



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

198218
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 285/12

(22) Přihlášeno 08 02 77

(21) (PV 508-79)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 09 02 76
(656552) a od 10 11 76 (740166)
Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 31 08 79

(45) Vydáno 15 05 83

(72)

Autor vynálezu

WARD JOHN STANLEY, INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)

(73)

Majitel patentu

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)

(54) Způsob přípravy thiadiazolylbenzamidů

1

Předložený vynález se týká způsobu přípravy řady nových N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzamidů obsahujících fenyl, naftyl nebo heteroarylskupinu v poloze 5 thiadiazolového kruhu a 2,6-substituci na benzenovém kruhu. Tyto sloučeniny jsou použitelné jako insekticidy.

Potlačování hmyzu je jedním z hlavních problémů zemědělského chemického výzkumu, který intensivně pokračuje. Hmyz různých druhů ohrožuje plodiny všech typů a také způsobuje nezdravotní podmínky a znečištění kontaminací potravin. Škody způsobované hmyzem jsou nevyčíslitelné a potlačování škodlivého hmyzu má nutně značnou prioritu.

Nedávno byl výzkum nových a lepších insekticidů urychlen tím, že z používání by-

2

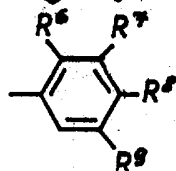
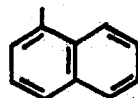
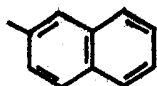
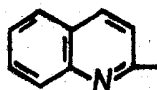
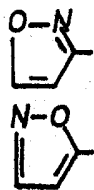
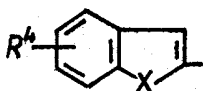
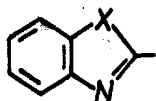
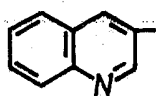
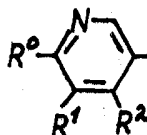
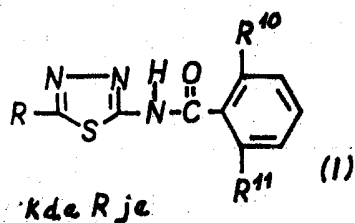
ly vyjmuty staré insekticidy, které zanechávají residua.

Sloučeniny vzorce I jsou nové. Některé z nich, známé z literatury, jsou však zajímavé, například Cebalo v USA patentu číslo 3 726 892 uvádí herbicidní účinek 1,3,4-thiadiazol-2-yl-močoviny.

Rao, Indian J. Chem. 8 509 — 13 (1970) uvádí syntesu 2-amino-1,3,4-thiadiazolů, které jsou meziprodukty pro sloučeniny podle předloženého vynálezu.

Wellington a Mulder, USA patent č. 3 748 356 uvádí herbicidní a insekticidní účinek N-benzoyl-N'-fenylmočoviny.

Předložený vynález se týká oboru zemědělské chemie a podle předloženého vynálezu se připravují nové thiadiazolylbenzamidy obecného vzorce I



nebo

kde

R^0 , R^1 a R^2 jsou na sobě nezávisle atom vodíku, atom chloru, nebo bromu, přičemž alespoň jeden ze symbolů R^0 , R^1 a R^2 je atom chloru nebo bromu,

X je atom kyslíku nebo síry,

R^3 a R^4 jsou na sobě nezávisle atom vodíku, atom chloru, bromu nebo methyl, přičemž R^3 je atom vodíku, jestliže X je atom kyslíku, a buď

1) R^6 a R^7 jsou atomy vodíku, jeden ze substituentů R^8 a R^9 je atom vodíku a druhý ze symbolů R^8 a R^9 je atom vodíku, atom chloru, methoxyl, atom bromu, jodu, fluoru, trifluormethyl, methyl, hydroxyl, fenyl nebo fenyl monosubstituovaný atomem bromu, chloru nebo fluoru nebo

2) R^6 a R^7 jsou atom vodíku a R^8 a R^9 jsou na sobě nezávisle atom chloru, fluoru nebo bromu nebo

3) R^6 a R^8 jsou atomy vodíku a R^7 a R^9 jsou na sobě nezávisle atom chloru, fluoru, bromu nebo trifluormethyl, nebo

4) R^7 a R^9 jsou atomy vodíku a R^6 a R^8 jsou na sobě nezávisle atom chloru, fluoru nebo bromu nebo

5) R^7 , R^8 a R^9 je atom vodíku a R^6 je atom chloru, fluoru nebo bromu nebo

6) R^6 , R^7 a R^9 jsou atomy vodíku a R^8 je acetamid skupina, nitro skupina, aminoskupina nebo kyanoskupina,

R^{10} a R^{11} jsou na sobě nezávisle atomy vodíku, chloru, fluoru, bromu, methyl nebo methoxyl, přičemž

1) jeden ze substituentů R^{10} a R^{11} může být atom vodíku, jestliže druhý je pouze methoxyl,

2) alespoň jeden ze substituentů R^{10} a R^{11} musí být methyl nebo methoxyl, ledaže

a) R^8 není atom vodíku, a R^6 , R^7 a R^9 je atom vodíku nebo

b) R^6 a R^8 jsou atomy vodíku a jeden nebo oba substituenty R^7 a R^9 jsou trifluormethyl,

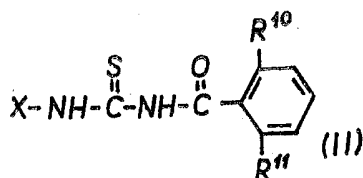
3) ani R^8 ani R^9 nejsou fenyl, acetamid skupina, methoxyl, nitro skupina, aminoskupina, kyanoskupina nebo substituovaný fenyl, ledaže jak R^{10} tak R^{11} jsou methoxyly.

4) dva ze substituentů R^7 , R^8 a R^9 jsou atomy vodíku, ledaže oba R^{10} a R^{11} jsou methyl nebo methoxyly,

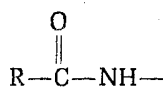
5) oba substituenty R^{10} a R^{11} jsou metho-

xyly nebo methyly, jestliže R je pyridyl, naphyl, furyl nebo thienyl,

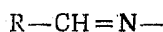
6) oba substituenty R^{10} a R^{11} jsou methoxyly, jestliže R je benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzothienyl, benzofuryl, isoxazolyl, chinolyl nebo thiazolyl, tak, že se cyklisuje sloučenina obecného vzorce II



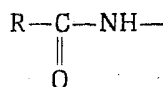
kde R^{10} a R^{11} mají význam uvedený u vzorce I a X je skupina vzorce



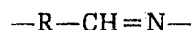
nebo



kde R má význam uvedený ve vzorci I, kromě aminofenylu nebo acetamidofenylu, za použití dehydratačního činidla, jestliže X je



nebo za použití oxidačního činidla, jestliže X je

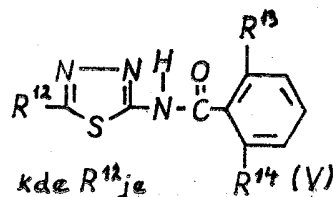


a případně se redukuje sloučenina obecného vzorce I, kde R^8 je nitroskupina za vzniku sloučeniny, kde R^8 je aminoskupina a dále se případně acyluje sloučenina obecného vzorce I, kde R^8 je aminoskupina za vzniku sloučeniny, kde R^8 je acetamidoskupina.

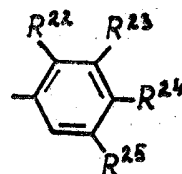
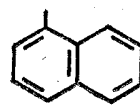
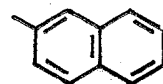
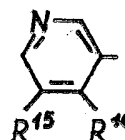
Sloučeniny obecného vzorce I jsou použitelné jako účinné látky insekticidních prostředků.

V předloženém vynálezu jsou veškerá množství měřena metrickým systémem a teploty jsou uváděny ve stupních Celsia. Veškeré poměry a procenta jsou hmotnostní. Výraz halogen značí atom fluoru, chloru, bromu a jodu.

Řada určitých tříd a typů sloučenin vzorce I tvoří výhodné skupiny. Zejména výhodnou skupinou sloučenin jsou sloučeniny obecného vzorce V



kde R^{12} je



kde

R^{15} a R^{16} jsou na sobě nezávisle atom vodíku, chloru nebo bromu, přičemž alespoň jeden ze substituentů R^{15} a R^{16} je atom chloru nebo bromu,

X je atom kyslíku nebo síry,

R^{20} je atom vodíku, chloru nebo bromu nebo methyl, a buď

1) R^{22} a R^{23} jsou atomy vodíku a jeden ze substituentů R^{24} a R^{25} je atom vodíku a druhý z R^{24} a R^{25} je atom vodíku, chloru, bromu nebo fluoru nebo trifluormethyl, methyl, hydroxyl, fenyl nebo fenyl monosubstituovaný atomem bromu, chloru nebo fluoru nebo

2) R^{22} a R^{23} jsou atomy vodíku a R^{24} a R^{25} jsou na sobě nezávisle atom chloru, fluoru nebo bromu, nebo

3) R^{22} a R^{24} jsou atomy vodíku a R^{23} a R^{25}

jsou na sobě nezávisle atom fluoru, chloru, bromu nebo trifluormethyl nebo

4) R^{23} a R^{25} jsou atomy vodíku a R^{22} a R^{24} jsou na sobě nezávisle atomy chloru, fluoru nebo bromu nebo

5) R^{23} , R^{24} a R^{25} jsou atomy vodíku a R^{22} je atom chloru, fluoru nebo bromu,

R^{13} a R^{14} jsou na sobě nezávisle atomy vodíku, chloru, fluoru, bromu, methyl nebo methoxyl, přičemž

1) jeden ze substituentů R^{13} a R^{14} může být atom vodíku, jestliže a pouze jestliže druhý je methoxyl,

2) alespoň jeden ze substituentů R^{13} a R^{14} musí být methyl nebo methoxyl, ledaže

a) R^{24} není atom vodíku a R^{22} , R^{23} a R^{25} je atom vodíku nebo

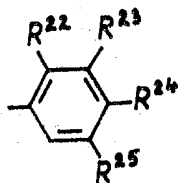
b) R^{22} a R^{24} jsou atomy vodíku a jeden nebo oba substituenty R^{23} a R^{25} jsou trifluormethyl,

3) ani R^{24} ani R^{25} nejsou fenyl nebo substituovaný fenyl, ledaže R^{13} a R^{14} jsou methoxyly,

4) dva ze substituentů R^{23} , R^{24} a R^{25} jsou atomy vodíku, ledaže oba substituenty R^{13} a R^{14} jsou methyly nebo methoxyly,

R) oba substituenty R^{13} a R^{14} jsou methoxyly, jestliže R je pyridyl, naftyl, furyl nebo thienyl.

