaldehyd-dietylacetalu a 0,1 g jodidu draselného. Zmes sa zohrieva do varu pod spätným chladičom počas 16 hodín, pridá sa voda a zmes sa odparí za zníženého tlaku. Odparok sa rozpustí v dietyléteri, organická fáza sa premyje vodou, vysuší sa síranom horečnatým a odparí za zníženého tlaku, čím sa získa 3,43 g bis-(2,2-dietoxyetyl)éteru vo forme žltého oleja.

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

Stupeň 2:

3,4 g bis-(2,2-dietoxyetyl)éteru sa počas 45 minút počas miešania zohrieva do varu pod spätným chladičom s 0,9 ml ľadovej kyseliny octovej a 3,5 ml vody. Zmes sa ochladí, pridá sa k roztoku 13,3 g hydrogenfosforečnanu sodného a 3,45 g kyseliny citrónovej v 80 ml vody a potom sa pridá 4,9 g acetón-dikarboxylovej kyseliny a 2,03 g metylamín-hydrochloridu. Hodnota pH zmesi sa upraví na pH 5 pridaním 50 % roztoku hydroxidu sodného a zmes sa mieša počas 48 hodín pri laboratórnej teplote. Oranžovo hnedý roztok sa okyslí pridaním koncentrovanej

kyseliny chlorovodíkovej a premyje sa dietyléterom. Vodná vrstva sa oddelí, alkalizuje sa vodným hydroxidom sodným a extrahuje sa desaťkrát vždy 80 ml dichlórmétánu. Zmiešané organické fázy sa vysušia síranom horečnatým a odparia za zníženého tlaku pričom vzniká 1,15 g 9-aza-9-metyl-3-oxabicyklo[3,3,1]non-7-ónu vo forme oranžovej pevnej látky s teplotou topenia 64 až 67 °C.

Stupeň 3:

5,44 g terc-butoxidu draselného sa mieša v atmosfére dusíka pri teplote 0 °C v 30 ml suchého 1,2-dimetoxyetánu a po kvapkách sa pridá 6,37 g (4-tolylsulfonyl)metylizokyanidu v 80 ml suchého 1,2-dimetoxyetánu, pričom sa teplota udržiava pod 5 °C. Reakčná zmes sa mieša počas 1 hodiny pri teplote 0 °C, potom sa v priebehu 1,5 hodiny pomaly pridá 2,50 g 9-aza-9-metyl-3-oxabicyklo[3,3,1]non-7-ónu v 40 ml suchého 1,2-dimetoxyetánu, zmes sa nechá zohriať na laboratórnu teplotu a mieša sa počas ďalších 18 hodín. Potom sa reakčná zmes odparí za zníženého tlaku a zvyšok sa roztrepe medzi nasýtený vodný roztok chloridu sodného a etylacetát. Organická fáza sa oddelí, vysuší sa síranom horečnatým a odparí za zníženého tlaku, pričom vzniká hnedý olej, ktorý sa frakcionuje pomocou chromatografie na silikagéli s použitím 2 % metanolu v dichlórmétáne ako elučného činidla, čím sa získa 1,12 g 9-aza-exo-7-kyano-9-metyl-3-oxabicyklo[3,3,1]nonánu vo forme hnedého oleja.

¹H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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).

Stupeň 4:

0,20 g exo-7-kyano-9-aza-3-oxabicyklo[3,3,1]nonánu a 0,21 g 3,5-dichlóropyridínu sa v atmosfére dusíka pri laboratórnej teplote počas miešania rozpustí v 5 ml suchého tetrahydrofuránu. V priebehu 2 hodín sa po kvapkách pridá 1,3 ml 1M

roztoku lítiumbis(trimetylsilyl)amidu v tetrahydrofuráne a reakčná zmes sa mieša počas 18 hodín. Potom sa k reakčnej zmesi pridajú 2 ml vody, odparia sa za zníženého tlaku a hnedý zvyšok sa roztrepe medzi nasýtený vodný roztok chloridu sodného a etylacetát. Organická fáza sa oddelí, vysuší sa síranom hořečnatým a odparí za zníženého tlaku, čím sa získa žltý olej, ktorý sa chromatograficky frakcionuje na silikagéli s použitím 10 % etanolu v etylacetáte ako elučného činidla. Získa sa 0,055 g požadovaného produktu vo forme svetložltej pevnej látky.

^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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).

Podobným postupom sa s použitím 3,5-dibrómpyridínu pripraví *exo*-7-(5-brómpyrid-3-yl)-*endo*-7-kyano-9-aza-9-metyl-3-oxabicyklo[3,3,1]nonán (zlúčenina č. 9 z tabuľky I);

^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 8,65 (1H, široký 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).

Príklad 6

Príklad ilustruje prípravu *exo*-3-(5-brómpyrid-3-yl)-*endo*-3-kyano-8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu (zlúčeniny č.1 z tabuľky II).

Stupeň 1:

K miešanému roztoku 4,87 g *terc*-butyldimetylsilylchloridu v 25 ml *N,N*-dimetylformamidu sa pri laboratórnej teplote pridá 4,39 g imidazolu. Potom sa pridá 5,0 g *exo*-6-hydroxy-8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-3-ónu (pozri Ref.3: P. Nedenskov, N. Clauson-Kaas, Acta. Chem. Scand. 8, 1295, (1954)) v 25 ml suchého *N,N*-dimetylformamidu, zmes sa mieša počas 1 hodiny a potom sa nechá stáť počas 18 hodín. Reakčná zmes sa vyleje do vody, extrahuje sa trikrát dietyléterom, zmiešané organické

fázy sa premyjú nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom horečnatým a odparia za zníženého tlaku, čím sa získa 8,7 g *exo*-6-*terc*-butyldimetylsilyloxy-8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-3-ónu vo forme svetložltého oleja.

^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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).

Stupeň 2:

10,84 g *terc*-butoxidu draselného sa mieša v atmosfére dusíka pri teplote 0 °C v 25 ml suchého 1,2-dimetoxyetánu a po kvapkách sa pridá 12,58 g 4-tolylsulfonylmetylizokyanidu v 25 ml suchého 1,2-dimetoxyetánu, pričom sa teplota reakčnej zmesi udržiava pod 10 °C. Po skončení pridávania sa zmes mieša počas 45 minút pri teplote 0 °C a potom sa po kvapkách pridá roztok 8,58 g *exo*-6-*terc*-butyldimetylsilyloxy-8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-3-ónu v 40 ml suchého 1,2-dimetoxyetánu. Reakčná zmes sa mieša pri teplote 0 °C počas ďalšej 1 hodiny, potom sa nechá zohriať na laboratórnu teplotu a mieša sa počas ďalších 18 hodín. Reakčná zmes sa neutralizuje 2M kyselinou chlorovodíkovou a zmes sa odparí za zníženého tlaku, čím sa získa hnedá pevná látka. Pevná látka sa extrahuje trikrát hexánom a zmiešané hexánové extrakty sa odparia za zníženého tlaku, čím sa získa 7,10 g *exo*-6-*terc*-butyldimetylsilyloxy-*exo*-3-kyano-8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu vo forme žltého oleja.

^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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).

Stupeň 3:

6,70 g produktu zo stupňa 2 sa počas miešania pri teplote 0 °C v atmosfére dusíka rozpustí v 70 ml tetrahydrofuránu s obsahom 5,75 g 3,5-dibromopyridínu. K roztoku sa po kvapkách

pridá 24,3 ml 1M roztoku lítiumbis(trimetylsilyl)amidu v tetrahydrofuráne, pričom sa reakčná teplota udržiava pod 5 °C. Reakčná zmes sa mieša počas 1 hodiny pri teplote 0 °C a potom sa nechá zohriať na 2 dni na laboratórnu teplotu. Následne sa k reakčnej zmesi pridá ďalších 0,86 g 3,5-dibrómpyridínu, zmes sa mieša počas 7 hodín a nechá stáť počas 18 hodín. Potom sa zmes vyleje do vody, extrahuje sa trikrát etylacetátom, zmiešané organické fázy sa vysušia síranom horečnatým a odparia za zníženého tlaku, čím sa získa hnedý olej. Olej sa chromatograficky frakcionuje na silikagéli s použitím 5 až 10 % (obj.) metanolu v dichlórmétáne ako elučného činidla, čím vznikne 6,19 g *exo*-3-(5-brómpyrid-3-yl)-*exo*-6-*terc*-butyldimetylsilyloxy-*endo*-3-kyano-8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu (zlúčeniny č. 1 z tabuľky III) vo forme bezfarebnej pevnej látky s teplotou topenia 86 až 87 °C.

^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 0,15 (6H, s), 0,90 (9H, 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).

Podobným postupom sa z 3,5-dichlórpýridínu pripraví *exo*-6-*terc*-butyldimetylsilyloxy-*exo*-3-(5-chlórpýrid-3-yl)-3-*endo*-kyano-8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]oktán (zlúčenina č. 2 z tabuľky III) vo forme bezfarebnej pevnej látky s teplotou topenia 82,5 až 83,5 °C; ^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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).

Podobným postupom sa taktiež z 2,6-dichlórpýrazínu pripraví *exo*-6-*terc*-butyldimetylsilyloxy-*exo*-3-(6-chlórpýrazin-2-yl)-*endo*-3-kyano-8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]oktán (zlúčenina č. 3 z tabuľky III) vo forme svetlo žltej pevnej látky; ^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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).

Stupeň 4:

1,0 g *exo*-3-(5-brómpyrid-3-yl)-*exo*-6-*terc*-butyldimetylsilyloxy-*endo*-3-kyano-8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu v 2 ml tetrahydrofuránu sa počas miešania pri laboratórnej teplote nechá reagovať s 5 ml 4M vodnej kyseliny chlorovodíkovej počas 20 hodín. Zmes sa neutralizuje vodným roztokom uhličitanu sodného a odparí za zníženého tlaku. Zvyšná pevná látka sa extrahuje propan-2-olom, nerozpustné látky sa odfiltrujú z roztoku a filtrát sa odparí za zníženého tlaku. Odparok sa premyje hexánom a sfiltruje, čím sa získa 0,45 g *exo*-3-(5-brómpyrid-3-yl)-*endo*-3-kyano-*exo*-6-hydroxy-8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu (zlúčeniny č. 4 z tabuľky III) vo forme bezfarebnej pevnej látky s teplotou topenia 191,5 až 193,5 °C.