V rámci výše uvedené skupiny, výhodnější skupina zahrnuje sloučeniny, kde R^{12} je



a dále výhodná skupina zahrnuje sloučeniny, kde obě skupiny R^{13} a R^{14} jsou methoxyly.

Rozumí se, že postupem podle předloženého vynálezu se připravuje také řada ostatních různých typů nebo skupin sloučenin, které jsou použitelné pro přípravu insekticidních prostředků. Například byly uvažovány následující výhodné skupiny sloučenin. Každý očíslovaný pododstavec uvedený níže popisuje nezávislou skupinu sloučenin, v každé skupině variabilní substituenty mají obecný význam uvedený ve vzorci I, pokud není jinak uvedeno výše. V pododstavcích uvedených níže, každý obecný význam jako je fenyl, zahrnuje takto substituované formy uvedených skupin.

Sloučeniny kde:

1) R je fenyl

2) R je fenyl nebo pyridyl,

3) R je pyridyl, thienyl, furyl, benzothienyl, benzofuryl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, isoxazolyl, chinolyl nebo thiazolyl,

4) R je fenyl nebo naftyl,

5) R je pyridyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, isoxazolyl, chinolyl nebo thiazolyl,

6) R je thienyl, furyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothienyl, benzofuryl, isoxazolyl, chinolyl nebo thiazolyl,

7) jeden ze substituentů R^8 a R^9 je atom vodíku a druhý je atom halogenu nebo trifluormethyl,

8) R^8 a R^9 jsou na sobě nezávisle atom chloru, fluoru nebo bromu,

9) R^7 a R^9 jsou na sobě nezávisle atom chloru, fluoru, bromu nebo trifluormethyl,

10) jeden ze substituentů R^8 a R^9 je atom vodíku a druhý je atom halogenu, trifluormethyl, methyl nebo methoxyl,

11) R^{10} a R^{11} je methoxyl,

12) R^{10} a R^{11} jsou na sobě nezávisle methyly nebo methoxyl,

13) R^{10} a R^{11} jsou na sobě nezávisle atom chloru, fluoru nebo bromu,

Sloučeniny pododstavce 11 výše, kde:

14) R je fenyl,

15) R je fenyl nebo pyridyl,

16) R je pyridyl, thienyl, furyl, benzothienyl, benzofuryl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, isoxazolyl, chinolyl nebo thiazolyl,

17) R je fenyl nebo naftyl,

18) R je pyridyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, isoxazolyl, chinolyl nebo thiazolyl,

19) R je thienyl, furyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothienyl, benzofuryl, isoxazolyl, chinolyl nebo thiazolyl,

20) jeden ze substituentů R^8 a R^9 je atom vodíku a druhý je atom halogenu nebo trifluormethyl,

21) R^8 a R^9 jsou na sobě nezávisle atom chloru, fluoru nebo bromu,

22) R^7 a R^9 jsou na sobě nezávisle atom chloru, fluoru, bromu nebo trifluormethyl,

23) jeden ze substituentů R^8 a R^9 je atom vodíku a druhý je atom halogenu, trifluormethyl, methyl nebo methoxyl.

Sloučeniny pododstavce 12 výše, kde:

24) R je fenyl,

25) R je fenyl nebo pyridyl,

26) R je pyridyl, thienyl, furyl, benzothienyl, benzofuryl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, isoxazolyl, chinolyl nebo thiazolyl,

27) R je fenyl nebo naftyl,

28) R je pyridyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, isoxazolyl, chinolyl nebo thiazolyl,

29) R je thienyl, furyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothienyl, benzofuryl, isoxazolyl, chinolyl nebo thiazolyl,

30) jeden ze substituentů R^8 a R^9 je atom vodíku a druhý je atom halogenu nebo trifluormethyl,

31) R^8 a R^9 jsou na sobě nezávisle atom chloru, fluoru nebo bromu,

32) R^7 a R^9 jsou na sobě nezávisle atom chloru, fluoru, bromu nebo trifluormethyl,

33) jeden ze substituentů R^8 a R^9 je atom vodíku a druhý je atom halogenu, trifluormethyl, methyl nebo methoxyl,

Sloučeniny pododstavce 13 výše, kde:

34) R je fenyl,

35) R je fenyl nebo pyridyl,

36) R je pyridyl, thienyl, furyl, benzothienyl, benzofuryl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, isoxazolyl, chinolyl nebo thiazolyl,

37) R je fenyl nebo naftyl,

38) R je pyridyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, isoxazolyl, chinolyl nebo thiazolyl,

39) R je thienyl, furyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothienyl, benzofuryl, isoxazolyl, chinolyl nebo thiazolyl,

40) jeden ze substituentů R^8 a R^9 je atom vodíku a druhý je atom halogenu nebo trifluormethyl,

41) R^8 a R^9 jsou na sobě nezávisle atom chloru, fluoru nebo bromu,

42) R^7 a R^8 jsou na sobě nezávisle atom

chloru, fluoru, bromu nebo trifluormethyl,

43) jeden ze substituentů R^8 a R^9 je atom vodíku a druhý je atom halogenu, trifluormethyl, methyl nebo methoxyl.

I když výše uvedené obecné vzorce jasně popisují sloučeniny obecného vzorce I, jsou následující typické příklady uvedeny pro zajištění plné srozumitelnosti pro zemědělské chemiky.

N-[5-(6-chlor-3-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,

N-[5-(4-chlor-3-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,

N-[5-(4,5-dibrom-3-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethylbenzamid,

N-[5-(5-brom-2-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,

N-[5-(4-chlor-2-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethylbenzamid,

N-[5-(5-brom-3-chlor-2-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,

N-[5-(3,4,5-trichlor-2-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,

N-[5-(3-furyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,

N-[5-(5-chlor-2-furyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,

N-[5-(5-brom-3-thienyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,

N-[5-(5-methyl-2-thienyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,

N-[5-(3-chlor-1-naftyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,

N-[5-(2-brom-1-naftyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,

N-[5-(4-fluor-2-naftyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,

N-[5-(3-trifluormethyl-2-naftyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,

N-[5-(4-chlorfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-brom-6-fluorbenzamid,

N-[5-(3-bromfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-fluor-6-methylbenzamid,

N-[5-(3-jodfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-fluor-6-methoxybenzamid,

N-[5-(3-methylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-chlor-6-methylbenzamid,
 N-[5-(3-hydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-brom-6-methylbenzamid,
 N-[5-(3-phenylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,
 N-[5-[3-(3-fluorophenyl)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,
 N-[5-[4-(3-bromophenyl)-phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,
 N-[5-[4-(2-chlorophenyl)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,
 N-[5-[3-(4-chlorophenyl)phenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,
 N-[5-(3,4-dibromophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethylbenzamid,
 N-[5-(3-brom-4-fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-methoxy-6-methylbenzamid,
 N-[5-(3,4-difluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,
 N-[5-(3,5-difluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethylbenzamid,
 N-[5-(3,5-dibromophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,
 N-5-(3-chlor-5-trifluormethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,
 N-[5-(3-brom-5-fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-methoxy-6-methylbenzamid,
 N-[5-(2,4-dibromophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethylbenzamid,
 N-[5-(4-fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-difluorbenzamid,
 N-[5-(2-brom-4-fluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,
 N-[5-(4-brom-2-chlorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-methoxybenzamid,
 N-5-(4-trifluormethylphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dichlorbenzamid,
 N-[5-(2-bromophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-methoxy-6-methylbenzamid,
 N-[5-(6-chlor-1-naftyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,
 N-[5-(5-fluor-2-naftyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,

N-[5-(7-trifluormethyl-1-naftyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,
 N-[5-(4,5,6-trichlor-3-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,
 N-[5-brom-4,6-dichlor-3-pyridyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethylbenzamid,
 N-[5-(3,4,5-tribrom-2-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-methoxy-6-methylbenzamid,
 N-[5-(3-brom-4,6-dichlor-2-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,
 N-[5-(4-methyl-2-thienyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethylbenzamid,
 N-[5-(4-brom-5-methyl-2-thienyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-methoxy-6-methylbenzamid,
 N-[5-(4,5-dichlor-2-thienyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,
 N-[5-(2-benzoxazolyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,
 N-[5-(2-benzo[b]thienyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,
 N-[5-(2-benzo[b]furyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,
 N-[5-(5-isoxazolyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,
 N-[5-(2-thiazolyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,
 N-[5-(4-jodphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-chlor-6-methoxybenzamid,
 N-[5-(4-jodphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dichlorbenzamid,
 N-[5-(3-jodphenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-brom-6-methylbenzamid,
 N-[5-(5-trifluormethyl-2-naftyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethylbenzamid,
 N-[5-(4-chlor-1-naftyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-methoxy-6-methylbenzamid,
 N-[5-(2-furyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethylbenzamid,
 N-[5-(5-brom-3-furyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-methoxy-6-methylbenzamid,
 N-[5-(6-brom-2-benzo[b]thienyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,
 N-[5-(4-methyl-2-benzo[b]thienyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,

N-[5-(5-chlor-2-benzo[b]furyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,

N-[5-(7-methyl-2-benzo[b]furyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Výhodné sloučeniny obecného vzorce I jsou:

N-[5-(4-chlorfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethylbenzamid,

N-[5-(4-chlorfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,

N-[5-(4-fluorfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethylbenzamid,

N-[5-(4-trifluormethylfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethylbenzamid,

N-[5-(4-fluorfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,

N-[5-(3-trifluormethylfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,

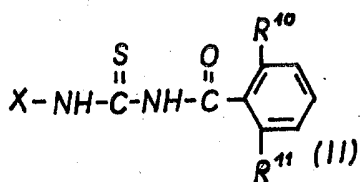
N-[5-(3-chlorfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid,

N-[5-[3,5-bis(trifluormethyl)-fenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid a

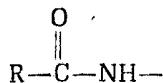
N-[5-(4-trifluormethylfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Sloučeniny obecného vzorce I se připravují postupy, které jsou známé nebo které jsou analogické známým postupům.

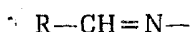
Sloučeniny vzorce I, kde R, R¹⁰ a R¹¹ mají význam uvedený výše se připravují cyklisací sloučenin vzorce II



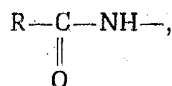
kde R¹⁰ a R¹¹ mají význam uvedený výše ve vzorci I a X je



nebo



kde R má význam uvedený u vzorce I, kromě aminofenylu nebo acetamidofenylu, za použití dehydratačního činidla, jestliže X je



nebo za použití oxidačního činidla, jestliže X je R-CH=N- a případně se redukuje sloučenina vzorce I, kde R⁸ je nitroskupina za vzniku sloučeniny, kde R⁸ je aminoskupina a dále se případně acyluje sloučenina, kde R⁸ je aminoskupina a připraví se sloučenina, kde R⁸ je acetamid skupina.

Vhodnými dehydratačními činidly jsou kyselina fosforečná, kyselina mravenčí, chlorid fosforečný, kysličník fosforečný v přítomnosti silné kyseliny a chloridy a anhydridy benzoové kyseliny a alkanové kyseliny. Výhodnými dehydratačními činidly jsou silné kyseliny, zejména methansulfonová kyselina a koncentrovaná kyselina sírová.

Dehydratační cyklisace se provádí při teplotách od asi 20 do asi 80 °C, s výhodou se reakce provádí při teplotě místnosti. S výhodou se reakce běžně provádí bez rozpouštědla i když v případě potřeby se reakce může provádět v rozpouštědlech včetně v halogenovaných benzenech, a halogenovaných alkanech, jako jsou chlorbenzen, dichlorbenzeny, chloroform a methylen dichlorid.

Výhodným oxidačním činidlem je chlorid železitý. Rovněž tak se mohou používat jiná účinná oxidační činidla, například kyanid železitovápenatý. Oxidační cyklisace se s výhodou provádí v nižších alkanolech, například v ethanolu nebo propanolu při teplotě varu reakční směsi. Obecně se používá teploty od asi 50 do asi 100 °C.

Sloučeniny s aminoskupinou nebo acetamid skupinou na fenylu R se s výhodou připravují tak, že se nejprve připraví odpovídající nitrosubstituovaná sloučenina a pak se redukuje nitroskupina hydrogenačně za použití hydrogenačního katalyzátoru, s výhodou katalyzátoru vzácného kovu za vzniku amino-substituované sloučeniny. Aminoskupina se pak acyluje acetanhydridem nebo acetylhalogenidem za vzniku acetamid substituívané sloučeniny.

Jak je organickým chemikům známo, veškeré výchozí sloučeniny používané při přípravě sloučenin vzorce I jsou připravené známými způsoby.

Následující příklady popisují synthesy typických sloučenin a následující přípravy popisují synthesy typických výchozích sloučenin. Ve všech příkladech byly sloučeniny identifikovány NMR analýsou, elementární mikroanalýsou a v některých případech infračervenou analýsou a hmotovou spektroskopií.

První skupina příprav a příkladů popisuje typické cyklisace využívající dehydratační činidla.

Příprava 1

1-(4-Chlorbenzoyl)-4-(2,6-dimethoxybenzoyl)-thiosemikarbazid

Roztok 0,76 g thiokyanatanu amonného se v 20 ml chlorbenzenu zahřívá na 70 °C v 100 ml baňce. Po několika minutách se přikape 2,0 g 2,6-dimethoxybenzoylchloridu v 30 ml chlorbenzenu a po skončení přikapávání se směs míchá 15 minut. Pak se přidá 1,7 g 4-chlorbenzoylhydrazinu suspenzovaného v 20 ml chlorbenzenu a vzniklá směs se míchá 30 minut při 70 °C. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a ke zbytku se přidá 50 ml vody. Po tříhodinovém míchání vodné směsi se pevné podíly oddělí, vysuší a získá se 2,7 g 1-(4-chlorbenzoyl)-4-(2,6-dimethoxybenzoyl)-thiosemikarbazidu, t. t. 206 až 208 °C.

Vypočteno	Nalezeno
% C 51,84	52,12
% H 4,09	4,35
% N 10,67	10,67

Příklad 1

N-[5-(4-Chlorfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid

1 g výše připraveného meziproduktu se pomalu přidá za míchání a chlazení k 5 g koncentrované kyseliny sírové. Směs se míchá při teplotě místnosti 4 hodiny a pak se nalije do 300 ml ledu. Pevné podíly se oddělí, vysuší a krystalisací z ethylacetátu se získá 0,45 g N-[5-(4-chlorfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid, t. t. 238 až 240 °C.

Vypočteno	Nalezeno
% C 54,33	54,01
% H 3,75	3,84
% N 11,18	11,22

Příprava 2

1-(4-Hydroxybenzoyl)-4-(2,6-dimethoxybenzoyl)-thiosemikarbazid

2,0 g 2,6-dimethoxybenzoylchloridu se rozpustí v 20 ml tetrahydrofuranu a přidává se k 0,76 g thiokyanatanu amonného v 10 ml tetrahydrofuranu za varu pod zpětným chladičem. Po skončení přidávání se směs míchá 15 minut při bodu varu a pak se přidá 1,5 g 4-hydroxybenzoylhydrazinu v 20 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se dále zahřívá 30 minut, ochladí se a odpařením ve vaku se připraví olejovitý zbytek, který převážně sestává z 1-(4-hydroxybenzoyl)-4-(2,6-dimethoxybenzoyl)-thiosemikarbazidu.

Příklad 2

N-[5-(4-Hydroxyfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid

Výše připravený odparek se míchá a při-

kape se k němu 20 g methansulfonové kyseliny. Po čtyřhodinovém míchání při teplotě místnosti se roztok nalije do 300 ml ledové vody a pH roztoku se upraví hydroxidem amonným na 7,5. Sraženina se oddělí a překrystaluje z acetonu. Získá se 2,5 g N-[5-(4-hydroxyfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid, t. t. nad 260 °C.

Vypočteno	Nalezeno
% C 57,13	56,98
% H 4,23	3,96
% N 11,76	11,52

Příklad 3

N-[5-(4-Pyridyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid

Postupem podle příkladů 1 a 2, se nechá reagovat 2,2 g 2,6-dimethoxybenzoylchloridu s 1,4 g 4-pyridylkarbonylhydrazinu a připraví se odpovídající 1-(4-pyridylkarbonyl)-4-(2,6-dimethoxybenzoyl)-thiosemikarbazid.

Thiosemikarbazid, kapalina se míchá a za chlazení se přikapává 20 g methansulfonové kyseliny. Po pěti hodinovém míchání při teplotě místnosti se reakční směs zpracuje postupem popsaným výše a připraví se 2,9 g N-[5-(4-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid, t. t. 241 až 243 °C.

Nalezeno	Vypočteno
% C 55,90	56,13
% H 4,21	4,12
% N 16,47	16,36

Příklad 4

N-[5-(5-Chlor-2-benzo[b]thienyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid

4 g 1-[(5-chlor-2-benzo[b]thienyl)-karbonyl]-4-(2,6-dimethoxybenzoyl)-thiosemikarbazidu připraveného výše, se přidá k 20 g methansulfonové kyseliny a připraví se asi 1,1 g N-[5-(5-chlor-2-benzo[b]thienyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid, t. t. nad 260 °C.

Vypočteno	Nalezeno
% C 52,84	52,62
% H 3,27	3,48
% N 9,73	9,78

Příklad 5

N-[5-(2-Benzothiazolyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid

4,2 g 1-[(2-benzothiazolyl)karbonyl]-4-(2,6-dimethoxybenzoyl)-thiosemikarbazidu se přidá za míchání k 16 g methansulfonové kyseliny. Produkt 2,6 g N-[5-(2-benzothiazolyl)-

-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid vykazuje t. t. nad 260 °C.