^1H NMR (deuteriochloroform): hodnoty δ v ppm: 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).

Podobným postupom sa pripraví *exo*-3-(5-chlórpýrid-3-yl)-*endo*-3-kyano-*exo*-6-hydroxy-8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]-oktán (zlúčenina č. 5 z tabuľky III) vo forme bezfarebnej pevnej látky s teplotou topenia 172 až 175 °C; ^1H NMR (deuteriochloroform): hodnoty δ v ppm: 2,00 - 2,40 (5H, m), 2,60 (3H, s), 2,90 (1H, q), 3,30 (1H, široký s), 3,55 (1H, m), 5,00 (1H, m), 7,85 (1H, t), 8,55 (1H, d), 8,70 (1H, d); molekulárny ión (MH^+): 278.

Podobným postupom sa taktiež pripraví *exo*-3-(6-chlórpýrazin-2-yl)-*endo*-3-kyano-*exo*-6-hydroxy-8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]oktán (zlúčenina č. 6 z tabuľky III) vo forme bezfarebnej pevnej látky s teplotou topenia 179 až 180 °C; ^1H NMR (deuteriochloroform): hodnoty δ v ppm: 1,85 (1H, dd), 2,00 (1H, dd), 2,05 - 2,20 (1H, m), 2,20 - 2,30 (1H, 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); molekulárny ión: 278.

Stupeň 5:

0,500 g *exo*-3-(5-brómpyrid-3-yl)-*endo*-3-kyano-*exo*-6-hydroxy-8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu sa mieša v 5 ml suchého dichlórmetíanu a pri laboratórnej teplote sa pridá 0,209 g 4-N,N-dimetylaminopyridínu a 0,29 ml 4-tolylochlórtionoformiátu. Reakčná zmes sa mieša počas 10 hodín a nechá sa 2 dni stáť. Potom sa zmes zriedi hexánom, sfiltruje a filtrát sa odparí za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatograficky frakcionuje na silikagéli s použitím dichlórmetíanu až 5 % (obj.) metanolu v dichlórmetíane ako elučného činidla, čím sa získa 0,44 g *exo*-3-(5-brómpyrid-3-yl)-*endo*-3-kyano-8-metyl-*exo*-6-(tiono-4-tolyloxy)-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu vo forme bezfarebnej sklovitej pevnej látky.

^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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).

Zo zodpovedajúceho medziproduktu sa podobným spôsobom pripraví *exo*-3-(5-chlóropyrid-3-yl)-*endo*-3-kyano-8-metyl-*exo*-6-(tiono-4-tolyloxy)-8-azabicyklo[3,2,1]oktán vo forme bezfarebnej pevnej látky.

Zo zodpovedajúceho medziproduktu sa podobným postupom taktiež pripraví *exo*-3-(6-chlóropyrazin-2-yl)-*endo*-3-kyano-*exo*-6-(tiono-4-tolyloxy)-8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]oktán vo forme bezfarebnej pevnej látky.

Stupeň 6:

0,43 g produktu zo stupňa 5 sa rozpustí v 10 ml suchého xylénu a roztok sa zahrieva do varu pod spätným chladičom v atmosfére dusíka počas 18 hodín. Xylén sa odparí za zníženého tlaku, zvyšná živica sa rozpustí v dietyléteri a premyje sa vodným roztokom uhličitanu sodného. Vodná fáza sa štyrikrát reextrahuje dietyléterom a zmiešané organické fázy sa vysušia

síranom horečnatým a odparia za zníženého tlaku, čím vzniká oranžová živica, ktorá sa chromatograficky frakcionuje na silikagéli s použitím 15 % metanolu v dichlórmetáne ako elučného činidla, čím sa získa žltá živica. Žltá živica sa rozpustí v 2M vodnej kyseline chlorovodíkovej, extrahuje sa trikrát etylacetátom, kyslá fáza sa oddelí a zalkalizuje vodným roztokom uhličitanu sodného. Zásaditá vodná fáza sa extrahuje päťkrát etylacetátom, extrakty sa zmiešajú, vysušia sa síranom horečnatým a odparia za zníženého tlaku, čím sa získa 0,15 g *exo*-3-(5-brómpyrid-3-yl)-*endo*-3-kyano-8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu vo forme bezfarebnej pevnej látky s teplotou topenia 106 až 108 °C.

^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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).

S použitím podobného postupu sa pripravujú nasledujúce zlúčeniny:

exo-3-(5-chlórpyrid-3-yl)-*endo*-3-kyano-8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-én (zlúčenina č. 2 z tabuľky II) - bezfarebná pevná látka s teplotou topenia 107,0 až 108,5 °C; ^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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), a

exo-3-(6-chlórpyrazin-2-yl)-*endo*-3-kyano-8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-én (zlúčenina č. 3 z tabuľky II) - bezfarebná pevná látka s teplotou topenia 107,0 až 109 °C; ^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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).

Príklad 7

Príklad ilustruje prípravu *endo*-3-kyano-8-metyl-*exo*-3-(pyrid-3-yl)-8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu (zlúčeniny č. 4 z ta-

buľky II).

Stupeň 1:

1,0 g *exo*-6-hydroxy-8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-3-ónu sa v atmosfére dusíka rozpustí v 25 ml suchého 1,2-dimetoxyetánu, pridá sa 1,64 g 4-tolylsulfonylmetylizokyanidu a 0,62 ml etanolu. Zmes sa ochladí na teplotu 0 °C a po častiach sa pridá 2,46 g *terc*-butoxidu draselného, pričom sa teplota reakčnej zmesi udržiava pod 10 °C. Reakčná zmes sa mieša počas 2 hodín pri teplote 0 až 5 °C, sfiltruje sa a nerozpustný materiál sa premyje 1,2-dimetoxyetánom. Zmiešané filtráty sa odparia za zníženého tlaku a zvyšok sa chromatograficky frakcionuje na silikagéli s použitím 10 % metanolu (obj.) v dichlórmetáne ako elučného činidla, čím sa získa 0,265 g *exo*-3-kyano-*exo*-6-hydroxy-8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]-oktánu vo forme bezfarebnej pevnej látky s teplotou topenia 120,0 až 121,5 °C.

Stupeň 2:

K 0,065 g produktu zo stupňa 1 v 2,0 ml suchého tetrahydrofuránu sa počas miešania pri teplote -78 °C v atmosfére dusíka pôsobí lítiumdiizopropylamidom (pripraveným z 0,34 ml 2,5M roztoku *n*-butyllítia v hexáne a 0,087 g diizopropylamínu) v 2,0 ml suchého tetrahydrofuránu. Zmes sa mieša počas 30 minút pri teplote -28 °C, znova sa ochladí na teplotu -78 °C, po kvapkách sa pridá roztok 0,038 g 3-fluórpyridínu v 1,0 ml tetrahydrofuránu a reakčná zmes sa nechá v priebehu 18 hodín zohriať na laboratórnu teplotu. Potom sa k reakčnej zmesi pridá voda, extrahuje sa trikrát dichlórmetánom, extrakty sa zmiešajú, premyjú sa nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom horečnatým a odparia za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatograficky frakcionuje na silikagéli s použitím 20 % (obj.) metanolu v dichlórmetáne ako elučného činidla, čím sa získa 0,047 g *endo*-3-kyano-*exo*-6-hydroxy-8-metyl-*exo*-3-(pyrid-3-yl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu (zlúčeniny č. 7 z tabuľky III) vo forme bezfarebnej pevnej látky s teplotou topenia 123

až 125 °C.

Stupeň 3:

Pri teplote 0 °C sa počas miešania rozpustí 0,022 g dietylaminosulfurtrifluoridu v 0,5 ml suchého dichlórmetánu a po kvapkách sa pridá 0,030 g endo-3-kyano-exo-6-hydroxy-8-metyl-exo-3-(pyrid-3-yl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu v 0,5 ml suchého dichlórmetánu. Zmes sa mieša počas 10 minút pri teplote 0 °C, pridá sa ďalších 0,010 ml dietylaminosulfurtrifluoridu a reakčná zmes sa nechá zohriať na laboratórnu teplotu v priebehu 18 hodín. Potom sa k reakčnej zmesi pridá voda, extrahuje sa trikrát dichlórmetánom, zmiešané organické fázy sa premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom horečnatým a odparia za zníženého tlaku, čím vzniká olej. Olej sa chromatograficky frakcionuje na silikagéli s použitím 10 % (obj.) metanolu v dichlórmetáne ako elučného činidla, čím sa získa 0,006 g endo-3-kyano-8-metyl-exo-3-(pyrid-3-yl)-8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu vo forme bezfarebnej pevnej látky s teplotou topenia 64 až 65 °C.

¹H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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).

Príklad 8

Príklad ilustruje prípravu exo-3-(5-brómpyrid-3-yl)-endo-3-kyano-exo-6-fluór-8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu (zlúčeniny č. 8 z tabuľky III).

0,50 g exo-3-(5-brómpyrid-3-yl)-endo-3-kyano-exo-6-hydroxy-8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu v 5 g bezvodého fluoro-
vodíka sa počas miešania ochladí na teplotu -70 °C a pridajú sa 2 g fluoridu síričitého. Reakčná zmes sa mieša počas 3 hodín pri teplote -70 °C, zohreje sa na laboratórnu teplotu, pričom sa prchavé látky odvetrajú, a svetlo žltý roztok, ktorý zostane, sa vyleje na 100 g ľadu. Vodná zmes sa zalkalizuje 2M

vodným hydroxidom sodným, extrahuje sa dvakrát vždy 30 ml dichlórmetánu a zmiešané organické fázy sa reextrahujú dvakrát vždy 10 ml 2M kyseliny chlorovodíkovej. Zmiešané vodné kyslé fázy sa odparia za zníženého tlaku, čím sa získa 0,52 g svetlo žltej pevnej látky. K pevnej látke sa pridá nasýtený vodný roztok uhličitanu sodného a extrahuje sa trikrát etylacetátom. Zmiešané extrakty sa vysušia síranom horečnatým a odparia za zníženého tlaku, čím vzniká 0,32 g živice, ktorá sa chromatograficky frakcionuje na silikagéli s použitím 10 % metanolu v dichlórmetáne ako elučného činidla, čím sa získa 0,11 g požadovaného produktu vo forme bezfarebnej pevnej látky s teplotou topenia 112 až 113 °C.