Vypočteno	Nalezeno
% C 54,26	54,38
% H 3,54	3,72
% N 14,06	13,81

Příklad 6

N-[5-(2-Chlorfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid

K 10 g methansulfonové kyseliny se přidá 1,4 g 1-(2-chlorbenzoyl)-4-(2,6-dimethoxybenzoyl)thiosemikarbazidu, přičemž teplota se udržuje na nebo pod 35 °C. Jako produkt reakce se získá 1,2 g N-[5-(2-chlorfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid, t. t. 235 až 237 °C.

Vypočteno	Nalezeno
% C 54,33	54,57
% H 3,75	3,95
% N 11,18	11,19

Příklad 7

N-[5-(2-Chinolyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid

2,0 g 2,6-dimethoxybenzoylchloridu se nechá reagovat s 1,9 g (2-chinolyl)karbonylhydrazinu za vzniku odpovídajícího 1-(2-chinolylkarbonyl)-4-(2,6-dimethoxybenzoyl)thiosemikarbazidu, který se cyklizuje s methansulfonovou kyselinou za vzniku 1,75 g N-[5-(2-chinolyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid, t. t. nad 260 °C.

Vypočteno	Nalezeno
% C 61,21	61,09
% H 4,11	4,30
% N 14,28	13,95

Příklad 8

N-[5-(3-Chinolyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid

Postupem podle výše uvedeného příkladu se 2,09 g 2,6-dimethoxybenzoylchloridu nechá reagovat s (3-chinolyl)karbonylhydrazinem za vzniku 1-(3-chinolylkarbonyl)-4-(2,6-dimethoxybenzoyl)thiosemikarbazidu, který se cyklizuje s methansulfonovou kyselinou za vzniku 1,7 g N-[5-(3-chinolyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid, t. t. 242 až 243 °C.

Vypočteno	Nalezeno
% C 61,22	60,97
% H 4,11	4,17
% N 14,28	14,01

Následující příklad uvádí typickou cyklizaci využívající oxidační činidlo.

Příklad 9

N-[5-(4-Chlorfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid

3,78 g 4-chlorbenzaldehydu, 4-(2,6-dimethoxybenzoyl)thiosemikarbazonu se přidá k 400 ml ethanolu a 10,8 g hexahydrátu chloridu železitého. Směs se míchá hodinu při teplotě varu, pak se ochladí a zahustí ve vakuu. Odparek se promyje kyselinou chlorovodíkovou a pevné podíly se suspendují ve vodě a neutralizují se. Pevné podíly se odfiltrují a rozpustí v ethanolu. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se překrytaluje z ethylacetátu a získá se 2,1 g N-[5-(4-chlorfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid, t. t. 246 až 248 °C.

Vypočteno	Nalezeno
% C 54,33	54,19
% H 3,75	3,47
% N 11,18	11,27

Synthesa následujících příkladů sloučenin se provádí postupem podle výše uvedených příkladů. Příklady sloučenin jsou nejprve pojmenovány a pak jsou v tabulce uvedeny teploty tání a elementární analýzy produktu.

Příklad 10

N-[5-(1-Naftyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Příklad 11

N-[5-(2,4-Dichlorfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Příklad 12

N-[5-(3,5-Dichlorfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Příklad 13

N-[5-(3-Fluorfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Příklad 14

N-[5-(4-Chlorfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dichlorbenzamid.

Příklad 15

N-[5-(4-Kyanofenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Příklad 16

N-[5-(3,5-bis-Trifluormethyl/fenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Příklad 17

N-[5-(2-Fluorfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Příklad 18

N-[5-Fenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dichlorbenzamid.

Příklad 19

N-[5-(4-Trifluormethylfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dichlorbenzamid.

Příklad 20

N-[5-(4-Chlorfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-chlor-6-methylbenzamid.

Příklad 21

N-[5-(4-Chlorfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-difluorbenzamid.

Příklad 22

N-[5-(4-Chlorfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethylbenzamid.

Příklad 23

N-[5-(4-Bromfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dichlorbenzamid.

Příklad 24

N-[5-(4-Fluorfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dichlorbenzamid.

Příklad 25

N-[5-(3,4-Dichlorfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethylbenzamid.

Příklad 26

N-[5-(4-Fluorfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethylbenzamid.

Příklad 27

N-[5-(4-Trifluormethylfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethylbenzamid.

Příklad 28

N-[5-(4-Bromfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethylbenzamid.

Příklad 29

N-[5-Fenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethylbenzamid.

Příklad 30

N-[5-(4-Fluorfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Příklad 31

N-[5-(2-Thienyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Příklad 32

N-[5-(2-Furyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Příklad 33

N-[5-(4-Methylfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Příklad 34

N-[5-(4-Fenylfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Příklad 35

N-[5-(3-Trifluormethylfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Příklad 36

N-[5-(3-Chlorfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Příklad 37

N-[5-(4-Trifluormethylfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Příklad 38

N-[5-Fenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Příklad 39

N-[5-(4-Chlorfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-methoxybenzamid.

Příklad 40

N-[5-(3-Trifluormethylfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethylbenzamid.

Příklad 41

N-[5-[4-(4-Bromfenyl)fenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Příklad 42

N-[5-[4-(4-Chlorfenyl)fenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Příklad 43

N-[5-(4-Bromfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Příklad 44

N-[5-[4-(4-Fluorfenyl)fenyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Příklad 45

N-[5-(2-Naftyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Příklad 46

N-[5-(3,4-Dichlorfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Příklad 47

N-[5-(3-Hydroxyfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Příklad 48

N-[5-(4-Methoxyfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Příklad 49

N-5-(4-Nitrofenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Příklad 50

N-[5-(3-Chlorfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Příklad 51

N-[5-(2-Naftyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethylbenzamid.

Příklad 52

N-[5-/3,5-bis(Trifluormethyl)fenyl/-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethylbenzamid.

Příklad 53

N-[5-(3-Thienyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Příklad 54

N-[5-(3-Furyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Příklad 55

N-[5-(5-Brom-2-furyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Příklad 56

N-[5-(4-Jodfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Příklad 57

N-[5-(5-Brom-3-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Příklad 58

N-[5-(5-Chlor-2-thienyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Příklad 59

N-[5-(3-Isoxazolyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid.

Příklad číslo	T. t. °C	% C	% H	% N
10	209—210	64,24	4,58	10,88
11	>260	49,56	3,17	10,30
12	249—251	49,89	3,25	10,49
13	216—218	57,00	4,07	11,75
14	>260	46,60	1,90	10,75
15	>260	58,82	3,85	15,09
16	236—237	48,01	2,81	9,07
17	248—249	57,12	3,74	11,77
18	232—237	51,22	2,59	11,99
19	>260	45,96	1,90	9,96
20	258—260	52,61	2,91	11,58
21	>260	50,97	2,57	11,86
22	247—249	59,42	4,22	11,94
23	>260	42,27	2,13	9,58
24	254—256	47,84	4,55	11,24
25	>260	54,35	3,66	11,16
26	231—233	62,16	4,52	12,70
27	240—242	57,19	4,04	11,30
28	250—252	52,23	3,80	11,11
29	248—250	65,72	4,77	13,28
30	248—251	57,11	3,95	11,53
31	256—259	52,06	3,92	11,74
32	233—235	54,39	4,12	12,52
33	228—230	60,63	4,77	11,66
34	236—239	66,02	4,92	10,39
35	183—185	52,59	3,43	10,49
36	213—214	54,60	4,02	11,38
37	217—220	52,56	3,37	10,37
38	253—255	60,09	4,77	11,99
39	214—216	55,40	3,63	11,91
40	>260	57,10	3,82	11,19
41	259—261	55,45	3,53	8,84
42	259—261	61,02	3,84	9,36
43	240—243	48,36	3,55	10,29
44	255—257	63,08	4,19	10,00
45	230—232	64,43	4,66	11,01
46	255—257	50,04	3,24	10,25
47	243—245	57,38	4,36	12,01
48	239—241	58,29	4,88	11,46
49	>260	53,07	3,51	14,36
50	>260	59,24	4,27	12,17
51	235—237	69,91	4,95	11,43
52	230—232	51,16	2,68	9,36
53	260	52,13	3,82	12,06
54	255—257	54,23	4,22	12,44
55	207—209	43,72	3,10	10,18
56	180—182	43,85	3,12	8,85
57	259—261	45,89	3,21	13,02
58	259—260	47,46	3,36	11,14
59	228—229	50,39	3,85	16,62

Následující příklady objasňují přípravu amino- a acetamido-substituovaných sloučenin.

Příklad 60

N-(4-Aminofenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid

3,6 g nitrofenylsloučeniny připravené v příkladu 49 se hydrogenuje v tetrahydrofuranu v přítomnosti 5 % paládia na uhlí jako katalyzátoru. Po hydrogenaci se rozpouštědlo odpaří k suchu ve vakuu a odparek se překrystaluje z ethylacetátu. Katalyzátor se promyje ethanolem a dimethylformamidem a rozpouštědlo se odpaří k suchu. Odparek se pak překrystaluje z ethylacetátu a ze spojených překrystalovaných produktů se získá 1,8 g N-(4-aminofenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamidu t. t. 232 až 234 °C.

Vypočteno	Nalezeno
% C 57,30	56,95
% H 4,49	4,67
% N 15,73	15,41

Příklad 61

N-[5-(4-Acetamidofenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid

0,5 g produktu podle příkladu 60 se rozpustí v 20 ml pyridinu a přidá se 0,2 ml acetanhydridu v 5 ml tetrahydrofuranu, přičemž reakční směs se ochladí tak, aby se teplota udržovala pod 35 °C. Po skončení přidávání se směs míchá 16 hodin při teplotě místnosti a odpaří se k suchu za vakuu. Odparek se překrystaluje z ethylacetátu a získá se 0,25 g N-[5-(4-acetamidofenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid, t. t. 211 až 213 °C.

Vypočteno	Nalezeno
% C 57,42	57,70
% H 4,31	4,61
% N 14,10	13,80

Sloučeniny vzorce I byly testovány na živém hmyzu, aby se stanovil rozsah jejich insekticidní účinnosti. V následujících testech jsou uvedeny typické pokusy a získané výsledky.

V mnoha případech byly provedeny opakované testy za použití jedné aplikační dávky a výsledky těchto testů byly zprůměrovány. Prázdná místa u dat tabulek uvedených níže udávají, že při uvedené aplikační dávce nebyly provedeny žádné testy. Sloučeniny byly identifikovány čísly příkladů.

Test 1

Test na *Epilachna varivestis* a *Spodoptera eridania*

Každá testovaná sloučenina byla upravena tak, že 10 mg sloučeniny se rozpustí v 1 ml rozpouštědla sestávajícího ze směsi bezvodého ethanolu a acetonu 1 : 1 obsahujícího 23 g Toximul R a 13 g Toximul S na 1 litr. (Toximul R a S jsou obchodní značky pro směsi sulfonátových neiontových povrchově aktivních látek produkovaných firmou Stephan Chemical Co., Northfield, Illinois, USA). Každý vzorek se pak disperguje v 9 ml vody a připraví se tak koncentrace 1000 ppm testované sloučeniny. Tato disperze se pak ředí vodou a připravují se případně nižší koncentrace. Disperze se stejnoměrně nastříkají na desetidenní rostliny fazolí a rostliny se ponechají uschnout.

Listy se z rostlin odejmou a konce listů se obalí vatou namočenou ve vodě. Dva listy se umístí do každé z 100 mm Petriho misky z umělé hmoty a do každé z nich se vloží 5 larev *Epilachna varivestis* v druhém nebo třetím instaru nebo 5 larev *Spodoptera eridania* v druhém nebo třetím instaru. Pro každou testovanou sloučeninu byly použity tři misky. Misky byly ponechány 4 dny při teplotě 25 °C a 51% relativní vlhkosti, načež bylo provedeno první hodnocení insekticidní účinnosti. Některé z misek byly ponechány ještě další tři dny, kdy bylo provedeno další hodnocení.

Insekticidní účinnost byla hodnocena podle následující stupnice, přičemž byly srovnávány kontroly s rozpouštědly a neošetřené kontroly.

- 0 = žádná uhynulá larva
- 1 = 1 až 7 uhynulých larev
- 2 = 8 až 14 uhynulých larev
- 3 = 15 uhynulých larev

Následující tabulka uvádí výsledky testů typických sloučenin.

Tabulka 1

Sloučenina číslo	Množství ppm	Epilachna varivestis		Spodoptera eridania	
		4 dny	7 dní	4 dny	7 dní
1	1000	2	3	3	3
	100	2	2	3	3
	50	2	2	2	2
	25	2	2	1	2
	10	1	2	0	1
2	1000	1	2	0	0
	100	1	2	0	0
3	1000	2	3	2	3
	100	0	0	0	0
4	1000	0	2	0	1
5	1000	1	3	1	3
	100	0	2	1	1
6	1000	1	3	2	1
	100	1	2	1	1
7	1000	2		0	
8	1000	2	3	0	2
10	1000	1	2	2	2
	100	0	1	0	1
11	1000	1	2	2	2
	100	1	1	1	0
12	1000	0	0	3	3
	100	0	0	2	3
	50			1	2
13	1000	1	2	3	3
	100	0	2	2	2
	50			0	2
14	1000	0	1	3	3
	100	0	0	1	1
15	1000	0	0	2	2
	100	0	0	0	0
16	1000	1	1	3	3
	100	0	1	3	3
	50	1	1	3	3
	25	2	2	2	3
	10	1	1	2	2
	5	0	1	1	2
	1000	2	3	3	2
	100	1	2	1	0
17	50	1	2	0	0
	25	1	2	0	0
	1000	0	0	3	2
	100	0	0	0	0
18	1000	0	0	3	3
	100	0	0	1	1
19	1000	1	2	3	3
	100	1	1	2	2
20	1000	0	0	2	2
	100	0	0	0	0
21	1000	2	2	3	3
	100	1	2	2	3
	50	2	3	1	2
22	1000	1	2	1	1
	25	0	0	2	2
	100	0	0	0	0
23	1000	0	0	3	3
	100	0	0	1	1
24	1000	1	1	0	3
	100	0	0	0	0
25	1000	0	0	0	0
	100	0	0	0	0

Sloučenina číslo	Množství ppm	Epilachna varivestis		Spodoptera eridania	
		4 dny	7 dní	4 dny	7 dní
26	1000	1	2	3	3
	100	2	2	2	3
	50	2	3	2	2
	25	2	3	1	2
	20	1	3	1	2
	10	1	2	1	1
27	1000	2	3	3	3
	100	1	2	2	2
	50	0	1	1	2
	25	0	1	0	1
28	1000	2	2	3	3
	100	1	2	2	2
	50	1	2	1	2
	25	1	1	0	0
29	1000	1	2	2	3
	100	1	2	0	0
30	1000	2	3	3	3
	100	1	2	3	3
	50	1	2	2	2
	25	0	2	1	2
31	1000	1	0	3	2
	100	0	0	0	0
32	1000	2	2	2	2
	100	1	2	0	1
33	1000	1	3	2	2
	100	0	2	0	0
34	1000	0	0	3	3
	100	0	0	2	2
35	1000	2	2	3	3
	100	2	2	2	3
	50	2	2	2	2
	25	2	2	2	3
	10	1	2	2	2
	5			1	2
	2,5			1	1
36	1000	2	3	2	3
	100	2	2	2	2
	50			1	2
	25			1	1
	1000	2	3	3	3
37	100	2	2	3	3
	50	3	3	3	3
	25	3	3		
	10	2	3		
	1000	2	3	3	3
38	100	0	1	0	0
	1000	0	1	3	3
39	100	0	0	0	0
	1000	2	2	2	2
40	100	0	0	0	0
	1000	0	0	2	3
41	100	0	0	0	0
	1000	0	0	3	3
42	100	0	0	1	2
	1000	0	2	1	3
43	100	1	2	3	3
	50	1	3	1	2
	25	1	2	2	2
	1000	0	0	3	3
44	100	1	1	2	2
	50	0	1	2	2
	25	0	1	0	1

Sloučenina číslo	Množství ppm	Epilachna varivestis		Spodoptera eridania	
		4 dny	7 dní	4 dny	7 dní
45	1000	0	1	2	1
	100	1	1	1	0
46	1000	1	1	3	3
	100	0	0	1	1
47	1000	1	2	0	0
	100	0	0	0	0
48	1000	2	0	2	0
	100	0	0	0	0
49	1000	2	0	2	0
	100	0	0	0	0
50	1000	2	0	1	0
	100	0	0	0	0
51	1000	1	0	1	0
	100	0	0	0	0
52	1000	1	2	3	3
	100	0	0	3	3
53	1000	1	3	0	0
	100	0	0	0	0
54	1000	1	1	2	2
	100	0	0	0	0
55	1000	3	3	2	3
	100	1	2	3	3
56	1000	3	3	3	3
	100	2	3	2	2
	50	3	2	1	1
	10	1	2	1	1
57	1000	0	1	2	2
	100	0	0	0	1
58	1000	1	1	2	3
	100	0	0	1	1
59	1000	1		3	
	100	0		0	
60	1000	2	0	0	0
	100	0	0	0	0
61	1000	1	0	1	0
	100	0	0	0	0

Test 2

Test vývoje dospělců *Epilachna varivestis* z kukly

Tento test se provádí pro stanovení schopnosti sloučenin bránit vývoj dospělců *Epilachna varivestis* z kukly.

Sloučeniny se upraví postupem popsaným v testu 1 výše. Rostliny fazolí se ošetří postupem popsaným v testu 1 a listy ošetřených rostlin se použijí pro larvy třetího instaru

Epilachna varivestis. Pro každou misku se použijí tři larvy. V případě potřeby se do misek přidají nové listy a larvy se udržují až do zakuklení, během asi 3 až 5 dnů. Kukly se pak umístí do čistých Petriho misek. Po 7 až 10 dnech se spočítá počet vylíhlých dospělců a vypočítá se procento kontroly líhnutí ve srovnání s neošetřenou kontrolou a rozpouštědly jako kontrolou. Pro různé testy byl použit různý počet misek s larvami, v každém případě veškeré misky byly spojeny pro stanovení procenta kontroly.

Tabulka 2

Sloučenina číslo	Koncentrace ppm	% kontroly
1	100	100
	50	100
	25	100
	10	100
22	100	100
	50	100
	25	100
	10	100
26	100	100
	50	100
	25	100
	10	100
27	100	100
	50	48
	25	3
	10	11
30	100	100
	50	100
	25	100
	10	100
35	100	100
	50	100
	25	100
	10	100
36	100	100
	50	100
	25	100
	10	100
37	100	93
	50	50
	25	65
	10	50

Test 3

Test životního cyklu *Epilachna varivestis*

Tento test byl proveden postupem podle testu 1, s tou výjimkou, že byly použity lar-

vy v poslední fázi třetího instaru. Larvy byly hodnoceny po třech dnech pro stanovení larvicidního účinku a počet vyvinulých dospělců byl stanoven spočítáním po úplném zakuklení a vyvinutí dospělců u neošetřené kontroly.