^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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 a 5,90 (1H, dva m), 7,99 (1H, t), 8,65 (1H, d), 8,75 (1H, d).

Príklad 9

Príklad ilustruje prípravu *exo*-3-(5-brómpyrid-3-yl)-*endo*-3-kyano-8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-6-ónu (zlúčeniny č. 9 z tabuľky III).

K miešanému roztoku 0,33 ml suchého dimetylsulfoxidu v 2 ml suchého dichlórmetánu sa v atmosfére dusíka pri teplote -78 °C po kvapkách pridá 0,23 ml oxalylchloridu, pričom sa reakčná teplota udržiava pod -60 °C. Zmes sa mieša počas 0,25 hodiny, potom sa pri teplote -60 °C po kvapkách pridá roztok 0,50 g *exo*-3-(5-brómpyrid-3-yl)-*endo*-3-kyano-*exo*-6-hydroxy-8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu v 8 ml suchého dichlórmetánu a zmes sa mieša počas 2 hodín. Potom sa po kvapkách pridá 0,87 ml suchého trietylaminu, reakčná zmes sa mieša počas 0,25 hodiny pri teplote -60 °C a nechá sa pomaly zohriať na laboratórnu teplotu v priebehu 2 dní. Zmes sa vyleje do vody, extrahuje sa trikrát dichlórmetánom, zmiešané organické fázy sa vysušia síranom horečnatým a odparia za zníženého tlaku, čím sa získa 0,40 g oranžovej živice. Živica sa chromato-

graficky frakcionuje na silikagéli s použitím 10 % metanolu v dichlórmetáne ako elučného činidla, čím sa získa 0,23 g požadovaného produktu vo forme špinavo bielej pevnej látky s teplotou topenia 147 až 149 °C.

^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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).

Príklad 10

Príklad ilustruje prípravu *exo*-3-(5-brómpyrid-3-yl)-*endo*-3-kyano-6,6-difluór-8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu (zlúčeniny č. 10 z tabuľky III).

0,50 g *exo*-3-(5-brómpyrid-3-yl)-*endo*-3-kyano-8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-6-ónu sa počas miešania pri laboratórnej teplote v atmosfére dusíka rozpustí v 5,0 ml dietylamino-sulfurtrifluoridu. Roztok sa zohrieva počas 6 hodín na teplotu 30 °C a nechá sa stáť pri laboratórnej teplote počas 18 hodín. Reakčná zmes sa nakvapká na ľad, neutralizuje sa vodným roztokom uhličitanu sodného, extrahuje sa trikrát etylacetátom, vysuší sa síranom horečnatým a odparí za zníženého tlaku, čím sa získa 0,33 g požadovaného produktu vo forme špinavo bielej pevnej látky. Pevná látka sa ďalej chromatograficky frakcionuje na silikagéli s použitím 5 % metanolu v dichlórmetáne ako elučného činidla, čím sa získa 0,268 g požadovaného produktu vo forme bezfarebnej pevnej látky.

^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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).

Príklad 11

Príklad ilustruje prípravu *exo*-3-(5-chlórpyrid-3-yl)-*endo*-3-kyano-8-benzyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu (zlúčeniny č. 5 z tabuľky II).

Stupeň 1:

V atmosfére dusíka sa 97,5 g 2,5-dimetoxy-2,5-dihydrofuránu rozpustí v 650 ml vody a pridá sa 3,75 ml 2M vodnej kyseliny chlorovodíkovej. Zmes sa počas miešania zohrieva na teplote 96 °C a z reakčnej nádoby sa oddestilováva vodný metanol (asi 100 ml) až teplota reakčného roztoku dosiahne 98 až 99 °C. Potom sa reakčná zmes ochladí na laboratórnu teplotu, naraz sa pridá 146 g acetóndikarboxylovej kyseliny, a potom roztok 53,25 g hydrogenfosforečnanu sodného a 15,0 g hydroxidu sodného v 500 ml vody. Pridá sa 100 ml 1,4-dioxánu a v priebehu 10 minút sa prikvapká roztok 71,75 g benzylamín-hydrochloridu v 330 ml vody. Zmes sa intenzívne mieša počas ďalších 4 hodín, okyslí sa 2M vodnou kyselinou chlorovodíkovou, pridá sa 500 ml dichlórmetánu a reakčná zmes sa mieša počas 10 minút. Vodná fáza sa oddekantuje od zvyšnej hnej živice, sfiltruje sa cez vrstvu kremeliny a filtrát sa extrahuje trikrát vždy 500 ml dichlórmetánu. Vodná fáza sa oddelí, zalkalizuje uhličitanom draselným a extrahuje trikrát vždy 1000 ml etylacetátu. Organické frakcie sa zmiešajú, vysušia sa síranom horečnatým a odparia sa za zníženého tlaku, čím sa získa 55 g hnedého oleja, ktorý obsahuje zmes exo- a endo-6-hydroxy-8-benzyl-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-3-ónu v pomere 7:1.

Stupeň 2:

26,5 g terc-butyldimetylsilylchloridu sa počas miešania v atmosfére dusíka rozpustí v 400 ml suchého N,N-dimetylformamidu a po častiach sa pridá 25,0 g imidazolu. Zmes sa mieša počas 10 minút a po častiach sa pridá roztok 55 g produktu zo stupňa 1 v 250 ml suchého N,N-dimetylformamidu. Tmavo hnedá reakčná zmes sa mieša pri laboratórnej teplote počas 3 hodín, nechá sa stáť počas 18 hodín a vyleje sa do 2500 ml vody. Produkt sa extrahuje trikrát vždy 800 ml hexánu, zmiešané organické fázy sa premyjú dvakrát vždy 1000 ml vody a vysušia sa síranom sodným. Rozpúšťadlo sa odparí za zníženého tlaku, čím sa získa 44,5 g hnedého oleja, obsahujúceho zmes exo- a endo-

-6-terc-butyldimetylsilyloxy-8-benzyl-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-3-ónu v pomere 7 : 1.

Stupeň 3:

44 g materiálu zo stupňa 2 v 160 ml suchého 1,2-dimetoxyetánu s obsahom 41 g 4-tolylsulfonylmetylizokyanidu sa v priebehu 1,5 hodiny pri teplote 40 °C v atmosfére dusíka po kvapkách pridá k zmesi 19,0 g terc-butoxiidu draselného a 14,5 g etoxidu sodného v 140 ml suchého 1,2-dimetoxyetánu. Zmes sa mieša počas 1 hodiny pri teplote 40 °C, potom sa nechá vychladnúť na laboratórnu teplotu a mieša sa počas ďalších 18 hodín. Zmes sa vyleje do 1500 ml vody, extrahuje sa dvakrát vždy 750 ml hexánu, zmiešané organické fázy sa premyjú 400 ml vody a vysušia síranom sodným. Rozpúšťadlo sa odparí za zníženého tlaku, čím sa získa 39,7 g hnedej živice, obsahujúcej zmes exo- a endo-6-terc-butyldimetylsilyloxy-8-benzyl-exo-3-kyano-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu v pomere 7 : 1.

Stupeň 4:

15,0 g produktu zo stupňa 3 sa počas miešania pri teplote 0 °C v atmosfére dusíka rozpustí v 100 ml suchého tetrahydrofuránu s obsahom 4,30 g 3,5-dichlórpyridínu. K tomuto roztoku sa v priebehu 1 hodiny po kvapkách pridá 38,0 ml 1M roztoku lítiumbis(trimetylsilyl)amidu v tetrahydrofuráne, pričom sa teplota reakčnej zmesi udržiava pod 5 °C. Reakčná zmes sa nechá zohriať na laboratórnu teplotu a mieša sa počas 18 hodín. Potom sa k reakčnej zmesi pri laboratórnej teplote v priebehu 2 hodín po kvapkách pridá ďalších 7,0 ml 1M roztoku lítiumbis(trimetylsilyl)amidu v tetrahydrofuráne, zmes sa mieša počas 6 hodín a nechá sa stáť počas 18 hodín. Zmes sa vyleje do 500 ml vody, extrahuje sa dvakrát vždy 400 ml hexánu, zmiešané organické fázy sa premyjú vodou, vysušia sa síranom sodným a odparia za zníženého tlaku, čím sa získa 18,5 g hneďého oleja. Olej sa chromatograficky frakcionuje na silikagéli s použitím zmesi hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 10:1 ako elučného činidla, čím sa získa 7,8 g 8-benzyl-exo-6-terc-

-butyldimetylsilyloxy-exo-3-(5-chlórpyrid-3-yl)-endo-3-kyano-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu (zlúčeniny č. 11 z tabuľky III) vo forme žltého oleja.

^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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).

Stupeň 5:

4,92 g produktu zo stupňa 4 sa počas miešania rozpustí v 20 ml tetrahydrofuránu, pridá sa 30 ml 4M vodnej kyseliny chlorovodíkovej, zmes sa mieša pri laboratórnej teplote počas 18 hodín a potom sa nechá stáť počas 3 dní. Zmes sa zriedi vodou, extrahuje sa trikrát etylacetátom a kyslá vodná fáza sa oddelí a zalkalizuje uhličitanom sodným. Zásaditá vodná fáza sa extrahuje trikrát dichlórmetánom, vysuší sa síranom horečnatým a odparí za zníženého tlaku, čím sa získa 2,71 g exo-3-(5-chlórpyrid-3-yl)-endo-3-kyano-exo-6-hydroxy-8-benzyl-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu (zlúčeniny č. 12 z tabuľky III) vo forme špinavo bielej pevnej látky s teplotou topenia 162,5 až 164,5 °C.