Tabulka 3

Sloučenina číslo	Množství ppm	% kontroly larev	% kontroly vývoje dospělců
14	1000	60	12
	100	70	0
	50	80	0
	25	50	0

Test 4

Test životního cyklu *Epilachna varivestis*

Tento test byl proveden postupem podle metody popsané bezprostředně výše, s tou výjimkou, že byly použity larvy druhého in-

staru a výsledky byly hodnoceny 3., 8. a 21. den po ošetření. První hodnocení uvádí larvicidní účinek, neboť larvy se dosud nepočaly kuklit. Dvacátýprvý den byly spočítány vylíhlí dospělci z kukel. V každém případě výsledky uvedené níže udávají procento kontroly ve srovnání s kontrolním pokusem.

Tabulka 4

Sloučenina č.	Množství ppm	Procento kontroly		
		3. den	8. den	21. den
1	1000	11	100	100
	100	22	100	100
	10	0	60	100
	1	0	0	71
14	1000	0	20	100
18	1000	0	0	42
19	1000	0	6	100
20	1000	0	100	100

Test 5

Test na *Phormia regina*

Tento test prokazuje účinnost typických sloučenin na *Phormia regina*.

Každá testovaná sloučenina se upraví tak, že se 4 mg rozpustí v 0,4 ml acetonu a smísí se s 40 g homogenizovaných hovězích jater a získá se koncentrace 100 ppm. Nižší koncentrace sloučenin se připravují použitím acetonového roztoku obsahujícího příslušná množství sloučeniny.

Zpracovaná játra se rozdělí do dvou 250 mililitrových baněk z umělé hmoty a každá dávka se infikuje dvoudenními larvami *Phor-*

mia regina. Játra se umístí na vrstvu dřevěných hoblínek a převrství se další dávkou hoblínek. Veškeré baňky včetně baněk s rozpouštědly a neošetřenou kontrolou se udržují v místnosti s kontrolovanou teplotou a vlhkostí až do zakuklení. Veškeré kukly se pak odstraní, umístí se do čistých Petriho misek z umělé hmoty a udržují se v nich dokud se nevyvíhnou dospělé mouchy z kontrolních kukel.

Počet kukel na baňku se počítá v době, kdy se tyto umístí do Petriho misek. Počet vylíhlých dospělců na misku se také spočítá a procento kontroly dospělců je uvedeno v tabulce 5 níže.

Tabulka 5

Sloučenina č.	Množství ppm	% kontroly dospělců
1	100	100
	10	15
	1	0
22	100	0
	10	0
	1	0
26	100	45
	10	0
	1	0
27	100	25
	10	0
	1	0
30	100	100
	10	45
	1	0
35	100	20
	10	0
	1	0
36	100	10
	10	0
	1	0
37	100	25
	10	0
	1	0

Test 6

Larvicidní test *Galleria mellonella*

Tento test byl proveden pro stanovení účinku určitých sloučenin na *Galleria mellonella*, parazita včelích úlů.

Sloučenina v množství dostatečném pro požadovanou koncentraci se rozpustí v 5 ml acetonu a smísí se s 49 g diety složené z

25 g dětské ovesné kaše, 10,6 ml medu a 8,0 ml glycerinu, 5,3 ml vody a 0,5 ml kapalných vitaminů. Aceton se nechá odpařit a ošetřená potrava se rozdělí do tří Petriho misek a do každé se přidá po pěti larvách druhého a třetího instaru. Misky se udržují sedm dní za kontrolovaných podmínek a stanoví se procento kontroly larev ve srovnání s kontrolami.

Tabulka 6

Sloučenina č.	Množství ppm	% kontroly
1	500	0
	100	0
	50	0
	25	0
	12,5	0
	0	0
22	500	100
	100	100
	50	100
	25	13
	12,5	0
	0	0
26	500	100
	100	100
	50	0
	25	0
	12,5	0
	0	0
27	500	100
	100	100
	50	86
	25	13
	12,5	0
	0	0

Sloučenina č.	Množství ppm	% kontroly
30	500	100
	100	100
	50	13
	25	0
	12,5	0
35	500	100
	100	100
	50	0
	25	0
	20	0
	12,5	13
	10	0
	5	0
36	2,5	0
	500	0
	100	0
	50	0
	25	0
37	12,5	0
	500	100
	100	13
	50	0
	25	0
	20	7
	12,5	0
	10	0
	5	0
	2,5	0

Test 7

Sterilizační test na *Epilachna varivestis*

Tento test se provádí tak, že se dospělci *Epilachna varivestis* ponechají na rostlinách fazole ošetřených disperzí 1000 ppm typické sloučeniny vzorce I. Dospělci se ponechají na těchto rostlinách až do té doby, kdy samice počnou klást vajíčka, chomáčky vajíček od 20 do 30 vajíček se sejmou a inkubují. Žádné z vajíček dospělců živých na rostlinách ošetřených sloučeninou podle příkladu 35 se nevyklíhne. Sloučenina úplně sterilizuje brouky živé na ošetřených listech.

Test 8

Test na *Lepidoptera* na poli růžičkové kapusty

Sloučeniny vzorce I se testují proti škůd-

cům čeledi *Lepidoptera* na poli růžičkové kapusty. Rostliny růžičkové kapusty se přesadí na polní pozemky a ošetření počne asi čtyři týdny po přesazení.

Sloučeniny jmenované v tabulce níže se upraví na smáčitelné prášky a dispergují se ve vodě na koncentrace uvedené níže, přičemž disperze se stříkají v množství asi 1000 litrů na hektar.

Sloučeniny se aplikují třikrát v sedmidenních intervalech a hmyz napadající rostliny se spočítá sedmý den po třetí aplikaci.

Kontrola hmyzu získaná použitím sloučenin je popsána v tabulce níže jako procento redukce počtu hmyzu ve srovnání k počtu hmyzu napadajícího neošetřené kontrolní rostliny.

Růžičková kapusta je přednostně napadána dvěma druhy *Pieris rapae* a *Trichoplusia ni*. Kontrola těchto dvou druhů je uvedena v tabulce níže jako kontrola všech druhů *Lepidoptera*.

Sloučenina č.	Množství kg/ha	Pieris rapae	Procento kontroly Trichoplusia ni	celkem Lepidoptera
1	0,14	49	24	39
	0,28	77	38	61
	0,56	67	45	58
	1,1	91	52	75
16	0,14	91	72	83
	0,28	100	31	72
	0,56	100	66	86
	1,1	100	79	92
22	0,14	40	0	11
	0,28	49	52	50
	0,56	72	17	50
	1,1	91	45	72
35	0,14	44	17	33
	0,28	77	59	69
	0,56	95	24	67
	1,1	91	59	78
37	0,14	95	72	86
	0,28	86	52	72
	0,56	95	72	86
	1,1	100	31	72

Test 9

Test na *Pieris rapae* na růžičkové kapustě

Tento test se provádí postupem podle me-

tody popsané v testu 8, s tou výjimkou, že sloučeniny se aplikují pouze dvakrát místo třikrát. Jediný hmyz sledovaný u tohoto testu byl *Pieris rapae*.

Sloučenina č.	Množství kg/ha	Procento kontroly
1	0,28	66
	0,56	81
	1,1	97
	2,2	97
16	0,28	97
	0,56	97
	1,1	100
	2,2	100
22	0,28	65
	0,56	81
	1,1	94
	2,2	97
35	0,28	75
	0,56	88
	1,1	97
	2,2	97
37	0,28	97
	0,56	100
	1,1	100
	2,2	100

Následující test byl proveden podle výše popsaných testů, přičemž byl testován známý insekticid Dimilin, N-[4-chlorfenylami-

nokarbonyl]-2,6-difluorbenzamid. Výsledky při různých koncentracích jsou uvedeny níže.

Množství ppm	Epilachna varivestis		Spodoptera eridania	
	4 dny	7 dní	4 dny	7 dní
1000	3		1	0
1000	2		1	0
100	0		0	
100	1		0	

Výše uvedená data ukazují na silný insekticidní účinek sloučenin vzorce I. Entomologům bude tedy zřejmé, že sloučeniny jsou široce použitelné pro kontrolu hmyzu různých řádů, které nepříznivě ovlivňují lidstvo a jeho ekonomické podnikání.

Například sloučeniny jsou použitelné pro kontrolu Coleoptera jako jsou *Anthonomus grandis*, *Crambus caliginosellus*, *Oulema melanopus*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Hypera postica*, *Anthrenus scrophularie*, *Tribolium confusum*, *Lyctidae species*, *Agriotes species*, *Sitophilus oryzae*, *Nodonta puncticollis* a *Conotrachelus neruphar*; Diptera jako jsou *Musca domestica*, *Stomoxys calcitrans*, *Haematobia irritans*, *Phormia regina*, *Hylemya brassicae* a *Psilla rosae*; Lepidoptera, jako jsou *Laspeyresia pomonella*, *Euxoa species*, *Plodia interpunctella*, *Tortricidae species*, *Heliothis zea*, *Ostrinia nubilalis*, *Heliothis rogatalis*, *Trichoplusia ni*, *Thyridopteryx ephemeraeformis*, *Malacosoma americanum* a *Spodoptera frugiperda*; a Orthoptera, jako jsou *Blattella germanica* a *Periplaneta americana*.