^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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).

Stupeň 6:

2,61 g produktu zo stupňa 5 sa počas miešania pri laboratórnej teplote suspenduje v 30 ml dichlórmetánu s obsahom 0,99 g 4-dimetylaminopyridínu. Po kvapkách sa pridá 1,25 ml 4-tolyl-chlórthionoformiátu a reakčná zmes sa mieša pri laboratórnej teplote počas 18 hodín. Zmes sa vyleje do vody, extrahuje sa trikrát dichlórmetánom, zmiešané organické fázy sa vysušia síranom horečnatým a odparia za zníženého tlaku, čím

sa získa hnedý olej obsahujúci *exo-3-(5-chlórpyrid-3-yl)-endo-3-kyano-exo-6-(tiono-4-tolyloxy)-8-benzyl-8-azabicyklo[3,2,1]-oktán*, ktorý sa použije v stupni 7 bez ďalšieho čistenia.

Stupeň 7:

4,5 g produktu zo stupňa 6 sa rozpustí v 40 ml suchého xylénu a zmes sa zohrieva počas miešania v atmosfére dusíka počas 18 hodín na teplotu 160 °C. Potom sa reakčná zmes ochladí na laboratórnu teplotu, pridáva sa 2M vodná kyselina chlórovodíková až do dosiahnutia veľmi kyslého pH a zmes sa extrahuje trikrát etylacetátom. Vodná kyslá fáza sa oddelí, zalkalizuje sa uhličitanom sodným, extrahuje sa trikrát etylacetátom a organické fázy sa zmiešajú a vysušia síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa odparí za zníženého tlaku, čím sa získa 2,20 g požadovaného produktu vo forme špinavo bielej pevnej látky. Časť tohto produktu (0,2 g) sa frakcionuje pomocou chromatografie na hrubej vrstve silikagélu s použitím zmesi hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 1 : 1 ako elučného činidla, čím sa získa analyticky čistá vzorka požadovaného produktu s hmotnosťou 0,15 g vo forme bezfarebnej pevnej látky s teplotou topenia 130 až 131 °C.

¹H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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).

Príklad 12

Príklad ilustruje prípravu *exo-3-(5-chlórpyrid-3-yl)-endo-3-kyano-8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu* (zlúčeniny č. 6 z tabuľky II).

2,0 g produktu z príkladu 11, stupňa 7, sa rozpustí v 20 ml suchého monofluórbenzénu s obsahom 1,5 ml dietyl-azodikarboxylátu a zmes sa počas miešania zohrieva do varu pod

spätným chladičom počas 5 dní. Pridá sa ďalších 1,5 ml dietyl-
-azodikarboxylátu, reakčná zmes sa zohrieva počas ďalších
2 dní a nechá sa stáť pri laboratórnej teplote počas 18 hodín.
Prchavé zložky sa odparia za zníženého tlaku, čím sa získa
oranžovo-hnedá živica, ktorá sa rozpustí v 20 ml etanolu obsa-
hujúceho 20 ml 2M vodnej kyseliny chlorovodíkovej. Roztok sa
potom počas miešania zohrieva do varu pod spätným chladičom
počas 7 hodín, nechá sa vychladnúť na laboratórnu teplotu
a nechá sa stáť počas 18 hodín. Reakčná zmes sa zriedi vodou,
extrahuje sa trikrát etylacetátom, kyslá vodná fáza sa oddelí
a zalkalizuje uhličitanom sodným. Zásaditá vodná fáza sa
extrahuje trikrát etylacetátom, vysuší sa síranom horečnatým a
odparí za zníženého tlaku, čím sa získa oranžový olej. Olej sa
frakcionuje elúciou na nízkom stĺpci silikagélu s použitím
zmesi hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 1 : 1 na odstrá-
nenie vedľajších produktov a zmesi dichlórmetánu a metanolu
v objemovom pomere 10 : 1 na získanie 0,7 g požadovaného pro-
duktu vo forme bezfarebnej pevnej látky s teplotou topenia
94,5 až 95,5 °C. Vzorka sa ďalej frakcionuje preparatívnou
chromatografiou na hrubej vrstve silikagélu s použitím 20 %
metanolu v dichlórmetáne ako elučného činidla, čím sa získa
analyticky čistá vzorka s teplotou topenia 98 - 100 °C.

^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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).

Príklad 13

Príklad ilustruje prípravu *exo*-3-(5-chlórpyrid-3-yl)-*endo*-3-kyano-8-(2,2-difluóretyl)-8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu (zlúčeniny č. 7 z tabuľky II).

0,19 g produktu z príkladu 11, stupňa 7, sa rozpustí v 0,4 ml suchého N,N-dimetylformamidu s obsahom 0,16 g uhličitanu draselného, 0,026 g jodidu draselného a 0,157 g 1-bróm-2,2-difluóretánu. Zmes sa mieša a zohrieva na teplotu 50 °C v uzatvorenej sklenenej nádobe počas 3 dní, potom sa ochladí na

laboratórnu teplotu a vyleje do vody. Zmes sa extrahuje štyrikrát dietyléterom, zmiešané organické fázy sa premyjú vodným roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom horečnatým a odparia za zníženého tlaku, čím sa získa bezfarebná pevná látka. Pevná látka sa frakcionuje preparatívnou chromatografiou na hrubej vrstve zásaditej aluminy s použitím dietyléteru ako elučného činidla, čím sa získa 0,114 g požadovaného produktu vo forme bezfarebnej pevnej látky s teplotou topenia 120,0 až 121,5 °C.

^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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).

Príklad 14

Príklad ilustruje prípravu *exo*-3-(5-brómpyrid-3-yl)-endo-3-kyano-8-(vinyloxykarbonyl)-8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu (zlúčeniny č. 8 z tabuľky II).

K 10 ml suchého 1,2-dichlóretánu sa pridá 0,1 ml vinylchlórformiátu (skladovaného nad bezvodým uhličitanom draselným) a polovica objemu rozpúšťadla sa oddestiluje na odstránenie prípadného zvyškového chlorovodíka prítomného v chlórformiáte. K roztoku sa pri laboratórnej teplote pridá 0,100 g produktu z príkladu 6, stupňa 6, zmes sa mieša počas 1 hodiny a potom sa zohrieva do varu pod spätným chladičom počas 48 hodín. K reakčnej zmesi sa pridá ďalších 0,1 ml vinylchlórformiátu a zmes sa zohrieva počas ďalších 48 hodín. Potom sa reakčná zmes ochladí na laboratórnu teplotu a vyleje sa do nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho. Produkt sa extrahuje trikrát do etylacetátu, zmiešané extrakty sa spätne premyjú roztokom chloridu amónneho, vysušia sa síranom horečnatým a odparia za zníženého tlaku, čím sa získa žltý olej. Olej sa frakcionuje preparatívnou chromatografiou na hrubej vrstve silikagélu s použitím zmesi hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 1 : 1 ako elučného činidla, čím sa získa 0,057 g požadovaného produktu vo forme svetlo žltého oleja.

^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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).

Príklad 15

Príklad ilustruje prípravu *exo*-3-(5-brómpyrid-3-yl)-*endo*-3-kyano-8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu (zlúčeniny č. 9 z tabuľky II).

0,150 g produktu z príkladu 6, stupňa 6, sa rozpustí v 2 ml suchého fluórbenzénu s obsahom 0,12 ml dietyl-azodikarboxylátu a zmes sa počas miešania zohrieva do varu pod spätným chladičom počas 18 hodín. Reakčná zmes sa ochladí na laboratórnu teplotu, odparí za zníženého tlaku, zvyšný žltý olej sa rozpustí v 2 ml etanolu s obsahom 2 ml 2M vodnej kyseliny chlorovodíkovej, zohrieva sa do varu pod spätným chladičom počas 4 hodín a potom sa nechá vychladnúť na laboratórnu teplotu. Zmes sa vyleje do zriedenej kyseliny chlorovodíkovej, extrahuje sa trikrát dichlórmetánom, a vodná kyslá fáza sa zalkalizuje uhličitanom sodným. Zásaditá vodná fáza sa extrahuje trikrát dichlórmetánom, zmiešané extrakty sa premyjú vodným roztokom chloridu sodného, vysušia sa síranom horečnatým a odparia za zníženého tlaku, čím sa získa žltá živica. Živica sa frakcionuje preparatívnou chromatografiou na hrubej vrstve silikagélu s použitím 20 % metanolu v dichlórmetáne ako elučného činidla, čím sa získa 0,078 g požadovaného produktu vo forme bezfarebnej pevnej látky s teplotou topenia 150 až 151 °C.

^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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).

Príklad 16

Príklad ilustruje prípravu 8-allyl-exo-3-(5-brómpyrid-3-yl)-endo-3-kyano-8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu (zlúčeniny č. 10 z tabuľky II).

0,200 g produktu z príkladu 15 sa rozpustí v 5 ml suchého etanolu s obsahom 0,095 g bezvodého uhličitanu draselného a 0,1 ml allylbromidu. Zmes sa mieša a zohrieva do varu pod spätným chladičom počas 7 hodín a potom sa v priebehu 18 hodín nechá vychladnúť na laboratórnu teplotu. Nerozpustný organický materiál sa odstráni filtráciou a filtrát sa odparí za zníženeho tlaku, čím sa získa žltý olej, ktorý sa frakcionuje preparatívnou chromatografiou na hrubej vrstve silikagélu s použitím 5 % metanolu v dichlórmetáne ako elučného činidla, čím sa získa 0,123 g požadovaného produktu vo forme špinavo bielej pevnej látky s teplotou topenia 84,5 až 85,5 °C.

^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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).

Príklad 17

Príklad ilustruje prípravu exo-3-(5-brómpyrid-3-yl)-endo-3-kyano-8-(2,2,2-trifluóretyl)-8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu (zlúčeniny č. 11 z tabuľky II).