Sloučeniny jsou použitelné pro redukci populace hmyzu tím, že se aplikuje insekticidně účinné množství jedné ze sloučenin na látku, kterou hmyz přijme s potravou.

Hmyz může pozřít sloučeninu tím, že se sloučenina nanese na jakoukoli látku, kterou hmyz žere. Například hmyz zamořující rostliny se snadno potlačuje tím, že se sloučenina nanese na části rostlin, které hmyz žere, zejména na listy. Hmyz, který napadá a žere textil, papír, dřevěné produkty a pod. se snadno potlačuje nanesením sloučeniny na tyto produkty. Sloučeniny se mohou stejně účinně použít pro ochranu skladovaného obilí a semen.

Je nutno se zmínit, že sloučeniny brání tvorbě následujících stupňů vývoje hmyzu, který tyto sloučeniny pozřel. Například, jestliže dospělý hmyz sežere tyto sloučeniny, jsou dospělci převážně neovlivněni, ale kladou sterilní vajíčka. Jestliže larva konzumuje tyto sloučeniny, uhynie, aniž by se přeměnila na následující larvální stupeň. Larvy posledního stupně, které konzumují sloučeniny se zakuklí, ale uhynou ve formě kukly.

Entomologům je známo, že není na závidu, jestliže sloučenina vzorce I nutně nevede k vyhubení veškeré populace hmyzu. V některých případech se samozřejmě celá populace zahubí. V jiných případech se zahubí část hmyzu a ostatní přežijí ošetření sloučeninou. Velikost části populace, která uhynie, závisí na druhu hmyzu, druhu použité sloučeniny, na aplikovaném množství, na životnosti hmyzu, na počasí a ostatních faktorech, které jsou známy entomologům. Tak výraz „snížení populace hmyzu“ se rozumí jako snížení počtu živých organismů hmyzu, který v některých, ale ne ve všech případech, způsobuje vymizení populace ošetřeného hmyzu.

Velikost snížení populace hmyzu způso-

bená sloučenina závisí samozřejmě na aplikovaném množství sloučeniny. Ve všech případech se musí použít alespoň insekticidně účinné množství. Výraz „insekticidně účinné množství“ se používá pro popis množství, které je dostatečné pro měřitelné snížení ošetřené populace hmyzu. Insekticidní účinná množství se pohybují v rozmezí od 1 do 1000 ppm.

Aplikované množství insekticidů se běžně vyjadřuje jako koncentrace insekticidu v disperzi, ve které se aplikuje. Aplikované množství se měří tímto způsobem, protože je výhodné nanést dostatečné množství disperze tak, aby se pokrylo listí nebo jiné látky, které mají být ošetřeny tenkou vrstvou disperze. Množství disperze, která se nanáší, tak závisí na povrchové ploše látky, která má být zkoušena a množství látky závisí na její koncentraci v disperzi.

Disperze, ve kterých se sloučeniny nanášejí, se připravují z typických insekticidních prostředků, které jsou však nové, protože obsahují nové sloučeniny podle předloženého vynálezu. Nejvíce používané jsou vodné disperze připravené smíšením malých množství koncentrovaných insekticidních směsí s příslušným množstvím vody tak, aby se získala požadovaná koncentrace sloučeniny.

Tyto koncentrované ve vodě dispergovatelné prostředky, obsahující obecně od 5 do 90 procent sloučeniny, jsou běžně ve formě emulgovaných koncentrátů nebo smáčitelných prášků.

Smáčitelné prášky obsahují dokonalou směs aktivní sloučeniny v inertním nosiči, který je směsí jemného inertního prášku a povrchově aktivních látek. Koncentrace aktivní sloučeniny je běžně od asi 10 procent do asi 90 procent hmotnostních. Inertní prášek se běžně vybírá z attapulgitových hlinek, montmorillonitových hlinek a diatomických hlinek nebo čištěných křemičitanů. Účinné povrchově aktivní látky obsažené v množství 0,5 až 10 % vztaženo na smáčitelný prášek, jsou například sulfonované ligniny, kondenzované naftalensulfonáty, naftalensulfonáty, alkylbenzensulfonáty, alkylsulfáty a neiontové povrchově aktivní látky, jako jsou addukty ethylenoxidu na alkylfenol.

Typické emulgovatelné koncentráty sloučenin zahrnují běžné koncentrace sloučenin, jako je 50 až 500 g na litr kapaliny, ekvivalent 5 % až 50 %, rozpuštěné v inertním nosiči, který je směsí ve vodě nemísitelného organického rozpouštědla a emulgátoru. Použitelná organická rozpouštědla zahrnují aromatické sloučeniny, zejména xyleny a petrolejové frakce, zejména vysokovroucí naftalenové a olefinické frakce petroleje, jako je těžká aromatická nafta. Stejně tak se mohou použít jiná organická rozpouštědla, jako jsou terpentická rozpouštědla včetně derivátů pryskyřice a komplexní alkoholy, jako je 2-ethoxyethanol. Vhodné emulgátory pro emulgovatelné koncentráty se vybi-

rají ze stejných typů a koncentrací jaké byly použity pro smáčitelné prášky.

Stejně tak je praktické nanášet sloučeniny ve formě roztoků v příslušném organickém rozpouštědle, běžně v jemném petrolejovém oleji, jako olejové postřiky, které se široce používají v zemědělské chemii.

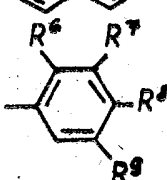
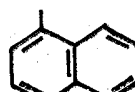
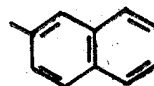
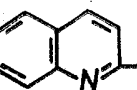
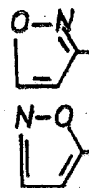
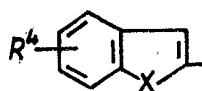
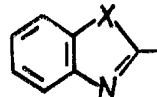
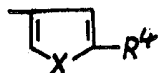
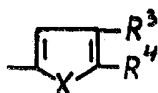
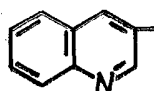
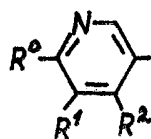
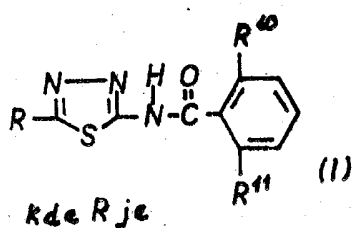
Dále se sloučeniny mohou aplikovat jako směsi ve formě poprašků a aerosolových preparátů. Popraše obsahují sloučeninu v jemně práškované formě dispergovanou v práškovém inertním nosiči. Nosič je běžně hlinka, jako je pyrofilit, bentonit nebo vulkanický

nános nebo montmorillonit. Popraše běžně obsahují koncentrace sloučenin v rozmezí od asi 0,1 % do asi 10 %.

Aerosolové prostředky obsahují sloučeninu vzorce I rozpuštěnou nebo dispergovanou v inertním nosiči, který je směsí propelentu a uzavřenou v tlakové nádobě, ze které se směs rozptyluje rozprašovací tryskou. Směsi propelentu jsou buď nízkověreucí halogenované uhlovodíky, které se mohou smístit s organickými rozpouštědly, nebo vodné suspenze tlakované inertními plyny nebo plynými uhlovodíky.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy thiadiazolylbenzamidů obecného vzorce I



nebo

kde R^0 , R^1 a R^2 jsou na sobě nezávislé atomy vodíku, chloru nebo bromu, přičemž alespoň jedna ze skupin R^0 , R^1 a R^2 je atom chloru nebo bromu,

X je atom kyslíku nebo síry,

R^3 a R^4 jsou na sobě nezávislé atomy vodíku, chloru, bromu nebo methyl, přičemž R^3 je atom vodíku, jestliže X je atom kyslíku,

a buď

1) R^6 a R^7 jsou atomy vodíku, jeden ze substituentů R^8 a R^9 je atom vodíku a druhý

je atom vodíku, chloru, methoxyl nebo atom bromu, jodu, fluoru, trifluormethyl, methyl, hydroxyl, fenyl nebo fenyl monosubstituovaný atomem bromu, chloru nebo fluoru nebo

2) R^6 a R^7 jsou atomy vodíku a R^8 a R^9 jsou na sobě nezávisle atom chloru, fluoru nebo bromu nebo

3) R^6 a R^8 jsou atomy vodíku a R^7 a R^9 jsou na sobě nezávisle atomy chloru, fluoru, bromu nebo trifluormethyl nebo

4) R^7 a R^9 jsou atomy vodíku a R^6 a R^8 jsou na sobě nezávisle atomy fluoru, chloru nebo bromu nebo

5) R^7 , R^8 a R^9 jsou atomy vodíku a R^6 je atom chloru, fluoru nebo bromu, nebo

6) R^6 , R^7 a R^9 jsou atomy vodíku a R^8 je acetamidoskupina, nitroskupina, aminoskupina nebo kyanoskupina,

R^{10} a R^{11} jsou na sobě nezávisle atom vodíku, atom chloru, fluoru, bromu, methyl nebo methoxyl,

přičemž

1) jeden ze substituentů R^{10} a R^{11} může být atom vodíku, jestliže a pouze jestliže druhý je methoxyl,

2) alespoň jeden ze substituentů R^{10} a R^{11} musí být methyl nebo methoxyl, ledaže

a) R^8 není atom vodíku a R^6 , R^7 a R^9 jsou atomy vodíku nebo

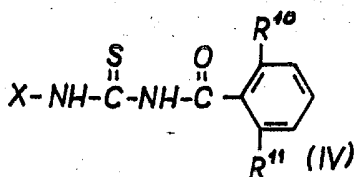
b) R^6 a R^8 jsou atomy vodíku a jeden nebo oba substituenty R^7 a R^9 jsou trifluormethyl,