0,050 ml 2,2,2-trifluóretanolu sa rozpustí v 2 ml suchého dichlórmetánu s obsahom 0,13 ml N,N-diizopropyletylamínu a počas miešania sa v atmosfére dusíka ochladí na teplotu -78 °C. K zmesi sa po kvapkách pridá 0,13 g anhydridu kyseliny trifluórmétánsulfónovej, zmes sa mieša pri teplote -78 °C počas 0,5 hodiny, potom sa nechá zohriať na laboratórnu teplotu a mieša sa počas ďalšej 1 hodiny. 0,200 g produktu z príkladu 15 sa rozpustí v 2 ml suchého dichlórmetánu s obsahom 0,13 ml N,N-diizopropyletylamínu a táto zmes sa pridá k roztoku 2,2,2-trifluóretyl-trifluórmétánsulfonátu pripraveného ako je už skôr opísané. Reakčná zmes sa mieša počas 4 hodín pri laboratórnej teplote a skladuje sa počas 18 hodín.

Už opísaným postupom sa pripraví ďalší 2,2,2-trifluór-etyl-trifluórmétánsulfonát (z 0,1 ml trifluóretanolu, 0,26 ml anhydridu kyseliny trifluórmétánsulfónovej a 0,13 ml N,N-di-izopropyletylamínu v 2 ml dichlórmétánu) a pridá sa k reakčnej zmesi, ktorá sa mieša pri laboratórnej teplote počas ďalších 5 hodín. Zmes sa vyleje do nasýteného vodného roztoku uhličitanu sodného a extrahuje sa trikrát etylacetátom. Zmiešané organické fázy sa vysušia síranom horečnatým a odparia za zníženého tlaku, čím sa získa oranžová pevná látka. Táto pevná látka sa frakcionuje preparatívnou chromatografiou na hrubej vrstve silikagélu s použitím zmesi hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 1 : 1 ako elučného činidla, čím sa získa 0,050 g požadovaného produktu vo forme bezfarebnej pevnej látky s teplotou topenia 128 - 130 °C.

^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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).

S použitím podobného postupu sa z príslušných amínov pripravia nasledujúce zlúčeniny:

exo-3-(5-brómpyrid-3-yl)-endo-3-kyano-8-(2-metylpentyl)-8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-én (zlúčenina č. 12 z tabuľky II) - oranžová živica - sa pripraví z 2-metylpentanolu;

^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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),

exo-3-(5-chlóropyrid-3-yl)-endo-3-kyano-8-(2,2,2-trifluór-etyl)-8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-én (zlúčenina č. 13 z tabuľky II) - bezfarebná pevná látka s teplotou topenia 117 až 120 °C sa pripraví z 2,2,2-trifluóretanolu;

^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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), a

exo-3-(5-chlórpyrid-3-yl)-*endo*-3-kyano-8-(2-metylpropyl)-
-8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-én (zlúčenina č. 14 z tabuľky II) -
- bezfarebný olej - sa pripraví z 2-metylpropyn-1-ólu;
¹H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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).

Príklad 18

Príklad ilustruje prípravu *exo*-3-(5-chlórpyrid-3-yl)-*en*-
do-3-kyano-8-(etoxykarbonyl)-8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu
(zlúčeniny č. 15 z tabuľky II).

K 0,10 g produktu z príkladu 12, stupňa 7 rozpusteného
v 2 ml suchého dichlórmetánu s obsahom 0,078 ml N,N-diizopro-
pyletylamínu sa pridá 0,040 ml etyl-chlórformiátu a zmes sa
mieša pri laboratórnej teplote počas 2 hodín. Potom sa zmes
vyleje do 20 ml vodného roztoku uhličitanu sodného a extrahuje
sa dvakrát vždy 20 ml etylacetátu. Organické extrakty sa zmie-
šajú, vysušia sa síranom horečnatým a odparia za zníženého
tlaku, čím sa získa 0,122 g požadovaného produktu vo forme
bezfarebného oleja.

¹H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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).

Príklad 19

Príklad ilustruje prípravu *exo*-3-(5-chlórpyrid-3-yl)-*en*-
do-3-kyano-8-(3,3,3-trifluórpropyl)-8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-
-énu (zlúčeniny č. 16 z tabuľky II).

0,21 g produktu z príkladu 11, stupňa 7, sa rozpustí
v 3 ml suchého N,N-dimetylformamidu s obsahom 0,02 g jodidu
draselného ako katalyzátora a 0,090 ml 1-bróm-3,3,3-trifluór-
propánu. Zmes sa počas 24 hodín počas miešania zohrieva na

teplotu 80 °C, potom sa pridá ďalších 0,040 ml 1-bróm-3,3,3-trifluórpropánu a zmes sa zahrieva počas ďalších 3 hodín na teplotu 90 °C. Potom sa reakčná zmes ochladí na laboratórnu teplotu, nechá sa stáť počas 18 hodín a rozpúšťadlo sa odparí za zníženého tlaku. K zvyšku sa pridá 10 ml vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a extrahuje sa dvakrát vždy 10 ml etylacetátu, vysuší sa síranom horečnatým a odparí za zníženého tlaku, čím sa získa živica. Živica sa frakcionuje preparatívnu chromatografiou na hrubej vrstve zásaditej aluminy s použitím dietyléteru ako elučného činidla, čím sa získa 0,096 g požadovaného produktu vo forme bezfarebnej voskovitej látky, ktorá nevykazuje zreteľnú teplotu topenia, ale mäkne pri teplote 70 až 80 °C.

¹H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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).

Príklad 20

Príklad ilustruje prípravu exo-3-(5-chlórpyrid-3-yl)-endo-3-kyano-8-(prop-2-in-1-yl)-8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu (zlúčeniny č. 17 z tabuľky II).

1,00 g produktu z príkladu 11, stupňa 7, sa rozpustí v 10 ml suchého propan-2-olu s obsahom 1,00 g bezvodého uhličitanu draselného a 0,50 ml propargylchloridu. Zmes sa počas miešania zahrieva do varu pod spätným chladičom počas 10 hodín, nechá sa vychladnúť na laboratórnu teplotu a potom sa nechá stáť počas 18 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí za zníženého tlaku, zvyšok sa extrahuje 20 ml etylacetátu a extrakt sa premyje dvakrát vždy 20 ml vodného roztoku uhličitanu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a odparí za zníženého tlaku, čím sa získa hnedá živica. Živica sa frakcionuje preparatívnu chromatografiou na hrubej vrstve zásaditej aluminy s použitím zmesi hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 4 : 1 ako elučného činidla, čím sa získa 0,072 g požadovaného produktu vo forme pevnej látky s teplotou topenia 124 až 127 °C.

^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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).

Príklad 21

Príklad ilustruje prípravu 8-(but-2-in-4-yl)-exo-3-(5-chlórpyrid-3-yl)-endo-3-kyano-8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu (zlúčeniny č. 18 z tabuľky II).

0,200 g produktu z príkladu 11, stupňa 7, sa rozpustí v 2 ml suchého tetrahydrofuránu s obsahom 0,14 ml N,N-diizopropyletylamínu a 0,182 g but-2-in-1-yl-4-tolylsulfonátu. Zmes sa mieša a zohrieva do varu pod spätným chladičom počas 2 hodín, potom sa ochladí na laboratórnu teplotu, vyleje sa do vody a extrahuje sa trikrát dietyléterom. Zmiešané organické fázy sa vysušia síranom horečnatým, odparia za zníženého tlaku a zvyšná žltá živica sa frakcionuje preparatívnou chromatografiou na hrubej vrstve silikagélu s použitím zmesi hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 1 : 1 ako elučného činidla, čím sa získa 0,073 g požadovaného produktu vo forme bezfarebnej pevnej látky s teplotou topenia 132 až 133 °C.

^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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).

Príklad 22

Príklad ilustruje prípravu exo-3-(5-chlórpyrid-3-yl)-endo-3-kyano-8-(2-kyanoetyl)-8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu (zlúčeniny č. 19 z tabuľky II).

0,200 g produktu z príkladu 11, stupňa 7, sa rozpustí v 3 ml suchého N,N-dimetylformamidu s obsahom 0,16 ml N,N-diizopropyletylamínu a 0,074 ml 1-bróm-2-kyanoetánu. Zmes sa mie-

ša a zohrieva na teplotu 100 °C počas 18 hodín, potom sa ochladí na laboratórnu teplotu, vyleje sa do vody a extrahuje sa trikrát dietyléterom. Zmiešané extrakty sa premyjú vodou, vysušia síranom horečnatým a odparia za zníženého tlaku, čím sa získa hnedý olej. Olej sa frakcionuje preparatívnu chromatografiou na hrubej vrstve silikagélu s použitím zmesi hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 1 : 1 ako elučného činidla, čím sa získa 0,095 g požadovaného produktu vo forme svetlo žltého oleja.

^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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).

Príklad 23

Príklad ilustruje prípravu *exo*-3-(5-chlórpyrid-3-yl)-*endo*-3-kyano-8-(metylpropion-2-yl)-8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu (zlúčeniny č. 20 z tabuľky II) a 8-[karbonyloxy(metylpropion-2-yl)]-*exo*-3-(5-chlórpyrid-3-yl)-*endo*-3-kyano-8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu (zlúčeniny č. 21 z tabuľky II).

0,195 ml produktu z príkladu 11, stupňa 7, sa rozpustí v 2 ml suchého N-metylpyrolidin-2-ónu s obsahom 0,17 ml (S)(-)-2-chlórpropionátu a 0,164 g bezvodého uhličitanu draselného. Táto zmes sa zohrieva v uzatvorenej sklenenej nádobe počas 24 hodín na teplotu 100 °C, potom sa ochladí na laboratórnu teplotu a vyleje do vody. Vodná zmes sa extrahuje trikrát etylacetátom, zmiešané extrakty sa premyjú vodným roztokom chloridu sodného, vysušia síranom horečnatým a odparia za zníženého tlaku, čím sa získa hnedý olej. Olej sa frakcionuje chromatografiou na hrubej vrstve silikagélu s použitím etylacetátu ako elučného činidla, čím sa získa 0,050 g žltého oleja, ktorý sa ďalej frakcionuje vysoko účinnou kvapalinovou chromatografiou (HPLC) na Paritisile 5 s použitím zmesi hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 1 : 1 ako elučného činidla, čím sa získa:

0,022 g *exo*-3-(5-chlórpyrid-3-yl)-*endo*-3-kyano-8-(metylpropion-2-yl)-8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu vo forme bezfarebného oleja; ^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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), a

0,085 g 8-[karbonyloxy(metylpropion-2-yl)]-*exo*-3-(5-chlórpyrid-3-yl)-*endo*-3-kyano-8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu vo forme bezfarebnej živice; ^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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).

Príklad 24

Príklad ilustruje prípravu *exo*-3-(5-chlórpyrid-3-yl)-*endo*-3-kyano-8-(metoxy)-8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu (zlúčeniny č. 22 z tabuľky II).

Stupeň 1:

K miešanej suspenzii 1,735 g hydrogenfosforečnanu sodného v 5 ml tetrahydrofuránu sa pri laboratórnej teplote pridá 0,600 g produktu z príkladu 11, stupňa 7. Potom sa po kvapkách pridá 0,929 g benzoylperoxidu v 10 ml tetrahydrofuránu a zmes sa mieša počas 6 dní pri laboratórnej teplote. Zmes sa vyleje do vodného roztoku disíričitanu sodného, zalkalizuje sa uhličitanom sodným a extrahuje sa štyrikrát etylacetátom. Zmiešané organické fázy sa vysušia síranom horečnatým a odparia za zníženého tlaku, čím sa získa svetlo žltý olej. Olej sa chromatograficky frakcionuje na silikagéli s použitím 10 až 50 % etylacetátu v hexáne ako elučného činidla, čím sa získa 0,625 g 8-(benzoyloxy)-*exo*-3-(5-chlórpyrid-3-yl)-*endo*-3-kyano-8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu (zlúčeniny č. 23 z tabuľky II) vo forme bezfarebnej pevnej látky s teplotou topenia 140,5 až 141,5 °C.

^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 2,15 a 2,45 (2H, dva m), 2,60 a 2,75 (2H, dva dd), 4,45 a 4,50 (2H, dva m), 6,40 a 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) - je v súlade so zmesou ekvatoriálne a axiálne N-substituovaných izomérov v pomere 6 : 1.

Stupeň 2:

K roztoku 0,121 g hydroxidu draselného v 5 ml metanolu sa pri laboratórnej teplote pridá 0,525 g produktu zo stupňa 1, zmes sa mieša počas 2 hodín a nechá sa stáť počas 18 hodín. Potom sa zmes zriedi malým množstvom vody a extrahuje sa trikrát etylacetátom. Zmiešané extrakty sa vysušia síranom horečnatým a odparia za zníženého tlaku, čím sa získa bezfarebná pevná látka. Pevná látka sa extrahuje horúcim hexánom na odstránenie malého množstva nečistôt, ktoré je prítomné, a 0,250 g nerozpustného exo-3-(5-chlórpyrid-3-yl)-endo-3-kyano-8-hydroxy-8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-én (zlúčeniny č. 24 z tabuľky II) sa izoluje filtráciou.

^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 1,85 (d), 2,35 - 2,50 (dva dd), 2,70 (dd), celkom 4H; 3,85 (m) a 4,18 (m), celkom 2H; 6,32 a 6,36 (dva s), celkom 2H; 7,85 a 8,02 (dva t), celkom 1H; 8,54 (d, 1H); 8,68 a 8,86 (dva d), celkom 1H - je v súlade so zmesou axiálnych a ekvatoriálnych izomérov na N-hydroxyskupine v pomere 3 : 1.

Stupeň 3:

K miešanej suspenzii natriumhydridu (0,031 g; 60 % disperzie v minerálnom oleji) v 2 ml suchého N,N-dimetylformamidu sa pri teplote $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ v atmosfére dusíka po kvapkách pridá 0,200 g produktu zo stupňa 2 v 3 ml suchého N,N-dimetylformamidu. Oranžový roztok sa mieša počas 0,25 hodiny, pridá sa 0,048 ml metyljodidu, zmes sa mieša počas 4 hodín pri teplote $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a potom sa nechá stáť počas 5 dní pri teplote $5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Zmes sa zriedi vodou a extrahuje sa trikrát dietyléterom. Zmiešané

extrakty sa premyjú vodným roztokom chloridu sodného, vysušia síranom horečnatým a odparia za zníženého tlaku, čím sa získa žltý olej. Olej sa frakcionuje preparatívnou chromatografiou na hrubej vrstve silikagélu s použitím etylacetátu ako elučného činidla, čím sa získa 0,025 g požadovaného produktu vo forme žltej živice.

^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 1,90 (dd), 2,30 - 2,60 (m), celkom 4H; 3,55 a 3,65 (dva s), celkom 3H; 4,05 a 4,25 (dva m), celkom 2H; 6,30 a 6,35 (jeden s, jeden dd), celkom 2H; 7,85 a 7,95 (dva t), celkom 1H; 8,55 (1H, d); 8,70 a 8,80 (dva d), celkom 1H - je v súlade so zmesou axiálnych a ekvatoriálnych N-substituovaných izomérov v pomere 1 : 1.

Príklad 25

Príklad ilustruje prípravu *exo*-3-(6-metoxypyrazin-2-yl)-*endo*-3-kyano-8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu (zlúčeniny č. 25 z tabuľky II).

0,303 g *exo*-3-(6-chlórpyrazin-2-yl)-*endo*-3-kyano-8-metyl-8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu sa rozpustí v 10 ml metanolu a počas miešania v atmosfére dusíka sa pridá metoxid sodný. Zmes sa zohrieva do varu pod spätným chladičom počas 24 hodín, ochladí sa na laboratórnu teplotu a nechá sa stáť počas 1 dňa. Rozpúšťadlo sa odparí za zníženého tlaku a zvyšok sa extrahuje dietyléterom a sfiltruje na odstránenie anorganického materiálu. Filtrát sa odparí za zníženého tlaku, čím sa získa 0,28 g požadovaného produktu vo forme bezfarebnej pevnej látky s teplotou topenia 92 až 94 °C.

^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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).

Príklad 26

Príklad ilustruje prípravu 8-benzyl-*exo*-3-(5-chlórpyrid-

-3-yl)-6-exo-kyano-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu (zlúčeniny č. 13 z tabuľky III) a 8-benzyl-exo-3-(5-chlórpyrid-3-yl)-6-endo-kyán-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu (zlúčeniny č. 14 z tabuľky III).

Stupeň 1:

4,90 g 8-benzyl-exo-6-terc-butyldimetylsilyloxy-exo-3-(5-chlórpyrid-3-yl)-3-endo-kyano-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu (zlúčeniny č. 11 z tabuľky III) sa rozpustí v 60 ml suchého tetrahydrofuránu a počas miešania v inertnej atmosfére dusíka sa ochladí na teplotu 0 °C. V priebehu 30 minút sa po kvapkách pridá 21,0 ml 1M roztoku lítiumalumíniumhydridu v tetrahydrofuráne, zmes sa mieša počas ďalšej 1 hodiny pri teplote 0 °C a potom sa nechá zohriať na laboratórnu teplotu. Reakčná zmes sa nechá stáť počas 30 hodín a potom sa postupne prileje 0,76 ml vody, 0,76 ml 2M roztoku hydroxidu sodného a ďalších 1,52 ml vody. Výsledná zmes sa sfiltruje cez vrstvu kremeliny a filtrát sa roztrepe medzi vodu a etylacetát. Vodná frakcia sa oddelí, reextrahuje sa trikrát etylacetátom a zmiešané organické fázy sa vysušia síranom horečnatým a odparia za zníženého tlaku, čím sa získa 3,23 g hnedej živice, obsahujúcej 8-benzyl-exo-6-terc-butyldimetylsilyloxy-exo-3-(5-chlórpyrid-3-yl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu (zlúčeniny č. 15 z tabuľky III).

Stupeň 2:

3,23 g produktu zo stupňa 1 sa počas miešania rozpustí v 25 ml tetrahydrofuránu a pridá sa 50 ml 4M kyseliny chlorovodíkovej. Reakčná zmes sa mieša počas 1 hodiny pri laboratórnej teplote a potom sa nechá stáť počas 18 hodín. Zmes sa zriedi vodou, premyje sa dvakrát etylacetátom, vodná frakcia sa zalkalizuje vodným roztokom uhličitanu sodného a extrahuje sa trikrát dichlórmetánom. Dichlórmetánové extrakty sa zmiešajú, premyjú sa vodou, vysušia sa síranom horečnatým a odparia za zníženého tlaku, čím sa získa 1,34 g živice. Živica sa extrahuje horúcim etylacetátom, sfiltruje a znova odparí za zníženého tlaku, čím sa získa 1,15 g živice obsahujúcej 8-ben-

zyl-exo-3-(5-chlórpyrid-3-yl)-exo-6-hydroxy-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu (zlúčeniny č. 16 z tabuľky III).

Stupeň 3:

0,52 ml suchého dimetylsulfoxidu sa rozpustí v 2 ml suchého dichlórmetánu a zmes sa počas miešania v atmosfére dusíka ochladí na teplotu -75 °C. Po kvapkách sa pridá 0,23 ml oxalylchloridu, pričom sa teplota reakčnej zmesi udržiava pod -60 °C. Zmes sa mieša počas 30 minút pri teplote -75 °C a potom sa po kvapkách pridá 0,500 g produktu zo stupňa 2 v 8 ml dichlórmetánu, pričom sa teplota reakčnej zmesi udržiava pod -60 °C. Po skončení pridávania sa reakčná zmes mieša počas 2 hodín pri teplote -75 °C, po kvapkách sa pridá 0,85 ml suchého trietylamínu, zmes sa mieša počas ďalších 15 minút pri teplote -75 °C a nechá sa zohriať na laboratórnu teplotu. Zmes sa nechá stáť počas 18 hodín, potom sa pridá voda a zmes sa extrahuje trikrát etylacetátom. Zmiešané organické fázy sa vysušia síranom horečnatým a potom sa odparia za zníženého tlaku, čím sa získa 0,487 g hnedej živice. Živica sa frakcionuje preparatívnou chromatografiou na hrubej vrstve silikagélu s použitím etylacetátu ako elučného činidla, čím sa získa 0,165 g 8-benzyl-exo-3-(5-chlórpyrid-3-yl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-6-ónu vo forme oranžovej živice.