3) ani R^8 ani R^9 nejsou fenyl, acetamidoskupina, methoxyl, nitroskupina, aminoskupina, kyanoskupina nebo substituovaný fenyl, ledaže jak R^{10} tak R^{11} jsou methoxyly,

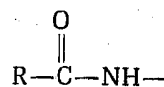
4) dva ze substituentů R^7 , R^8 a R^9 jsou atomy vodíku, ledaže R^{10} a R^{11} jsou methyly nebo methoxyly,

5) jak R^{10} tak R^{11} jsou methoxyly nebo methyly, jestliže R je pyridyl, naftyl, furyl nebo thienyl,

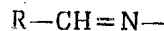
6) jak R^{10} tak R^{11} jsou methoxyly, jestliže R je benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzothienyl, benzofuryl, isoxazolyl, chinolyl nebo thiazolyl vyznačený tím, že se cyklisuje sloučenina obecného vzorce IV



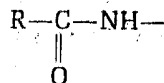
kde R^{10} a R^{11} mají význam uvedený u vzorce I a X je



nebo



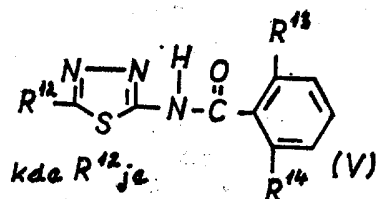
kde R má význam uvedený ve vzorci I, kromě aminofenylu nebo acetamidofenylu, s dehydratačním činidlem při 20 až 80 °C, jestliže X je



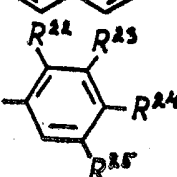
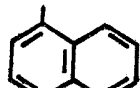
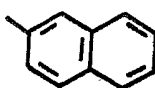
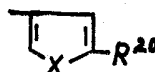
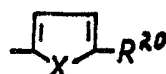
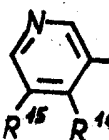
nebo s oxidačním činidlem při 50 až 100 °C,

R) R^{23} , R^{24} a R^{25} jsou atomy vodíku a R^{22} kuje sloučenina vzorce I, kde R^8 je nitroskupina za vzniku sloučeniny, kde R^8 je aminoskupina a dále se případně acyluje sloučenina, kde R^8 je aminoskupina za vzniku sloučeniny, kde R^8 je acetamidoskupina.

2. Způsob podle bodu 1, pro přípravu sloučenin obecného vzorce V



kde R^{12} je



nebo

kde R^{15} , R^{16} jsou na sobě nezávisle atom vodíku, chloru nebo bromu, přičemž alespoň jeden ze substituentů R^{15} a R^{16} je atom chloru nebo bromu,

X je atom kyslíku nebo síry,

R^{20} je atom vodíku, chloru, bromu nebo methyl a buď

1) R^{22} a R^{23} jsou atomy vodíku, jeden ze substituentů R^{24} a R^{25} je atom vodíku a druhý je atom vodíku, chloru, bromu, fluoru, trifluormethyl, methyl, hydroxyl, fenyl nebo fenyl monosubstituovaný atomem bromu, chloru nebo fluoru nebo

2) R^{22} a R^{23} jsou atom vodíku a R^{24} a R^{25} jsou na sobě nezávisle atom chloru, fluoru nebo bromu nebo

3) R^{22} a R^{24} jsou atom vodíku a R^{23} a R^{25} jsou na sobě nezávisle atom chloru, fluoru, bromu nebo trifluormethyl nebo

4) R^{23} a R^{25} je atom vodíku a R^{22} a R^{24} jsou na sobě nezávisle atom chloru, fluoru nebo bromu nebo

R) R^{23} , R^{24} a R^{25} jsou atomy vodíku a R^{22} je atom chloru, fluoru nebo bromu,

R^{13} a R^{14} jsou na sobě nezávisle atom vodíku, chloru, fluoru, bromu, methyl nebo methoxyl, přičemž

1) jeden ze substituentů R^{13} a R^{14} může být atom vodíku, jestliže a pouze jestliže druhý je methoxyl,

2) alespoň jeden ze substituentů R^{13} a R^{14} musí být methyl nebo methoxyl, ledaže

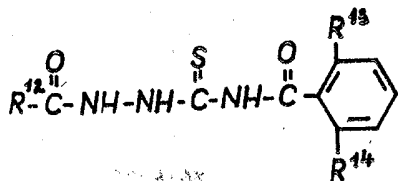
a) R^{24} není atom vodíku a R^{22} , R^{23} a R^{25}

b) R^{22} a R^{24} jsou atomy vodíku a jeden nebo oba substituenty R^{23} a R^{25} jsou trifluor- jsou atomy vodíku nebo methyl,

3) ani R^{24} ani R^{25} nejsou fenyl nebo substituovaný fenyl, ledaže oba substituenty R^{13} a R^{14} jsou methoxyly,

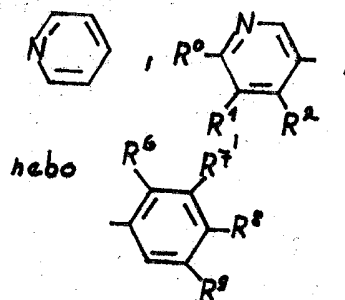
4) dva ze substituentů R^{23} , R^{24} a R^{25} jsou atomy vodíku, ledaže oba R^{13} a R^{14} jsou methyl nebo methoxyl,

5) oba substituenty R^{13} a R^{14} jsou methoxyly, jestliže R je pyridyl, naftyl, furyl nebo thienyl, vyznačený tím, že se cyklizuje sloučenina obecného vzorce VIII

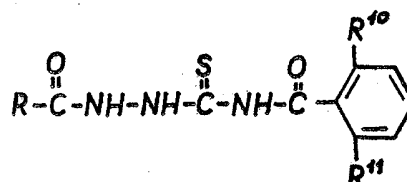


kde R^{12} , R^{13} a R^{14} mají význam uvedený u vzorce V, reakcí s dehydratačním činidlem.

3. Způsob podle bodu 1 pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, kde R^{10} a R^{11} mají význam uvedený v bodě 1, kde R je



kde R^0 , R^1 , R^2 , R^6 , R^7 a R^8 a R^9 mají význam uvedený v bodě 1, vyznačený tím, že se cyklizuje sloučenina vzorce



kde R má význam uvedený výše, přičemž R^8 není aminoskupina nebo acetamidogrupina a R^{10} a R^{11} mají význam uvedený v bodě 1 použitím dehydratačního činidla a případně se redukuje sloučenina vzorce I, kde R^8 je nitroskupina a získá se sloučenina, kde R^8 je aminoskupina a dále se případně acyluje sloučenina, kde R^8 je aminoskupina za vzniku sloučeniny, kde R^8 je acetamidogrupina.

4. Způsob podle bodu 1 pro přípravu N-[5-(4-chlorfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethylbenzamid, vyznačený tím, že se cyklizuje 1-(4-chlorbenzoyl)-4-[2,6-dimethylbenzoyl]-thiosemikarbazid dehydratačním činidlem.

5. Způsob podle bodu 1 pro přípravu N-[5-(4-fluorfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethylbenzamid, vyznačený tím, že se cyklizuje 1-(4-fluorbenzoyl)-4-[2,6-dimethylbenzoyl]-thiosemikarbazid dehydratačním činidlem.

6. Způsob podle bodu 1 pro přípravu N-[5-(4-trifluormethylfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethylbenzamid, vyznačený tím, že se cyklizuje 1-(4-trifluormethylbenzoyl)-4-[2,6-dimethylbenzoyl]-thiosemikarbazid dehydratačním činidlem.

7. Způsob podle bodu 1 pro přípravu N-[5-(4-chlorfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid, vyznačený tím, že se cyklizuje 1-(4-chlorbenzoyl)-4-[2,6-dimethoxybenzoyl]-thiosemikarbazid dehydratačním činidlem.

8. Způsob podle bodu 1 pro přípravu N-[5-(4-fluorfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid, vyznačený tím, že se

cyklizuje 1-(4-fluorbenzoyl)-4-(2,6-dimethoxybenzoyl)thiosemikarbazid dehydratačním činidlem.

9. Způsob podle bodu 1 pro přípravu N-[5-(4-trifluormethylfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamidů, vyznačený tím, že se cyklizuje 1-(3-trifluormethylbenzoyl)-4-(2,6-dimethoxybenzoyl)thiosemikarbazid dehydratačním činidlem.

10. Způsob podle bodu 1 pro přípravu N-[5-(3-chlorfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamidů, vyznačený tím, že se cyklizuje 1-(3-chlorbenzoyl)-4-(2,6-dimethoxybenzoyl)-thiosemikarbazid dehydratačním činidlem.

11. Způsob podle bodu 1 pro přípravu N-[5-(4-trifluormethylfenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamidů, vyznačený tím, že se cyklizuje 1-(4-trifluormethylbenzoyl)-4-(2,6-dimethoxybenzoyl)thiosemikarbazid dehydratačním činidlem.

12. Způsob podle bodu 1 pro přípravu N-[5-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamidů, vyznačený tím, že se cyklizuje 1-[3,5-bis(trifluormethyl)benzoyl]-4-(2,6-dimethoxybenzoyl)-thiosemikarbazid dehydratačním činidlem.