¹H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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, široký m), 3,70 (1H, široký 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).

Stupeň 4:

0,062 g terc-butoxidu draselného a 0,050 g etoxidu sodného sa počas miešania v atmosfére dusíka rozpustí v 2 ml suchého 1,2-dimetoxyetánu a zmes sa zohreje na teplotu 40 °C. Pridá sa 0,150 g produktu zo stupňa 3 a 0,134 g 4-tolylmetylsulfonylizokyanidu v 3 ml suchého 1,2-dimetoxyetánu a teplota reakčnej zmesi sa udržiava počas 6 hodín na 40 °C. Zmes sa nechá

ochladiť na laboratórnu teplotu, nechá sa stáť počas 48 hodín, vyleje sa do vody a extrahuje sa trikrát etylacetátom. Zmiešané organické frakcie sa vysušia síranom horečnatým a odparia za zníženého tlaku, čím sa získa živica. Živica sa frakcionuje preparatívnou chromatografiou na hrubej vrstve silikagélu s použitím zmesi hexánu a etylacetátu v objemovom pomere 1 : 1 ako elučného činidla, čím sa získa 0,020 g požadovaného produktu vo forme zmesi 6-endo-kyano- a 6-exo-kyano-izomérov v pomere 1 : 1. Molekulárny ión: 337.

Príklad 27

Príklad ilustruje prípravu 8-benzyl-exo-3-(5-chlóropyridyl)-8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu (zlúčeniny č. 115 z tabuľky II).

Stupeň 1:

0,500 g 8-benzyl-exo-3-(5-chlóropyrid-3-yl)-exo-6-hydroxy-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu sa počas miešania rozpustí v 5 ml suchého dichlórmethánu s obsahom 0,34 ml suchého trietylamínu a zmes sa ochladí v atmosfére dusíka na teplotu 0 °C. Pomaly sa pridá 0,14 ml metánsulfonylchloridu a reakčná zmes sa mieša počas 30 minút pri teplote 0 °C. Potom sa k zmesi pridá vodný uhličitan sodný, extrahuje sa trikrát dichlórmethánom a zmiešané organické fázy sa vysušia síranom horečnatým a potom sa odparia za zníženého tlaku, čím sa získa 0,600 g 8-benzyl-exo-3-(5-chlóropyrid-3-yl)-3-endo-kyano-6-exo-metánsulfonyloxy-8-azabicyklo[3,2,1]oktánu vo forme žltej živice.

^1H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 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, široký 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).

Stupeň 2:

0,200 g produktu zo stupňa 1 v 5 ml suchého N-metylpyrolidin-2-ónu s obsahom 0,005 g 18-crown-6-éteru ako katalyzátora a 0,374 g fluoridu cesného sa mieša v atmosfére dusíka pri teplote 160 °C počas 7 hodín. Zmes sa ochladí na laboratórnu teplotu, vyleje sa do vody a extrahuje sa trikrát dietyléterom. Zmiešané organické fázy sa premyjú vodou, vysušia sa síranom horečnatým a odparia za zníženého tlaku, čím sa získa žltý olej. Tento olej sa frakcionuje preparatívnou chromatografiou na hrubej vrstve silikagélu s použitím 50 % etylacetátu v hexáne ako elučného činidla, čím sa získa 0,023 g 8-benzyl-exo-3-(5-chlórpyridyl)-8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu vo forme bezfarebnej pevnej látky s teplotou topenia 101 až 103 °C.

¹H NMR (deuterochloroform): hodnoty δ v ppm: 1,65 (2H, m), 1,85 (2H, m), 2,80 - 3,00 (1H, m), 3,55 (2H, s), 3,60 (2H, široký m), 6,05 (2H, s), 7,20 - 7,40 (5H, m), 7,60 (1H, t), 8,35 (1H, d), 8,40 (1H, d).

Príklad 28

Príklad ilustruje prostriedok vo forme emulgovateľného koncentrátu, ktorý je možné zriedením vodou ľahko previesť na kvapalnú prípravok vhodný na postrek. Koncentrát má nasledujúce zloženie:

	% hmotn.
zlúčenina č. 1	25,5
SYNPERONIC NP13	2,5
dodecylbenzénsulfonát vápenatý	2,5
AROMASOL H	70

Príklad 29

Príklad ilustruje prostriedok vo forme zmáčateľného prášku, ktorý je možné zriedením vodou ľahko previesť na kvapalnú prípravok vhodný na postrek. Zmáčateľný prášok má nasledujúce zloženie:

	% hmotn.
zlúčenina č. 13	25,0
silika	25,0
lignosulfonát sodný	5,0
laurylsulfát sodný	2,0
kaolinit	43,0

Príklad 30

Príklad ilustruje prášok na popraše, ktorý môže byť aplikovaný priamo na rastliny alebo iné povrchy a obsahuje 1 % hmotn. zlúčeniny č. 25 a 99 % hmotn. mastenca.

Príklad 31

Príklad ilustruje koncentrovanú kvapalnú formuláciu vhodnú na aplikácie pomocou postupov pracujúcich s veľmi nízkymi objemami, po zmiešaní s parafinickými riedidlami:

	% hmotn.
zlúčenina č. 29	90,0
SOLVESSO 200	10,0

Príklad 32

Príklad ilustruje enkapsulovaný suspenzný koncentrát, ktorý je možné zriedením vodou ľahko previesť na prípravok vhodný na aplikáciu ako vodný postrek.

	% hmotn.
zlúčenina č. 43	10,0
alkylbenzénové rozpúšťadlo (napr. Aromasol H)	5,0
toluéndiizokyanát	3,0
etyléndiamín	2,0
polyvinylalkohol	2,0
bentonit	1,5
polysacharid (napr. KELTROL)	0,1
voda	76,4

Príklad 33

Granulovaná formulácia vhodná na okamžité použitie:

	% hmotn.
zlúčenina č. 4	0,5
SOLVESSO 200	0,2
nonylfenol-etoxylát (napr. Synperonic NP8)	0,1
granule uhličitanu vápenatého (0,3-0,7 mm)	99,2

Príklad 34

Vodný suspenzný koncentrát:

	% hmotn.
zlúčenina č. 8	5,0
kaolinit	15,0
lignosulfonát sodný	3,0
nonylfenol-etoxylát (napr. Synperonic NP8)	1,5
propylénglykol	10,0
bentonit	2,0
polysacharid (napr. Keltrol)	0,1
baktericíd (napr. Proxel TM)	0,1
voda	63,3

Príklad 35

Príklad ilustruje formuláciu vo forme vo vode dispergovateľných granúl.

	% hmotn.
zlúčenina č. 20	5
silika	5
lignosulfonát sodný	10
dioktylsulfosukcinát sodný	5
octan sodný	10
práškový montmorilonit	65

Príklad 36

Príklad ilustruje insekticídne vlastnosti zlúčenín všeobecného vzorca I. Účinnosť zlúčenín všeobecného vzorca I sa stanovila s použitím radu rôznych škodcov. Na škodcov sa aplikoval kvapalný prostriedok obsahujúci 500 ppm hmotn. zlúčeniny podľa vynálezu, pokiaľ nie je uvedené inak. Prostriedky sa pripravili rozpustením zlúčeniny podľa vynálezu v zmesi acetónu a etanolu v pomere 50 : 50 a riedením týchto roztokov vodou s obsahom 0,05 % hmotn. zmáčadla predávaného pod obchodným názvom SynperonicTM NP8, až pokiaľ kvapalný prostriedok obsahoval požadovanú koncentráciu zlúčeniny.

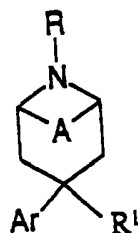
Postup testu použitý pri každom zo škodcov bol v zásade rovnaký, pričom sa rad škodcov umiestnil do prostredia, ktorým bol obvykle substrát, hostiteľská rastlina alebo potrava ktorou sa škodcovia živia, a do prostredia alebo na škodcov, alebo do prostredia aj na škodcov, sa aplikoval prostriedok. Potom sa v časoch pohybujúcich sa obvykle od dvoch do piatich dní po aplikácii stanovovala mortalita škodcov.

Ďalej sú uvedené výsledky testov proti *Myzus persicae* (vošky broskyňovej). Výsledky udávajú stupeň mortality označený A, B alebo C, pričom C označuje nižšiu ako 40 % mortalitu, B označuje 40 až 79 % mortalitu a A označuje 80 až 100 % mortalitu. Znak "-" znamená, že zlúčenina sa buď netestovala alebo sa nezískal zmysluplný výsledok. V tomto teste sa na listy čínskej kapusty naniesli vošky, napadnuté listy sa postriekali testovaným prostriedkom a po 3 dňoch sa stanovila mortalita. Pri použití zlúčenín č. 1 až 15, 17 až 20, 22, 26, 28, 30 a 31 z tabuľky I a zlúčenín č. 1, 2, 3, 5, 7 až 14, 16, 17, 19, 23 a 113 z tabuľky II sa dosiahol stupeň mortality A, a pri použití zlúčenín č. 4, 5 a 7 až 10 z tabuľky III sa dosiahol stupeň mortality A alebo B.

Okrem toho sa v podobnom teste na roztočcoch *Tetranychus urticae* s použitím zlúčenín č. 19, 20, 21, 23, 24 a 25 z tabuľky I dosiahol stupeň mortality A alebo B.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Deriváty 8-azabicyklo[3,2,1]oktánu, 8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu, 9-azabicyklo[3,3,1]nonánu, 9-aza-3-oxabicyklo [3,3,1]nonánu alebo 9-aza-3-tiabicyklo[3,3,1]nonánu všeobecného vzorca I



(I)

v ktorom

A predstavuje dvojvázbovú skupinu vzorca $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$, kde X znamená metylénovú skupinu, atóm síry alebo kyslíka, alebo $\text{X}'\text{C}=\text{CY}$ alebo $\text{X}'\text{WC}-\text{CYZ}$, kde symboly X' , W, Y a Z nezávisle na sebe znamenajú vždy atóm vodíka, hydroxyskupinu, acyloxyskupinu, alkoxy skupinu, alkylsilyloxyskupinu, kyanoskupinu alebo atóm halogénu, alebo symboly X' a W alebo Y a Z spolu s atómom uhlíka, na ktorý sú naviazané, tvoria karbonylovú skupinu, s tým, že A nepredstavuje skupinu CH_2-CH_2 ,

Ar znamená prípadne substituovanú fenylovú skupinu alebo 5- alebo 6-členný heterocyklický kruhový systém obsahujúci 1 až 3 heteroatómy nezávisle na sebe vybrané zo súboru zahŕňajúceho atómy dusíka, kyslíka a síry, a obsahujúcu aspoň jedno nenasýtenie (dvojitú väzbu) medzi susediacimi atómami v kruhu, tento heterocyklický kruh je prípadne kondenzovaný s benzénovým kruhom, pričom substituenty, keď sú prítomné, sú vybrané zo súboru zahŕňajúceho atómy halogénov, kyanoskupinu, alkylové skupiny, alkenylové skupiny, alkinylové skupiny, alkoxy skupiny, halogénalkylové skupiny, halogénalkenylové skupiny, alkyltioskupiny a alkylaminoskupiny, ktoré vždy obsahujú až 6 atómov uhlíka,

R predstavuje atóm vodíka, kyanoskupinu alebo skupinu vybranú zo súboru zahŕňajúceho alkylové, arylové, heteroarylové, aralkylové, heteroarylalkylové, alkenylové, aralkenylové, alkinylové, alkoxykarbonylové, alkánsulfonylové, arénsulfonylové, alkenyloxykarbonylové, aralkyloxykarbonylové, aryloxykarbonylové, heterocyklylalkylové, karbamoylové a ditiokarboxylové skupiny a skupiny $X''R^3$, kde X'' znamená atóm kyslíka alebo skupinu NR^4 , s tým, že keď R predstavuje alkenylovú, aralkenylovú alebo alkinylovú skupinu, neviaže sa táto skupina atómom uhlíka, z ktorého vychádza nenasýtená väzba priamo na kruhový atóm dusíka vo všeobecnom vzorci I,

R^1 znamená atóm vodíka, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu, alkoxyskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, izokyanatoskupinu, acylaminoskupinu, hydroxyalkylovú skupinu, prípadne substituovanú heteroarylovú skupinu, alkoxyalkylovú skupinu, halogénalkylovú skupinu, halogénhydroxyalkylovú skupinu, aralkyloxyalkylovú skupinu, acyloxyalkylovú skupinu, amidoximidoskupinu, sulfonyloxyalkylovú skupinu, aminoalkylovú skupinu, alkoxykarbonylaminoskupinu, acylaminoalkylovú skupinu, kyanoalkylovú skupinu, iminoskupinu, formylovú skupinu, acylovú skupinu alebo zvyšok karboxylovej kyseliny alebo jej esteru alebo amidu, alebo alkenylovú alebo alkinylovú skupinu, každá y týchto skupín je prípadne substituovaná halogénom, alkoxyskupinou, cykloalkylovou skupinou, prípadne substituovanou arylovou skupinou, prípadne substituovanou heteroarylovou skupinou alebo kyanoskupinou, a

symboly R^3 a R^4 nezávisle na sebe predstavujú vždy atóm vodíka, alkylovú, arylovú, heteroarylovú, aralkylovú, heteroarylalkylovú, alkenylovú, aralkenylovú, alkinylovú, heterocyklylalkylovú, alebo alkoxykarbonylovú skupinu alebo acylovú skupinu odvodenú od karboxylovej kyseliny,

pričom alkylové zvyšky v substituentoch R, R^3 a R^4 obsahujú

vždy od 1 do 15 atómov uhlíka, a sú prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atómy halogénov, kyanoskupinu, karboxylovú skupinu, acylové skupiny odvodené od karboxylových kyselín, karbamoylovú skupinu, alkoxykarbonylové skupiny, alkoxyskupiny, alkyléndioxyskupiny, hydroxyskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, acylaminoskupiny, imidátové skupiny a fosfonoskupinu, a pričom arylové, heteroarylové, aralkylové, heteroarylalkylové, alkenylové, aralkenylové, alkinylové, alkoxykarbonylové, alkánsulfonylové, arénsulfonylové, alkanyloxykarbonylové, aralkyloxykarbonylové, aryloxykarbonylové, heterocyklylalkylové, karbamoylové a ditiokarboxylové zvyšky v substituentoch R , R^3 a R^4 obsahujú od 1 do 15 atómov uhlíka, a sú prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atómy halogénov, kyanoskupinu, karboxylovú skupinu, acylové skupiny odvodené od karboxylových kyselín, karbamoylovú skupinu, alkoxykarbonylové skupiny, alkoxyskupiny, alkyléndioxyskupiny, hydroxyskupinu, nitroskupinu, halogénalkylové skupiny, alkylové skupiny, aminoskupinu, acylaminoskupiny, imidátové skupiny a fosfonoskupinu, a ich adičné soli s kyselinami, kvartérne amóniové soli alebo N-oxidy.

2. Deriváty 8-azabicyklo[3,2,1]oktánu, 8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu, 9-azabicyklo[3,3,1]nonánu, 9-aza-3-oxabicyklo[3,3,1]nonánu alebo 9-aza-3-tiabicyklo[3,3,1]nonánu všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorých A predstavuje skupinu $CH=CH$.

3. Deriváty 8-azabicyklo[3,2,1]oktánu, 8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu, 9-azabicyklo[3,3,1]nonánu, 9-aza-3-oxabicyklo[3,3,1]nonánu alebo 9-aza-3-tiabicyklo[3,3,1]nonánu všeobecného vzorca I podľa nároku 1 alebo 2, v ktorých R^1 znamená kyanoskupinu.

4. Deriváty 8-azabicyklo[3,2,1]oktánu, 8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu, 9-azabicyklo[3,3,1]nonánu, 9-aza-3-oxabicyklo[3,3,1]nonánu alebo 9-aza-3-tiabicyklo[3,3,1]nonánu všeobecného vzorca I podľa nároku 1, 2 alebo 3, v ktorých R predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, prípadne substituovanú kyanoskupinou, skupinou CO_2 (alkyl) s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo fenylovou skupinou, ktorá je prípadne substituovaná halogénom, alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, halogénalkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo halogénalkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo halogénalkylovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka, v ktorej je α -atóm uhlíka nesubstituovaný, alkenylovú skupinu s 3 až 4 atómami uhlíka alebo alkinylovú skupinu s 3 až 4 atómami uhlíka, s tým, že keď R predstavuje alkenylovú alebo alkinylovú skupinu, neviaže sa táto skupina atómom uhlíka, z ktorého vychádza nenasýtená väzba, priamo na kruhový atóm dusíka vo všeobecnom vzorci I.

5. Deriváty 8-azabicyklo[3,2,1]oktánu, 8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu, 9-azabicyklo[3,3,1]nonánu, 9-aza-3-oxabicyklo[3,3,1]nonánu alebo 9-aza-3-tiabicyklo[3,3,1]nonánu všeobecného vzorca I podľa nároku 1, 2, 3 alebo 4, v ktorých Ar znamená fenylovú, pyridinylovú, pyridazinylovú alebo pyrazinylovú skupinu, pričom ktorákoľvek z týchto skupín je prípadne substituovaná halogénom, alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxyskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, alkenylovou skupinou s 2 až 4 atómami uhlíka, alkinylovou skupinou s 2 až 4 atómami uhlíka alebo kyanoskupinou.

6. Deriváty 8-azabicyklo[3,2,1]oktánu, 8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu, 9-azabicyklo[3,3,1]nonánu, 9-aza-3-oxabicyklo[3,3,1]nonánu alebo 9-aza-3-tiabicyklo[3,3,1]nonánu všeobecného vzorca I podľa nároku 1, 2, 3 alebo 4, v ktorých Ar znamená pyridinylovú skupinu prípadne substituovanú halogénom.

7. Insekticídny, akaricídny alebo nematocídny prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje insekticídne, akaricídne alebo nematocídne účinné množstvo derivátu 8-azabicyklo[3,2,1]oktánu, 8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu, 9-azabicyklo[3,3,1]nonánu, 9-aza-3-oxabicyklo[3,3,1]nonánu alebo 9-aza-3-tiabicyklo[3,3,1]nonánu všeobecného vzorca I podľa nároku 1 a vhodný nosič alebo riedidlo.

8. Spôsob ničenia a kontroly škodlivého hmyzu, roztočov alebo nematód na stanovišti, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa na týchto škodcov alebo ich stanovište aplikuje účinné množstvo derivátu 8-azabicyklo[3,2,1]oktánu, 8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu, 9-azabicyklo[3,3,1]nonánu, 9-aza-3-oxabicyklo[3,3,1]nonánu alebo 9-aza-3-tiabicyklo[3,3,1]nonánu všeobecného vzorca I podľa nároku 1 alebo prostriedku podľa nároku 7.

9. Spôsob podľa nároku 8, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa ničia alebo kontrolujú hmyzí škodcovia rastúcich rastlín.

10. Spôsob prípravy derivátu 8-azabicyklo[3,2,1]oktánu, 8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu, 9-azabicyklo[3,3,1]nonánu, 9-aza-3-oxabicyklo[3,3,1]nonánu alebo 9-aza-3-tiabicyklo[3,3,1]nonánu všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorom A znamená skupinu $\text{CH}=\text{CH}$, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa dehydratuje derivát 8-azabicyklo[3,2,1]oktánu, 8-azabicyklo[3,2,1]okt-6-énu, 9-azabicyklo[3,3,1]nonánu, 9-aza-3-oxabicyklo[3,3,1]nonánu alebo 9-aza-3-tiabicyklo[3,3,1]nonánu všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorom A znamená $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})$.